



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.º 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON
HIPERCALCEMIA PERSISTENTE PESE A TERAPIA QUIRÚRGICA**



**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

Noviembre, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente – Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.



REVISOR CLÍNICO

- Alberto Alejandro Teruya Gibu – Médico Endocrinólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de cinacalcet en el tratamiento de pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 051-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

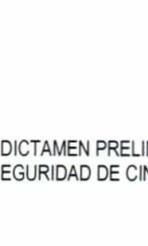


LISTA DE SIGLAS Y ACRONIMOS

CaR	Receptores de calcio
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y drogas
DMO	Densidad mineral ósea
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>Del inglés</i> European Medicines Agency
EC	Ensayo clínico
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	<i>Del inglés</i> Food and Drug Administration
HPTP	Hiperparatiroidismo primario
GPC	Guías de práctica clínica
HPTS	Hiperparatiroidismo secundario
IETSI	Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación
NICE	<i>Del inglés</i> The National Institute for Health and Care Excellence
NHS	<i>Del inglés</i> The National Health Service
NTx	Telopéptido-N
PNUME	Petitorio Nacional único de medicamentos esenciales
PTH	Hormona paratiroidea
PTx	Paratiroidectomía
VO	Vía oral



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	11
	A. ANTECEDENTES	11
	B. ASPECTOS GENERALES	12
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CINACALCET	16
	III. METODOLOGÍA.....	18
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	19
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	19
	IV. RESULTADOS	20
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA	21
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	24
	i. Guías de práctica clínica	24
	ii. Evaluación de tecnologías sanitarias.....	27
	V. DISCUSIÓN.....	32
	VI. CONCLUSIONES	37
	VII. RECOMENDACIONES.....	39
	VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
	IX. ANEXO	45
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	45
	X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	47

I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es una enfermedad que involucra a una o más glándulas paratiroides, responsables de la producción de la hormona paratiroidea (PTH) y que afecta directamente el control normal de los niveles de calcio en sangre. Un paciente con HPTP produce altos niveles de PTH y calcio en sangre (hipercalcemia) así como altos niveles de calcio en orina. Durante la hipercalcemia, el calcio liberado de los huesos con el tiempo puede desencadenar en osteoporosis, cálculos renales y reducción en la función renal. Este trastorno se da en aproximadamente 1 % de la población adulta, pero afecta a más del 2 % de la misma después de los 55 años y especialmente a mujeres.
 - La paratiroidectomía (PTx) es la terapia de elección para el HPTP con una tasa de curación cercana al 95 %. Esta consiste en una intervención quirúrgica para extraer una o más glándulas paratiroides, realizando previamente un diagnóstico y evaluación por imágenes. No obstante, existe una proporción de pacientes que no responden a la terapia quirúrgica, persistiendo con la sintomatología propia de la enfermedad y la hipercalcemia, los cuales son diagnosticados como pacientes con terapia quirúrgica fallida (PTx fallida) o fracaso quirúrgico.
 - Actualmente, en EsSalud no se cuenta con un tratamiento farmacológico alternativo para dichos pacientes, en quienes la terapia convencional y de mayor beneficio (i.e., PTx) no funciona. Es por ello que existe la necesidad de evaluar otras alternativas farmacológicas que podrían ser de beneficio para éstos pacientes.
 - Cinacalcet es un agente denominado como calcimimético, es decir, que aumenta la sensibilidad al calcio extracelular de los receptores de calcio en la glándula paratiroides, lo que conlleva a una disminución de la secreción de PTH con una reducción del calcio sérico. Cinacalcet fue aprobada por la European Medicines Agency (EMA) en el 2008 y por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2011 para el tratamiento de pacientes con HPTP y con hiperparatiroidismo secundario (HPTS). En el Perú, cinacalcet cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), ni tampoco está incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. No obstante, en el 2017 el Instituto de evaluación de tecnologías en salud e investigación (IETSI) emitió un Dictamen Preliminar (N° 050-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017), en el cual se aprobó el uso de cinacalcet para su uso por fuera del petitorio en el tratamiento de pacientes con HPTS, no tributario o resistente a calcitriol y paricalcitol. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de



cinacalcet para el tratamiento de pacientes con HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica. Los desenlaces de interés incluyen disminución de síntomas por hipercalcemia, disminución de riesgo de fracturas, daño renal, osteoporosis, dolor óseo, normocalcemia, calidad de vida y eventos adversos.

