



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 050–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CINACALCET EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDARIO A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ESTADIO V
EN TERAPIA SUSTITUTIVA RENAL**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Raúl Alonso Timaná Ruiz - Director, Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-ESSALUD.
5. Carlos Alexander Alva Díaz - Equipo Técnico, Dirección Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - IETSI-ESSALUD.
6. Carla Patricia Póstigo Oviedo - Médico Nefrólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.
7. Renzo Pavel Valdivia Vega - Médico Nefrólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
8. Juana Lucila Hinojosa Sayán - Médico Nefrólogo, Centro Nacional de Salud Renal - ESSALUD.
9. Edwin Eduardo Pérez Tejada - Médico Nefrólogo, Centro Nacional de Salud Renal - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de cinacalcet en el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica de estadio V en terapia sustitutiva renal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 050–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

CaSr	Receptores de calcio
DIGEMID	Dirección General Medicamentos Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency
ERC	Enfermedad Renal Crónica
GPC	Guía de Práctica Clínica
HPT	Hiperparatiroidismo
HPTs	Hiperparatiroidismo secundario
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
PTH	Paratohormona
TFG	Tasa de Filtración Glomerular
TMO	Trastornos minerales y óseos
RS	Revisión sistemática
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VDR	Receptor de la Vitamina D

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA: CINACALCET	11
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
B. TERMINOS DE BÚSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
IV. RESULTADOS.....	13
i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	14
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA	16
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	16
V. DISCUSIÓN.....	19
VI. CONCLUSIONES.....	23
VII. RECOMENDACIONES.....	24
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
IX. ANEXO N°1: Condiciones de uso	28

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Existe una creciente prevalencia de la enfermedad renal crónica (ECR), dentro de la cual, los trastornos minerales y óseos (TMO), y el hiperparatiroidismo (HPT) asociado, están cobrando gran importancia por su prevalencia y severidad. Se ha reportado un incremento del riesgo de mortalidad general y de eventos cardiovasculares en pacientes con TMO.
- La insuficiencia renal crónica (IRC) se acompaña de una mayor absorción del calcio, incremento de paratohormona (PTH) y excreción de fosfatos. A medida que la lesión renal progresa, el fosfato ya no puede ser excretado en respuesta al incremento de PTH, y por lo tanto este comienza a incrementarse causando hiperfosfatemia. Esta hiperfosfatemia suprime la oxidación de calcidiol inactivo (25-hidroxitamina D) a calcitriol, produciendo niveles bajos de calcitriol que reducen la absorción intestinal de calcio llevando a hipocalcemia. La hipocalcemia, la hiperfosfatemia y los niveles bajos de calcitriol estimulan de manera independiente la síntesis y la secreción de PTH conduciendo a HPT secundario.
- Los fármacos utilizados para tratar a los pacientes con TMO que presentan HPT en ERC estadio 5 en terapia renal sustitutiva tienen cuatro blancos moleculares para regular la glándula paratiroides. De estos potenciales blancos terapéuticos, los fármacos disponibles son los análogos de activos de vitamina D (e.g., calcitriol y paricalcitol), y calcimiméticos (e.g., cinacalcet) que actúan principalmente a nivel de receptores de la vitamina D (VDR) y de receptores de calcio (CaSr), respectivamente. Estos podrían ser indicados en función al grado de disfunción renal y se complementan con la terapia estándar para pacientes con TMO, la cual consiste en dieta, vitamina D y el uso de quelantes. Así, los objetivos del tratamiento incluyen el control del fósforo y de la PTH, evitando la hipercalcemia que pueda resultar de la terapia.
- En la actualidad dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud existe vitamina D y quelantes, los cuales son utilizados dentro de la terapia estándar para pacientes con TMO en enfermedad renal crónica. Asimismo, para pacientes que presentan HPT se cuenta además con calcitriol (vía oral tableta de 0,25 ug y vía endovenosa ampolla de 1 ug), y paricalcitol, (vía oral tableta de 0,25 ug y vía endovenosa ampolla de 1 ug). Sin embargo, existen pacientes en quienes el tratamiento con calcitriol o paricalcitol no son una opción debido a la presencia de hipercalcemia o quienes presentan resistencia a dichos tratamientos. Para estos pacientes la paratiroidectomía sería la opción de tratamiento.

- En una revisión sistemática (RS) donde se incluyeron 13 estudios de cohortes con 22,053 pacientes, se encontró que los pacientes tratados con PT comparados con los tratados con medicamentos, incluyendo análogos de la vitamina D (e.g., calcitriol o paricalcitol) y calcimiméticos (e.g., cinacalcet), tuvieron una reducción del 28 % en la mortalidad por todas las causas y del 37 % en la mortalidad cardiovascular (1). Sin embargo, hay una proporción de pacientes que no pueden someterse a la paratiroidectomía. Además, hay escenarios en los que inclusive siendo los pacientes considerados aptos para la cirugía los tiempos de espera de esta son prolongados; es para estos dos tipos de pacientes previamente mencionados, en quienes cinacalcet podría ser una opción de tratamiento.

- Por ello, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de cinacalcet en el tratamiento de pacientes que presentan hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica de estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), que además presentan hipercalcemia a pesar de terapia estándar con vitamina D y/o quelantes, y resistencia a tratamiento con calcitriol y paricalcitol.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI aprueba el uso de cinacalcet en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) e hipercalcemia, a pesar del tratamiento estándar, y resistencia a calcitriol y paricalcitol; según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de tres años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que hayan recibido dicho tratamiento y a la nueva evidencia internacional disponible al momento de la revisión.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En el marco del desarrollo de nuestra Guía de Práctica Clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con ERC, se decidió evaluar las recomendaciones para pacientes con ERC en estadio V en diálisis. El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sobre la eficacia y seguridad del cinacalcet como alternativa de tratamiento para pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC de estadio V en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), y que además presentan hipercalcemia a pesar de terapia estándar con vitamina D y/o quelantes o resistencia a calcitriol y paricalcitol. Por lo que mediante reuniones con el equipo elaborador de guías se formuló la siguiente pregunta clínica en formato PICO:

P	Pacientes con hiperparatiroidismo secundario a ERC estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodialisis y diálisis peritoneal) no tributario* o resistente a calcitriol y paricalcitol.
I	Cinacalcet más terapia estándar.
C	Paratiroidectomía + Terapia estándar.
O	<p><i>Críticos:</i></p> <p>Mortalidad.</p> <p>Eventos cardíacos.</p> <p>Fracturas.</p> <p>Dolor óseo.</p> <p><i>Importantes, pero no críticos</i></p> <p>Hiperfosfatemia.</p> <p>Hipocalcemia.</p> <p>Hipercalcemia.</p> <p>Hiperparatiroidismo.</p> <p><i>No importantes:</i></p> <p>Nauseas.</p> <p>Vómitos.</p>

* Por existencia de hipercalcemia: niveles elevados de calcio sérico corregido por encima de 10.5 mg/dL por 6 meses.