- 
- La evidencia identificada y considerada para el presente dictamen preliminar consiste en cuatro guías de práctica clínica (GPC): Hiperparatiroidismo (primario)-diagnóstico, evaluación y manejo inicial desarrollado por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE, 2019), la guía para el manejo definitivo del HPTP desarrollada por la Sociedad Americana de Endocrinología (Wilhelm et al. 2016), la guía para el diagnóstico y manejo del HPTP desarrollada por la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. 2013) y la guía para el diagnóstico y tratamiento del HPTP en mayores de 18 años de edad en el primer, segundo y tercer nivel de atención desarrollada por Instituto Mexicano de la Seguridad Social (Instituto Mexicano del Seguro Social 2011); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por The National Health Service (NHS) (NSH England 2016) y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de Peacock et al. 2005, el cual es evidencia principal para las GPC y ETS antes mencionadas.
 - En relación a las GPC de NICE y del Instituto Mexicano de Seguridad Social, ambas recomiendan el uso de cinacalcet para el tratamiento de pacientes no quirúrgicos de manera general, es decir, pacientes que no son candidatos para recibir terapia quirúrgica debido a diferentes motivos, dentro de los cuales se encuentran los pacientes con PTx fallida y que representan a nuestra población de interés en nuestra pregunta PICO. Ambas guías hacen énfasis en la importancia de considerar el criterio clínico para definir el tiempo de uso de cinacalcet, dado que el nivel de evidencia considerada para dar dicha recomendación fue valorado como de bajo grado. Por su parte, la GPC de la sociedad brasilera recomienda el uso de cinacalcet para pacientes no quirúrgicos, incluyendo así a los pacientes con PTx fallida sobre la base del ECA de Peacock del 2005 y un ensayo clínico (EC) de un solo brazo y etiqueta abierta, ambos estudios en conjunto fueron valorados como nivel de evidencia 1B. La cuarta GPC de la sociedad Americana de Endocrinología, no realiza alguna recomendación sobre el uso de cinacalcet u otro medicamento para el manejo de hipercalcemia como alternativa a la terapia quirúrgica, si bien menciona las características que definen a un paciente con PTx fallida, no describe algún tratamiento para estos casos más que la observación clínica o derivación con personal clínico de mayor experticia.
 - En relación a la ETS realizada por el NHS del Reino Unido, que evalúa y desarrolla la política de puesta en marcha del uso clínico de cinacalcet como parte de un





conjunto de políticas con referencia al documento 05527s para Inglaterra, esta aprueba la disponibilidad del uso de cinacalcet dentro del Reino Unido para el tratamiento de pacientes con HPTP con hipercalcemia frente a una terapia PTx fallida. Esta ETS se sustenta sobre la base de un ECA desarrollado por Khan et al. (A. Khan, Bilezikian, et al. 2015) el cual no fue considerado para el presente dictamen debido a que evalúa una población global de pacientes con HPTP, sin describir por subgrupos los resultados para pacientes que fallan a terapia quirúrgica, además, esta ETS, utilizó evidencia proveniente de ensayos clínicos de etiqueta abierta (Peacock et al. 2009), ensayos clínicos de un solo brazo y largo seguimiento (Peacock et al. 2011a) y estudios observacionales (Saponaro et al. 2013), que aportaron información sobre la seguridad de uso de cinacalcet, no obstante la evidencia encontrada al respecto resultó limitada, según refieren los autores. Desde el punto de vista económico, no presentan mayor información y mencionan que no hay estudios al respecto. Por último, no encontró evidencia sobre eventos adversos serios asociados al tratamiento con cinacalcet, pero se menciona la posibilidad de que estos puedan ocurrir como consecuencia de la hipocalcemia.



- Con respecto al ECA publicado por Peacock et al. 2005, éste fue un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de cinacalcet en comparación con placebo en pacientes con HPTP con PTx fallida. Asimismo, en este estudio se incluyeron a pacientes con HPTP no quirúrgicos, es decir, pacientes que rehusaron someterse a terapia quirúrgica o pacientes que tenían comorbilidades o condiciones que contraindicaban someterse a PTx.



- Este estudio tuvo 52 semanas de seguimiento que incluyó 12 semanas de titulación de la dosis, luego 12 semanas de mantenimiento para medir la capacidad de disminuir los niveles de calcio (objetivo principal del estudio) y finalmente 28 semanas para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento. Los resultados mostraron que el grupo tratado con cinacalcet presentó una mayor proporción de pacientes que alcanzaron los niveles de calcio sérico menor o igual a 10.3 mg/dl (2.57 mmol/litro) y una reducción de 0.5 mg/dl (0.12 mmol/litro) del valor basal durante la fase de mantenimiento, en comparación con los del grupo placebo (73 % vs 5 %, respectivamente) esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Asimismo, los niveles promedios de calcio en suero en el grupo cinacalcet se redujeron al rango normal (de 10.7 ± 0.5 mg/dl a 9.7 ± 0.5 mg/dl) dentro de las primeras dos semanas y se mantuvieron constantes a lo largo del estudio, en tanto que los niveles promedios del grupo placebo no cambiaron significativamente de los niveles basales a lo largo del estudio (10.7 ± 0.4 mg/dl vs 10.9 ± 0.7 mg/dl, línea base y semana 52 para el grupo placebo, respectivamente). Los pacientes

con PTx fallida representaron el 23 % de la población de estudio, 9 pacientes en cada grupo de tratamiento aleatoriamente distribuidos. En el grupo tratado con cinacalcet, 7 de estos pacientes alcanzaron el objetivo primario, el calcio sérico disminuyó a valores normales de 10.8 mg/dl (2.7 mmol/litro) a 9.7 mg/dl (2.38 mmol/litro) a la semana 52, mientras que el grupo placebo con PTx fallida el promedio del calcio sérico permaneció en niveles de hipercalcemia basales de 11.1 mg/dl (2.78 mmol/litro) durante todo el periodo de estudio.

- En relación a los eventos adversos, los resultados del ECA, no mostraron mayores diferencias entre ambos grupos de tratamiento, reportando los eventos más frecuentes como náuseas (28 % en cinacalcet vs 16 % en placebo) y dolor de cabeza (23 % en cinacalcet vs. 41 % en placebo), los autores reportaron además que 8 pacientes del grupo cinacalcet y 6 del grupo placebo se retiraron debido a efectos adversos. Los efectos adversos en los pacientes retirados del grupo de cinacalcet estuvieron relacionados a hipocalcemia de los cuales 3 experimentaron hipocalcemia asintomática (calcio sérico <8.0 mg/dl o 2.00 mmol/litro) y otros 2 experimentaron parestesias leves (calcio 7.8 mg/dl y 8.1 mg/dl). El estudio no evaluó calidad de vida, daño renal, osteoporosis, riesgo de fracturas o dolor óseo, desenlaces clínicos relacionados a nuestra pregunta PICO.
- El ECA de Peacock et al. 2005, presenta posibles amenazas a la validez interna debido al riesgo de sesgo de detección y conflicto de interés por parte de los investigadores del estudio. Asimismo, no evaluó desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como lo son la calidad vida, las fracturas, y el dolor óseo, entre otros. No obstante, a pesar de dichas limitaciones, se observó una mayor proporción de pacientes, en comparación con placebo, que presentaron reducción de los niveles de calcio en sangre con respecto a su basal, alcanzando un valor igual o por debajo del límite superior del nivel normal de calcio en sangre. Considerando la naturaleza objetiva de la medición de calcio sérico (resultados cuantitativos de laboratorio), habría un menor riesgo de sesgo para este desenlace, sobre todo frente a los resultados bastante significativos y diferentes entre los grupos.
- Actualmente, se tiene una población con HPTP que, a pesar de someterse a terapia quirúrgica, no responde favorablemente, persistiendo en ellos la sintomatología e hipercalcemia propias de la enfermedad. La evaluación de cinacalcet para este tipo de pacientes parece ser efectiva en términos de controlar y regular los niveles de calcio sérico, llevándolos a valores normales, así como manteniendo su efecto en el tiempo, en comparación con placebo y sin eventos adversos serios asociados a su uso. El único ensayo clínico aleatorizado doble ciego que nos ofrece la evidencia de

los efectos de cinacalcet sobre el control del calcio sérico es evidencia base para varias de las GPC presentadas en este dictamen. No obstante, el corto tiempo de seguimiento no permite evaluar efectos de largo plazo como disminución de riesgo de fracturas, osteoporosis y calidad de vida. Asimismo, el bajo número de pacientes incluidos en el estudio aumenta el error aleatorio. Además, es de notar que el único ensayo identificado a la fecha fue realizado por la empresa comercializadora de cinacalcet. Todo lo mencionado amenaza la validez interna del estudio, por ello debemos tener cautela en la interpretación de los resultados.