B. ASPECTOS GENERALES

La ERC es una enfermedad muy prevalente (2), debido a que sus dos principales etiologías (diabetes mellitus e hipertensión arterial), son de elevada frecuencia. Es importante resaltar que una de las complicaciones de la ERC es el trastorno mineral óseo (TMO) (3).

Los TMO son un conjunto de trastornos caracterizados como anormalidad en el metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D, anormalidad en el recambio óseo, mineralización, fuerza, crecimiento lineal, y/o presencia de calcificaciones extraesqueléticas asociada a la enfermedad renal. El término osteodistrofia, está limitado a las alteraciones histológicas en pacientes con ERC (4). Estos trastornos se asocian con una elevación de la mortalidad general y por eventos cardiovasculares, lo que indicaría que un adecuado control de los TMO en la ERC, podría mejorar la calidad y la esperanza de vida (5, 6). Además las alteraciones en los niveles de PTH (> 600 pg/mL), fosforo (> 7.0 mg/dL) y calcio sérico (> 10.0 mg/dL) han sido reconocidos como factores de riesgo para elevación de mortalidad en múltiples estudios prospectivos (7-10) y RS de estudios observacionales (11, 12).

En los TMO existe un incremento progresivo de la PTH con el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (HPTs) que se asocia con el deterioro del estado de salud del paciente con ERC; incluso se han estudiado sus factores de riesgo (13), y se han realizado ECA para encontrar la mejor alternativa terapéutica al respecto (14, 15). Su tratamiento se basa en el entendimiento de la patogénesis y la clínica de esta condición en el contexto de la insuficiencia renal.

La IRC se acompaña de una mayor absorción del calcio y de la excreción de fosfatos. Inicialmente se incrementa la PTH y la excreción renal de fosfatos. Luego, a medida que la lesión renal progresa los fosfatos ya no puede ser excretados en respuesta al incremento de PTH, y por lo tanto éstos comienzan a incrementarse causando hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia suprime la oxidación de calcidiol inactivo (25-hidroxitamina D) a calcitriol. Los niveles bajos de calcitriol reducen la absorción intestinal de calcio conduciendo a hipocalcemia. La hipocalcemia, la hiperfosfatemia y los niveles bajos de calcitriol estimulan de manera independiente la síntesis y la secreción de PTH conduciendo a que se desarrolle un HPTs a la ERC (16). El control de esta complicación es importante porque las alteraciones de la PTH se correlacionan con una elevación de mortalidad, de más de dos veces (HR: 2.10; IC95%: 1.62–2.73, P < 0.001) cuando es >600 pg/mL comparado con pacientes que mantienen niveles entre 150 y 300 pg/mL, o de casi 50 % más riesgo de muerte cuando hay una disminución < 75 pg/mL (HR: 1.46; IC95 %: 1.17–1.83, P = 0.001) (7, 8).

Asimismo, la hipercalcemia se ha descrito como un factor que incrementa independientemente la mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular. Con niveles de calcio sérico > 2.75 mmol/L (11mg/dL), comparado con niveles de 2.10 a 2.37 mmol/L (8.4 a 9.5 mg/dL), se ha estimado un incremento hasta un 70 % en el riesgo de muerte por cualquier causa (HR: 1.70, IC95 %: 1.19–2.42, $P = 0.003$). Se han reportado resultados imprecisos para niveles < 2.10 mmol/L (HR: 0.98, IC95 %: 0.83 – 1.16, $P = 0.808$) (7). Se han identificado datos similares en otros estudios con un comportamiento de las variaciones de calcio y la elevación de la mortalidad en forma de U, tanto para la hipercalcemia y la hipocalcemia (8). Observándose un incremento del riesgo de mortalidad a mayor o menor nivel de alteración de los niveles de calcio sérico o corregido. Estos resultados fueron identificados con la observación de desenlaces a partir de seis meses del seguimiento de los pacientes, con exclusión de los estudios que tenían periodos de seguimientos cortos (< 11 meses) (8, 9, 12). Es probable que el mecanismo subyacente para el incremento de la mortalidad se explique por calcificación extraesquelética y vascular (17), puesto que la elevación del producto calcio y fosforo, se asocian con la calcificación cardiovascular que afecta principalmente a la aorta, las arterias carótida y coronaria, las válvulas cardíacas y el músculo miocárdico.

Todas estas alteraciones, de PTH, fosforo y calcio presentan un patrón de relación con el incremento de la mortalidad que no siguen un patrón lineal, sino que presentan una relación no lineal de tipo U o J. Por lo tanto aunque no existe un consenso general de los niveles de PTH, fosforo y calcio en el manejo de pacientes con TMO que presentan HPTs en pacientes con ERC en diálisis (18), se sugieren los siguientes niveles óptimos para disminuir el riesgo de complicaciones y mortalidad: PTH (prueba de segunda generación) se debe mantener entre 150 y 300 pg/mL (15.9–31.8 pmol/L), fosforo sérico entre 3.5 y 5.5 mg/dL (1.13 – 1.78 mmol/L) y niveles de calcio total corregido entre 8.4 y 9.5 mg/dL (2.10 – 2.37 mmol/L) (16).