- En relación a los eventos adversos, este ECA no reporta algún evento adverso serio asociado al tratamiento con cinacalcet. Si bien el tiempo de seguimiento es corto, los efectos adversos reportados como náuseas y vómitos, son descritos incluso para el grupo placebo. En este sentido, se toma en consideración discutir que, en otros estudios de tipo observacional o ensayos clínicos no aleatorizados, incluidos también en las GPC y ETS en mención, con periodos de seguimiento mayor, se presentan datos relacionados a la seguridad del uso de cinacalcet donde tampoco se describen, en general, eventos adversos serios en pacientes con HPTP no quirúrgicos.
- Por tanto, y en base a lo expuesto describimos lo siguiente. Primero, a pesar de que la evidencia que respalda un beneficio clínico en el control de la hipercalcemia en pacientes con HPTP es limitada, cinacalcet puede ser considerado una alternativa terapéutica debido a su efecto en el control del nivel sérico de calcio lo que podría estar relacionado con los síntomas de la enfermedad y, probablemente, en el bienestar del paciente; segundo, no se han reportado eventos adversos serios asociados a su uso en un seguimiento evaluado hasta por 4 años de tratamiento, esto es considerando además estudios observacionales de periodos de seguimiento mayor; tercero, la falta de control de los niveles de calcio es un desenlace subrogado que conllevaría, a largo plazo, a mayores problemas de salud relacionados a complicaciones óseas como osteoporosis, dolor óseo y riesgo de fracturas (Song 2017), así como a otras complicaciones como cálculos renales (Manappallil R. et al. s. f.) o un incremento en el riesgo de mortalidad (Obi et al. 2016) (Dalemo et al. 2014); cuarto, considerando además que actualmente EsSalud no cuenta con alguna alternativa de tratamiento farmacológico para controlar los niveles de calcio de manera gradual y segura, cuando la PTx es fallida, más allá de un seguimiento y evaluación constante del paciente y, quinto, teniendo el antecedente de aprobación de uso de cinacalcet para el tratamiento de hipercalcemia en pacientes con HPTS en la institución, se tiene experiencia de uso. Así podemos concluir que, cinacalcet supondría una alternativa de tratamiento para el control de los pacientes con HPTP que no responden a terapia quirúrgica.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON
HIPERCALCEMIA PERSISTENTE PESE A TERAPIA QUIRURGICA

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de cinacalcet para el manejo de los pacientes con diagnóstico de HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa y nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES



El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de cinacalcet 30mg administrada VO, para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de Hiperparatiroidismo Primario (HPTP) con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica (Paratiroidectomía). Así, la Dra. María Pilar Churampi López del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto farmacéutico cinacalcet 30 mg vía oral cada 12 horas según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati



Población	Paciente adulto >18 años con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario sintomático persistente pese a terapia quirúrgica, con gammagrafía con SESTAMIBI Negativa
Intervención	Calcimimético: Cinacalcet 30 mg VO cada 12 horas
Comparador	No hay comparador
Desenlace	Lograr normocalcemia



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con médico especialista en endocrinología además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente

Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de Hiperparatiroidismo Primario con Hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica
Intervención	Cinacalcet (30 mg) VO cada 12 horas
Comparador	Placebo

Desenlace	Disminución de síntomas por Hipercalcemia Disminución de Riesgo de fracturas Daño renal Osteoporosis: Dolor Óseo Normocalcemia Calidad de vida
	Seguridad: Eventos adversos (EA)

B. ASPECTOS GENERALES

El hiperparatiroidismo es un trastorno endocrino complejo que afecta al menos a una de las cuatro glándulas paratiroides. Clásicamente se pueden distinguir tres formas clínicas (Bilezikian et al. 2018):

- Hiperparatiroidismo primario (HPTP): El origen del trastorno radica en las propias glándulas paratiroides, de manera que se produce una secreción excesiva y autónoma de hormona paratiroidea (PTH) a partir de las mismas.
- Hiperparatiroidismo secundario (HPTS): el mecanismo de producción está relacionado con cambios adaptativos de las glándulas paratiroides ante hipocalcemias producidas por otras enfermedades.
- Hiperparatiroidismo terciario (HPTT): se produce por la pérdida de autorregulación del HPTS, de manera que las glándulas paratiroides se hacen autónomas lo que provoca una hipercalcemia de muy difícil manejo.