Algunos pacientes con ERC en estadios finales desarrollan concentraciones marcadamente elevadas de PTH, a menudo asociadas con hipercalcemia. Esta hipercalcemia también puede ser producida por el mismo tratamiento utilizado como la administración de suplementos de carbonato de calcio, quelantes cálcicos, soluciones dializantes con elevadas concentraciones de calcio o por análogos de la vitamina D (calcitriol o paricalcitol). Tales pacientes a menudo fallan a la terapia médica y, en última instancia, requieren paratiroidectomía. Esta entidad, refleja en parte una hiperplasia severa de las paratiroides, con secreción autónoma de PTH que ya no responde adecuadamente a la concentración plasmática de calcio (19). Esto sucedería por una disminución de la expresión de receptor que censa el calcio de proteína G (CaSR) y el receptor de la vitamina D (VDRs) que da lugar a una falta de supresión de la PTH por el aumento de calcio o análogos de vitamina D (20). Esto explicado además por el desarrollo de hiperplasia glandular.

Para los pacientes que desarrollen HPTs refractario, que no responde a tratamiento médico, la paratiroidectomía es la opción de tratamiento. En una RS donde se incluyeron 13 estudios de cohortes con 22,053 pacientes, se encontró que los pacientes tratados con PT frente a los tratados con medicamentos tuvieron una reducción del 28 % en la mortalidad por todas las causas y del 37% en la mortalidad cardiovascular (1). Sin embargo, esta cirugía no está exenta de presentar complicaciones, en una cohorte de pacientes la mortalidad fue del 2% durante la hospitalización inmediata y en los 30 días posteriores al alta; el 25% de los pacientes requieran ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) durante la hospitalización inmediata; el 24 % fueron rehospitalizados en los 30 días posteriores al alta, y el 29 % de ellos requirieron ingreso a la UCI. (21, 22).

Los fármacos utilizados para tratar los TMO y el HPT tienen cuatro dianas moleculares para regular a la glándula paratiroides: 1) CaSR, 2) VDR, 3) el sensor putativo extracelular de fosfato y 4) el receptor FGF (FGFR)/Complejos kiotho. De estos potenciales blancos terapéuticos, se cuenta con análogos de activos de vitamina D como calcitriol y paricalcitol, y calcimiméticos como cinacalcet, los cuales actúan principalmente a nivel de los VDR y de CaSR, respectivamente. Estos podrían ser combinados en función al grado de disfunción renal y se complementan con el tratamiento estándar con dieta y quelantes. Así, los objetivos del tratamiento incluyen el control de los niveles del fosforo y la PTH, evitando la hipercalcemia que pueda resultar de la terapia ya que la hiperfosfatemia, el HPT y la hipercalcemia tienen potenciales roles en la patogénesis de la calcificación vascular.

En la actualidad dentro del peticitorio farmacológico de EsSalud existe vitamina D y quelantes, los cuales son utilizados dentro de la terapia estándar para pacientes con TMO en enfermedad renal crónica. Asimismo, para pacientes que presentan HPT se cuenta además con calcitriol (vía oral tableta de 0,25 ug y vía endovenosa ampolla de 1 ug), y con paricalcitol, (vía oral tableta de 0,25 ug y vía endovenosa ampolla de 1 ug). La paratiroidectomía es la última opción terapéutica cuando el HPTs no responde a tratamiento médico (e.g., calcitriol y paricalcitol). Adicionalmente, existen pacientes con HPTs que no responden a terapia estándar y en quienes el tratamiento con calcitriol o paricalcitol no son una opción de tratamiento debido a la presencia de hipercalcemia.

El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de cinacalcet para el tratamiento de pacientes con HPT secundario a ERC estadio cinco con terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), y que además presentan hipercalcemia, a pesar del tratamiento estándar con dieta, quelantes y/o vitamina D; o resistencia a calcitriol y paricalcitol.

C. TECNOLOGIA SANITARIA: CINACALCET

Cinacalcet es un agente calcimimético que aumenta la sensibilidad de los CaSR a los iones de calcio extracelulares, inhibiendo así la liberación de PTH. Cuenta con registro sanitario en el Perú para sus presentaciones de 30, 60 y 90 mg. Se usa para el tratamiento del HPTs en pacientes con ERC en terapia de diálisis de mantenimiento. Podría utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o esteroides de vitamina D, según sea apropiado. Se inicia a una dosis de 30 mg una vez al día, titulada cada 2-4 semanas hasta un máximo de 180 mg una vez al día para alcanzar un nivel objetivo de PTH intacta de entre 15,9 y 31,8 pmol/litro (150-300 pg/ml) (23).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso de cinacalcet (Sensipar) para el tratamiento de HPTs en adultos con ERC solo si estos se encuentran recibiendo diálisis (24). Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso de cinacalcet (Mimpara) para la misma condición en pacientes que se encuentren en mantenimiento con diálisis y usado como parte de un régimen terapéutico que incluye quelantes y/o esteroides de vitamina D (25).

Cinacalcet cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para sus diferentes dosis bajo los siguientes nombres: C-CALCET 30 mg (EE04767); C-CALCET 60 mg (EE04766); C-CALCET 90 mg (EE04768); GESER 30 mg (EE00501); GESER 60 mg (EE00500); GESER 90 mg (EE00502).

Según el estudio de Vasily Belozeroff el costo de cinacalcet es de 0.56 USD por miligramo (26). A precio de cambio en moneda peruana el precio por tableta de 30 mg es de S/ 57, la dosis según lo indicado por día, tituable hasta una dosis máxima de 180 mg por día, lo que genera un costo de tratamiento anual por paciente de aproximadamente S/ 20,805.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de cinacalcet para el tratamiento de HPTs en pacientes con ERC en hemodiálisis o en diálisis peritoneal, y con resistencia al tratamiento con calcitriol, en las bases de datos de MEDLINE, TRIPDATABASE y Cochrane library.

B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

- Población de interés: "end stage renal disease", "Kidney Failure", ESD, ESKF, CRD, hemodialysis, "peritoneal dialysis", "hiperparathiroydism".
- Intervención: "Cinacalcet Hydrochloride".

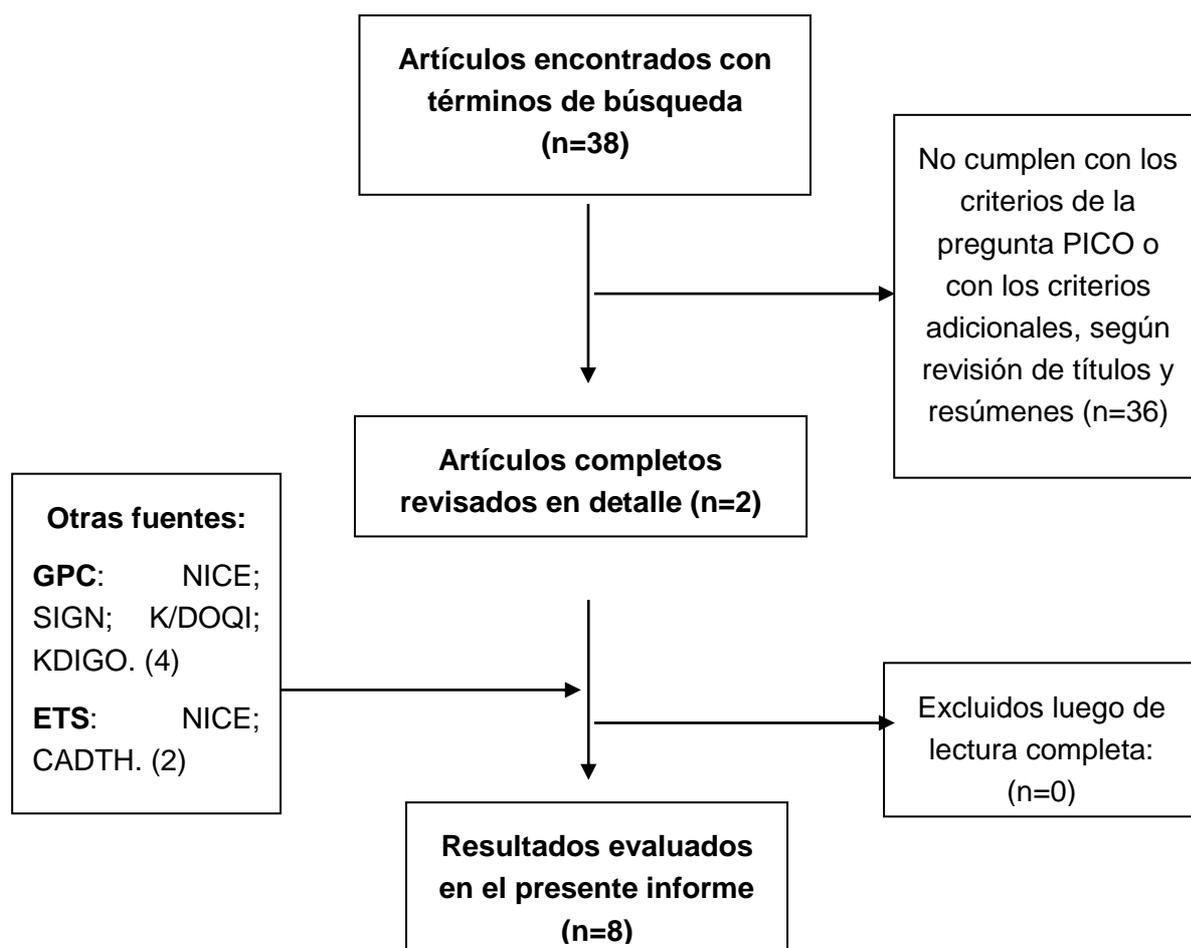
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la inclusión de RS de eficacia, seguridad y costo-efectividad (CE) y GPC cuando estaban disponibles. En la evaluación de las evidencias se revisó la comparación de los efectos de cinacalcet frente a placebo u otra terapia en el grupo de pacientes previamente definido, y se valoró el efecto en el subgrupo de pacientes con hipercalcemia y/o resistencia a calcitriol para de este modo extraer los resultados en este grupo de pacientes. Adicionalmente se revisaron los informes NICE (National Institute for Health and Care Excellence), y agencias reguladoras como EMA, CADTH además de aquellas de países de nuestra región como ANMAT.

IV. RESULTADOS

Se incluyeron cuatro GPC, dos RS sobre eficacia y seguridad; así como dos informes de entidades regulatorias y políticas de cobertura de financiadores de servicios de salud.

FLUJOGRAMA DE SELECCION DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE EVIDENCIAS

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad relacionada al uso de cinacalcet en el tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica de estadio V en terapia sustitutiva renal.

En la presente sinopsis se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación:

- Guías Clínicas: se revisaron cuatro GPC de trastorno mineral óseo y enfermedad renal crónica: NICE, SIGN, K/DOQI y KDIGO.
- Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): se revisaron dos informes de tecnología sanitaria.
- Revisiones Sistemáticas: se revisaron dos RS sobre eficacia y seguridad.

B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

La GPC de NICE (del inglés, National Institute for Health and Care Excellence) sobre enfermedad renal crónica en adultos: evaluación y tratamiento del 2014 (27)

Es una GPC que formula sus recomendaciones en base a una RS y exhaustiva de la evidencia primaria y secundaria disponible, además de presentar un sistema explícito de formulación de las mismas con valoración de la calidad e incorporación de criterios de comparación de beneficios y riesgos, costos y uso de recursos, valores y preferencias de los pacientes. Sin embargo, en esta GPC no se establecen recomendaciones específicas para la población de pacientes con ERC estadio cinco en diálisis, resistencia a calcitriol y/o hipercalcemia.

Refieren recomendaciones generales para el manejo de TMO donde solo mencionan que el tratamiento de reemplazo de vitamina D en personas con ERC reduce el HPT, existe poca información que donde se haya probado beneficio de estos medicamentos en desenlaces clínicos importantes como la progresión de la ERC medida por medio del cambio en la tasa de filtración glomerular (TFG), la mortalidad general y cardiovascular y los eventos cardiovasculares, fracturas e hipercalcemia.

La GPC de SIGN (del inglés, Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (2008) sobre el diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica (28)

Esta es una GPC que formula sus recomendaciones en base a una RS de la evidencia primaria y secundaria disponible, además de presentar un sistema explícito de formulación de las mismas. Sin embargo, en esta guía no se proponen recomendaciones para los pacientes con HPTs en ERC en diálisis.

Refieren recomendaciones para el tratamiento temprano de HPT para reducir las complicaciones asociadas con la enfermedad renal ósea (osteomalacia, osteoporosis, fractura y dolor óseo, calcificación vascular, y puntuaciones de la función de movilidad) en pacientes con ERC y que no están en tratamiento de reemplazo renal, que no son la población de interés de esta evaluación.

La GPC de la "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative(K/DOQI)" del 2003 (18)

Esta es una GPC que formula sus recomendaciones en base a una revisión de la evidencia primaria y secundaria disponible y presenta un sistema explícito de formulación de las mismas. Se establecen recomendaciones para alcanzar el manejo óptimo del HPT y TMO de los pacientes con ERC en diálisis para tratar de mantener los niveles plasmáticos de PTH entre 150 a 300 pg/mL en estos pacientes. Sin embargo, no establece recomendaciones para los pacientes con ERC estadio cinco en diálisis, resistentes al calcitriol y/o hipercalcemia.

La GPC de "Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)" del 2017 (29)

Esta es una GPC que formula sus recomendaciones en base a una revisión de la evidencia primaria y secundaria disponible y presenta un sistema explícito de formulación de las mismas. Esta guía es una actualización de la GPC KDIGO 2009, y que genera recomendaciones para el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la ERC- y Trastorno Mineral y Óseo (ERC-TMO).

Esta guía recomienda usar niveles de PTH para evaluar y manejar las anomalías del hueso y en pacientes con ERC estadio cinco en diálisis que requieren terapia de reducción de PTH, sugieren usar calcimiméticos, calcitriol o análogos de vitamina D, o una combinación de calcimiméticos con análogos de calcitriol o vitamina D. Sin embargo, esta recomendación no fue graduado a cuanto nivel de evidencia y/o grado de recomendación por lo que se considera una opinión de expertos del grupo elaborador de la guía. Además, esta guía no ha considerado a la población con HPT con ERC y que desarrollen resistencia a calcitriol y/o presenten hipercalcemia, para hacer recomendaciones específicas de tratamiento.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGIA SANITARIA

La **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** en su informe "Cinacalcet para el tratamiento del HPTs en pacientes con enfermedad renal terminal en terapia de diálisis de mantenimiento" recomienda al cinacalcet para el tratamiento del HPTs refractario en pacientes con ERC (incluyendo aquellos con calcifilaxis) cuando:

- Los pacientes tengan niveles plasmáticos "muy incontrolados" de PTH (definida como superior a 85 pmol / litro [800 pg / ml]) que son refractarios a la terapia estándar y un nivel de calcio sérico ajustado normal o alto, y
- En los que la paratiroidectomía quirúrgica está contraindicada, ya que se considera que los riesgos de la cirugía superan los beneficios.

Sin embargo no lo recomienda como tratamiento de rutina en pacientes del HPTs a ERC en terapia de diálisis de mantenimiento (23). Además, establecen que la respuesta al tratamiento debe ser controlada regularmente y el tratamiento solo debe continuarse sólo si se observa una reducción de los niveles plasmáticos de PTH del 30 % o más en los cuatro meses posteriores al tratamiento, incluyendo la escalada de dosis según corresponda.

La **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)** en su informe "Cinacalcet para el HPTs" no recomienda el uso del cinacalcet rutinariamente porque no encontró evidencia suficiente que el cinacalcet tenga algún efecto sobre resultados clínicamente importantes como calidad de vida, enfermedad ósea sintomática (dolor óseo, fracturas), hospitalización, enfermedad cardiovascular o mortalidad (30).

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se encontraron dos RS con metanálisis, una de ellas Cochrane, que incluyeron ECA donde uno de los brazos fue el tratamiento con cinacalcet en pacientes con HPTs en ERC estadio cinco en diálisis, sin embargo, no se reportaron datos para aquellos pacientes que además presentaran resistencia a calcitriol o hipercalcemia. Se describen a continuación en orden ascendente al año de su publicación.

En la RS del 2014 de Ballinger se evaluaron los beneficios y daños del cinacalcet en pacientes adultos con ERC y niveles elevados de PTH (31). Esta RS Cochrane cumplió con la mayoría de criterios de calidad establecidos para este tipo de estudios referidos a su diseño, selección de estudios y exhaustividad, valorar la calidad de los estudios primarios y sus métodos para combinar los hallazgos de sus estudios y

conflicto de interés, excepto en que no valoró la probabilidad de sesgo de publicación. Incluyó 18 ECA con un total de 7,446 pacientes. Se comparó cualquier agente calcimimético más terapia convencional frente a terapia convencional y/o placebo. Se reportan los siguientes resultados:

- Mortalidad por todas las causas:
Tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad (RR 0,97, IC95 %: 0,89 a 1,05).
- Mortalidad cardiovascular:
Efectos imprecisos sobre la mortalidad cardiovascular (RR 0.67; IC95 %: 0.16 a 2.87).
- Fracturas:
Efectos imprecisos sobre la reducción de fracturas (RR 0.52, IC95 %: 0.12 a 2.27).
- Paratiroidectomía:
Presentó una reducción importante de la necesidad de paratiroidectomía quirúrgica (RR 0.49, IC95 %: 0.40 a 0.59).
- Hipercalcemia:
Presentó una reducción muy importante de la hipercalcemia (RR 0,23, IC95 %: 0.05 a 0.97).
- Hiperfosfatemia:
Tuvo poco o ningún efecto sobre el fosforo sérico (MD - 0.23 mg / dl, IC95 %: - 0.58 a 0.12).
- Hiperparatiroidismo:
Disminuyó los niveles séricos de PTH (MD -281.39 pg / mL, IC95 % -325.84 a - 234.94).
- Hipocalcemia:
Aumentó la hipocalcemia (RR 6.98; IC95 %: 5.10 a 9.53). Disminuyó los niveles séricos de calcio (MD -0.87 mg / dl, IC95 % -0.96 a -0.77).
- Otros eventos adversos:
Los más frecuentes fueron los gastrointestinales, incremento de náuseas y vómitos.

En la RS del Sekercioglu del 2016 comparó la eficacia del cinacalcet versus el tratamiento estándar (dieta restringida en fosfato, vitamina D y quelantes de fósforo) en pacientes con HPTs a ERC (32). Esta RS cumplió con la mayoría de criterios de calidad establecidos para este tipo de estudios referidos a su diseño, selección de estudios, calidad de los estudios primarios, métodos para combinar los hallazgos de sus estudios, conflicto de interés, probabilidad de sesgo de publicación, excepto que no valoró la probabilidad del sesgo de publicación. Se incluyó 24 ECA con 8,311 pacientes. Se evaluó la eficacia de cinacalcet frente a la terapia estándar. Se reportan los siguientes resultados:

- Mortalidad por todas las causas:
Se encontró poco o ningún efecto en la mortalidad por todas las causas (RR 0.96; IC-95 %: 0.89-1.04).
- Mortalidad por eventos cardiacos:
Poco o ningún efecto en la mortalidad cardiovascular (RR 0.95; IC-95 %: 0.84 – 1.07).
- Fracturas:
Resultados imprecisos en la reducción de fracturas (RR 0.59, IC-95 %: 0.13-2.60).
- Paratiroidectomía:
Presentó una reducción importante de la necesidad de paratiroidectomía (RR 0.30, IC-95 %: 0.22-0.42).
- Hipercalcemia:
Reducción significativa de los niveles de calcio (MD -0.66 mg/dL, IC95 % -1.07 a - 0.25).
- Hiperfosfatemia:
Resultados imprecisos en la reducción de niveles de fosfato sérico (-0.12mg/dL, IC95% -0.32 a 0.07).
- Hiperparatiroidismo:
Disminuyó los niveles séricos de PTH (DM -177 pg/mL, IC95 % -227 to -127; heterogeneidad: p = 0.001, I2= 90 %)
- Hipocalcemia:
Incrementó muy importante en la tasa de hipocalcemia (RR 6.0, IC-95 %: 3.65- 9.87).
- Otros eventos adversos:
El efecto adverso más común fue el aumento de náuseas (RR 2.16, IC-95 %: 1.46-3.21) y vómitos (RR 2.15, IC-95 %: 1.66-2.80).

V. DISCUSIÓN

Durante la elaboración de la GPC para el manejo de los trastornos minerales y óseos en el paciente adulto con ERC realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia, y Tecnovigilancia, se evaluó la necesidad de incorporar recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico del HPTs a ERC en estadio V, entre los que se han considerado a calcitriol, paricalcitol y cinacalcet. Sin embargo, cinacalcet no se encuentra actualmente en el petitorio farmacológico de Essalud. Por lo tanto, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar el uso de cinacalcet en el tratamiento de pacientes que presentan hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica de estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), que además presentan hipercalcemia a pesar de terapia estándar con vitamina D y/o quelantes o que presenta resistencia a calcitriol y paricalcitol.

Además, las evidencias muestran que las alteraciones de PTH, fosforo y calcio sérico o corregido que se producen en los TMO del HPTs a ERC se relacionan independientemente con un mayor riesgo de mortalidad, por lo que en dicha guía además del tratamiento farmacológico del HPTs se plantean recomendaciones para evitar elevaciones de calcio por causa de componentes que son parte del manejo de los pacientes con ERC en estadio cinco que se encuentren con terapia sustitutiva renal como el uso de soluciones de diálisis de baja concentración de calcio y los quelantes no cálcicos (e.g., sevelamer).

A la fecha en EsSalud, para los pacientes con HPTs a ERC estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal), además de recibir terapia estándar consistente en dieta, vitamina D o quelantes de calcio y/o fosforo, se cuenta con medicamentos como el calcitriol o sus análogos como el paricalcitol, este último se utiliza cuando hay resistencia al calcitriol, que es considerado cuando se presentan niveles de PTH persistentemente elevada >600 pg/ml por más de seis meses de tratamiento consecutivos con una adherencia demostrada de al menos el 80% a las dosis indicadas. Sin embargo, estos medicamentos tienen entre sus eventos adversos el desarrollo de hipercalcemia no siendo opciones de tratamiento para pacientes con HPTs e hipercalcemia; asimismo, para los pacientes que realicen HPTs refractario o terciario se recomienda la paratiroidectomía (1).

La paratiroidectomía es una intervención que ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular de los pacientes. En una revisión sistemática donde se incluyeron 13 estudios de cohortes con 22,053 pacientes, se encontró que los pacientes tratados con paratiroidectomía frente a los tratados con medicamentos, incluyendo análogos de la vitamina D (e.g., calcitriol o paricalcitol) y

calcimiméticos (e.g., cinacalcet) tuvieron una reducción del 28% en la mortalidad por todas las causas y del 37% en la mortalidad cardiovascular (1). Sin embargo, la cirugía no está exenta de riesgos y complicaciones (mortalidad, ingreso a UCI, o rehospitalización), con lo cual hay una proporción de pacientes que no pueden someterse a la paratiroidectomía tanto por razones médicas o personales, como por ejemplo aquellos que no pueden tolerar la anestesia general, los que no pueden ser colocados con extensión cervical, los que tienen HPTs severo por paratiromatosis o que se niegan a la cirugía (33). Además, también hay escenarios en los que inclusive siendo los pacientes considerados aptos para la cirugía los tiempos de espera de esta son prolongados, según la opinión de expertos en un rango entre 2 a 18 meses. Es para estos pacientes previamente mencionados, quienes cinacalcet podría ser una opción de tratamiento.

Cinacalcet es un agente calcimimético que aumenta la sensibilidad de los CaSR a los iones de calcio extracelulares, inhibiendo así la liberación de PTH. Su uso se ha aprobado en el tratamiento del HPTs en pacientes con ERC en terapia de diálisis de mantenimiento. Podría utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye quelantes de fosfato y/o esteroides de vitamina D, según sea apropiado. Se inicia a una dosis de 30 mg una vez al día, titulada cada 2-4 semanas hasta una dosis máxima de 180 mg una vez al día para alcanzar un nivel objetivo de PTH intacta de entre 15,9 y 31,8 pmol/litro (150-300 pg/ml) (23). Debido al riesgo de hipocalcemia y elevaciones de fosfato sérico, los valores de laboratorio requieren una estrecha vigilancia (semanalmente después de comenzar el tratamiento o cambio en la dosis). El cinacalcet no produce riesgo de hipercalcemia e incluso poder reducirla a diferencia del calcitriol y sus análogos como el paricalcitol.

Las GPC internacionales no hacen recomendaciones específicas para la elección de fármacos en la población de pacientes con ERC estadio cinco en diálisis, resistencia a calcitriol e hipercalcemia (18, 27, 28). La actual guía KDIGO del 2017 tampoco hace recomendaciones específicas sobre el uso de medicamentos para este grupo de pacientes, pero sugiere que en pacientes con ERC estadio cinco en diálisis que requieren terapia de reducción de PTH, se pueden usar calcimiméticos (cinacalcet), calcitriol o paricalcitol, o una combinación de estos (29).

Las diferentes agencias reguladoras y de políticas de cobertura emiten informes sobre el uso de cinacalcet donde establecen un uso restrictivo del mismo por no tener efectos sobre resultados clínicamente importantes como mortalidad, calidad de vida o trastornos óseos (dolor óseo o fracturas) (23, 30, 34, 35). Sin embargo, informan que su uso está justificado en escenarios de pacientes con HPTs a ERC estadio cinco con tratamiento renal sustitutivo, cuando los niveles de la PTH sean "muy incontrolados" (definida como superior a 85 pmol / litro [800 pg / ml]) y que son refractarios a la terapia estándar y tengan un nivel de calcio sérico ajustado normal o alto; y cuando la paratiroidectomía quirúrgica está contraindicada. Además, establecen que el

tratamiento sólo debe continuarse si se observa una reducción de los niveles plasmáticos de PTH del 30 % o más en los cuatro meses posteriores al tratamiento, incluyendo la escalada de dosis según corresponda.

La evidencia incluida en el presente dictamen que evalúa la eficacia y seguridad del cinacalcet frente a terapia estándar o placebo o una combinación de estas proviene de dos RS con metanálisis, que incluyeron 18 y 24 ECA respectivamente, donde uno de los brazos fue el tratamiento con cinacalcet de pacientes con HPTs a ERC estadio cinco con tratamiento renal sustitutivo, sin embargo, no se reportaron datos para aquellos pacientes que además presentaran resistencia a calcitriol o hipercalcemia (31, 32). Estas RS cumplieron con la mayoría de criterios de calidad establecidos para este tipo de estudios referidos a su diseño, selección de estudios y exhaustividad, valorar la calidad de los estudios primarios y sus métodos para combinar los hallazgos de sus estudios y conflicto de interés y sesgo de publicación. Sobre los resultados de eficacia según resultados clínicos críticos e importantes ambas RS son concordantes en que el tratamiento con cinacalcet tuvo poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la reducción de fracturas, sin embargo, redujo la necesidad de paratiroidectomía y el riesgo de hipercalcemia. Sobre resultados de eficacia según resultados importante pero no críticos, el uso de cinacalcet disminuyó los niveles séricos de PTH y calcio, pero tuvo poco o ningún efecto sobre los niveles de fósforo sérico. Por otro lado, la comparación de la PT frente al tratamiento médico, incluyendo los calcimiméticos (e.g., cinacalcet), sí demostró reducir la mortalidad por todas las causas y por eventos cardiovasculares, por lo cual no se debería retardar la realización de la PT (1).

En relación a la CE, una RS sobre estudios de CE de tratamiento en pacientes con HPTs a ERC mostró un amplio rango de la razón de la costo-efectividad incremental (ICER) para el uso de cinacalcet más terapia estándar frente a terapia estándar sola desde 5,506 hasta 377,777 USD por AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad). Además de que cinacalcet tenía una probabilidad superior al 50 % de ser un tratamiento rentable en los escenarios y países donde se desarrollaron las evaluaciones económicas (Japón, Italia, Portugal, Suiza, república Checa) (36). Sin embargo, no se reportaron datos de CE para países de bajos o medianos ingresos o de población latinoamericana. Además, en estudios individuales de costo-efectividad del uso de cinacalcet para tratar el HPTs severo demostró que es probable que sea rentable sólo para aquellos que no pueden someterse a cirugía paratiroidea por razones médicas o personales. Con razones de la ICER del cinacalcet para aquellos que eran elegibles para la cirugía de \$ 352,631 por QALY ganado y para los que no eran elegibles a cirugía de \$ 21,613 por QALY ganado (33).

En relación a la seguridad, en ambas RS se encontró que el tratamiento con cinacalcet incrementó el riesgo de hipocalcemia, náusea y vómitos. Por tanto debido al riesgo de hipocalcemia y elevaciones de fosfato sérico, los valores de laboratorio requieren una

estrecha vigilancia (semanalmente después de comenzar el tratamiento o cambio en la dosis) (16, 37) . Además establecen que el tratamiento debe continuarse sólo si se observa una reducción de los niveles plasmáticos de PTH del 30% o más en los 4 meses posteriores al tratamiento, incluyendo la escalada de dosis según corresponda (23).

Los resultados de las diferentes investigaciones primarias, secundarias, informes y estudios de costo-efectividad que se han reportado muestran que el uso de cinacalcet puede estar justificado en el escenario de pacientes que requieran paratiroidectomía pero que está contraindicada por razones médicas o personales. El tratamiento debe continuarse sólo si se observa una reducción de los niveles plasmáticos de PTH del 30% o más en los cuatro meses posteriores al tratamiento, incluyendo la escalada de dosis según corresponda.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de cinacalcet para el tratamiento en pacientes con HPTs a ERC estadio cinco con terapia sustitutiva renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal) que presentan hipercalcemia, o que hayan desarrollado resistencia al tratamiento con calcitriol y paricalcitol.
- De acuerdo a la evidencia identificada de cinacalcet, en relación a los desenlaces de interés del presente dictamen, se ha observado que este disminuye el riesgo de hipercalcemia y reduce los niveles de PTH en pacientes con HPT y ERC estadio cinco y diálisis.
- En cuanto a la seguridad, su uso podría incrementar el riesgo de hipocalcemia por lo que los niveles séricos de calcio necesitan ser controlados periódicamente, y tiene como efectos adversos el desarrollo de náuseas y/o vómitos.
- El uso de cinacalcet podría generar mayor beneficio que riesgos en pacientes con HPTs a ERC estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) con indicación de paratiroidectomía, en quienes el anestesiólogo ha determinado que nos son aptos a la intervención quirúrgica; o en quienes la realización de paratiroidectomía sea retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por anestesiología.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI, aprueba el uso de cinacalcet en pacientes con HPTs a ERC estadio cinco en terapia sustitutiva renal (hemodialisis y diálisis peritoneal) e hipercalcemia, a pesar del tratamiento estándar, o resistencia a calcitriol y paricalcitol; según lo establecido en el Anexo 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de tres años, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que hayan recibido dicho tratamiento y a la nueva evidencia internacional disponible al momento de la revisión.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes realizar un seguimiento a los pacientes en tratamiento y registrar los datos sobre posibles eventos adversos y respuesta al tratamiento. Así como llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N' 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Renal failure*. 2016;38(7):1050-8.
2. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases*. 2003;41(1):1-12.
3. Vikrant S, Parashar A. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in patients with chronic kidney disease: A study from a tertiary care hospital in India. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2016;20(4):460.
4. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*. 2001;37(1):S66-S70.
5. Zhang L, Zhang W, Zhang L, Tian D, Li L, Deng X, et al. Associations of undergoing a routine medical examination or not with prevalence rates of hypertension and diabetes mellitus: A cross-sectional study. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(7):628.
6. Costa KS, Tavares NUL, Mengue SS, Pereira MA, Malta DC, Júnior S. Obtaining drugs for hypertension and diabetes through the Brazilian People's Pharmacy Program: results of the National Health Survey, 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016;25(1):33-44.
7. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(6):1948-55.
8. Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernandez-Martin JL, Rodriguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(6):1938-47.
9. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2008;52(3):519-30.
10. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27.
11. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus,

- parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC nephrology*. 2013;14:88.
12. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(6):962-71.
 13. Vasco RFV, Moyses RMA, Zatz R, Elias RM. Furosemide increases the risk of hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2016;43(6):421-30.
 14. Ahmadi F, Aghajanzadeh P, Yazdi HR, Maziar S, Gatmiri SM. The relationship between total mass and blood supply of parathyroid glands and their secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2016;27(2):263.
 15. Jiang Y, Zhang J, Yuan Y, Zha X, Xing C, Shen C, et al. Association of increased serum leptin with ameliorated anemia and malnutrition in stage 5 chronic kidney disease patients after parathyroidectomy. *Scientific reports*. 2016;6:27918.
 16. Darril L, M B. Management of secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism abnormalities in adult predialysis patients with chronic kidney disease: Wolters Kluwer; 2017 [updated 2017.01.06. Available from: www.uptodate.com.
 17. Paloian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *American journal of physiology Renal physiology*. 2014;307(8):F891-900.
 18. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;41(4 Suppl 3):i.
 19. Indridason OS, Heath H, 3rd, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney international*. 1996;50(5):1663-71.
 20. Grzela T, Chudzinski W, Lasiecka Z, Niderla J, Wilczynski G, Gornicka B, et al. The calcium-sensing receptor and vitamin D receptor expression in tertiary hyperparathyroidism. *International journal of molecular medicine*. 2006;17(5):779-83.
 21. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(1):90-7.
 22. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney international*. 2004;66(5):2010-6.
 23. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy (TA117): National Institute for Health and Care Excellence; [updated 2007.01.24. Available from: nice.org.uk/guidance/ta117.
 24. SENSIPAR (cinacalcet) tablets, for oral use. United States: Food and Drug Administration; 2004. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021688s023lbl.pdf.

25. Mimpara cinacalcet London: European Medicines Agency; 2009 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000570/WC500028901.pdf].
26. Belozeroff V, Chertow GM, Graham CN, Dehmel B, Parfrey PS, Briggs AH. Economic Evaluation of Cinacalcet in the United States: The EVOLVE Trial. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2015;18(8):1079-87.
27. Chronic kidney disease in adults: assessment and management (CG182): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 [updated 2015.01. Available from: nice.org.uk/guidance/cg182].
28. National Collaborating Centre for Chronic C, editor Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care 2008: Royal College of Physicians.
29. Update IGOKCKDMBD. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017;7(1):1-59.
30. Cinacalcet Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2004 [Available from: <https://www.cadth.ca>].
31. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. The Cochrane Library. 2014.
32. Sekercioglu N, Busse JW, Mustafa RA, Guyatt GH, Thabane L. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a protocol for a systematic review and meta-analysis. Systematic reviews. 2016;5(1):2.
33. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2012;60(2):262-71.
34. Mimpara/cinacalcet. London: European Medicines Agency; 2009 [updated 2009.10. Available from: <http://www.emea.europa.eu>].
35. Mimpara/cinacalcet. Buenos Aires, Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) 2013 [Available from: <http://www.anmat.gov.ar>].
36. Lorenzoni V, Trieste L, Turchetti G. The cost-effectiveness of drug therapies to treat secondary hyperparathyroidism in renal failure: a focus on evidence regarding paricalcitol and cinacalcet. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2015;15(4):611-24.
37. Cinacalcet: Drug information: Wolters Kluwer; 2017 [Available from: www.uptodate.com].

IX. ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir cinacalcet debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodialisis y diálisis peritoneal) no tributario o resistente a calcitriol y paricalcitol.
Grupo etario	Adultos mayores de 18 años.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Un año o hasta que se realice la paratiroidectomía. El tratamiento debe ser discontinuado si no se observa una reducción de los niveles plasmáticos de PTH del 30% o más en los 4 meses posteriores al tratamiento, incluyendo la escalada de dosis según corresponda.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>En pacientes con hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal) con indicación de paratiroidectomía por dicha condición según guía de práctica clínica de EsSalud:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En quienes el cirujano ha determinado que nos son aptos a paratiroidectomía (presentar nota de cirujano), <p style="text-align: center;">ó</p> 2. En quienes la realización de paratiroidectomía sea retrasada más allá de los 30 días luego de ser declarado como apto para la cirugía por cirujano.

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<p>Acreditar exámenes de niveles de PTH con elevación de >600 pg/ml por más de 6 meses consecutivos con una adherencia demostrada de al menos el 80% a las dosis indicadas).</p> <p>Presentar exámenes de niveles calcio sérico corregido por encima de 10.5 mg/dl bimestral por 6 meses, a pesar del tratamiento estándar.</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Exámenes de PTH cada 2 meses de iniciado el cinacalcet. • Exámenes de calcio sérico y/o corregido mensual de iniciado el cinacalcet. • Sobrevida del paciente desde el inicio del tratamiento con cinacalcet. • Ocurrencia de fracturas desde el inicio del tratamiento con cinacalcet. • Ocurrencia de eventos vasculares desde el inicio del tratamiento con cinacalcet.