Hiperparatiroidismo primario

El HPTP se caracteriza por una regulación anormal en la producción de PTH por el calcio, lo que conduce a una sobreproducción o producción inapropiada de PTH. El aumento en los valores de PTH determina un aumento en la reabsorción renal de calcio, fosfaturia, aumento en la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D3, y un aumento en la resorción ósea (Martínez Díaz-Guerra y Hawkins Carranza 2009).

Las glándulas paratiroides son las principales responsables del mantenimiento de las concentraciones extracelulares de calcio y fósforo (Masi 2019), como consecuencia, los pacientes con HPTP presentan generalmente hipercalcemia, hipofosforemia, hipercalcúria, así como valores aumentados de PTH en plasma con valores normales de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrp, por sus siglas en inglés) (Walker y Silverberg 2018).

Epidemiología

El HPTP se da aproximadamente en un 1 % de la población adulta, pero afecta a más del 2 % de la misma después de los 55 años, siendo 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres (Cordellat 2012). Así también, las mujeres posmenopáusicas constituyen el grupo de riesgo más elevado de HPTP, con una frecuencia de aparición cinco veces superior a la población general (Martínez Díaz-Guerra y Hawkins Carranza 2009). En Latinoamérica se reporta una prevalencia aproximada de 0.78 % (A. A. Khan et al. 2017).

Manifestaciones clínicas

Las primeras descripciones clínicas consideraban la enfermedad como una entidad infrecuente con comorbilidad significativa, que implicaba generalmente patología ósea, renal o ambas (Cordellat 2012). Actualmente, debido a un mayor uso de chequeos bioquímicos, la forma clínica más frecuente (80 %) es una hipercalcemia leve y asintomática, con una cifra de calcio sérico de aproximadamente 1mg/dl por encima de lo normal.(John P. Bilezikian et al. 2014). El calcio anormalmente elevado puede afectar el sistema nervioso, renal, cardíaco y gastrointestinal debido a ello las complicaciones clásicas comprenden la fragilidad esquelética, la nefrolitiasis y la nefrocalcinosis (A. A. Khan et al. 2017; Aliya A. Khan 2013).

Diagnóstico

El diagnóstico es a nivel bioquímico. Se requiere determinar el nivel de calcio sérico y de PTH para el diagnóstico inicial. Los pacientes con HPTP generalmente son hipercalcémicos pero ocasionalmente tienen niveles de calcio normales (ya sea el calcio Total o el Ionizado), por ello se recomiendan múltiples mediciones de calcio (Machado y Wilhelm 2019).

Los valores normales de calcio sérico total van desde 8.5 mg/dl a 10.5 mg/dl (Goldstein 1990), considerando como hipercalcemia leve a valores comprendidos entre 10.5 – 11.9 mg/dl, hipercalcemia moderada 12.0 – 13.9 mg/dl e hipercalcemia severa o crisis hipercalcémica a valores 14.0 mg/dl a más (Shane E., Berenron J. 2019).

Es importante corregir la concentración de calcio considerando el nivel de albumina sérica (40 % calcio se une a proteínas séricas). Si el calcio sérico corregido es normal pero la hormona paratiroidea está elevada, se debe medir el calcio ionizado sérico. El HPTP puede presentarse con un calcio ionizado elevado a pesar de un calcio sérico corregido con albúmina normal (A. A. Khan et al. 2017).

Los niveles de vitamina D se deben obtener como parte de la evaluación diagnóstica dado que una deficiencia de vitamina D coexistente puede dar como resultado un nivel de calcio sérico más bajo, lo que causa incertidumbre diagnóstica. También se ha observado que

pacientes con HPTP y deficiencia de vitamina D parecen tener una presentación de la enfermedad más grave (Machado y Wilhelm 2019).

La hipercalcemia asociada con trastornos no paratiroideos se distingue por un nivel de PTH suprimido. No obstante, el HPTP ha evolucionado en los últimos 40 años y ahora generalmente se diagnostica en su etapa asintomática cuando existe un sistema de tamizaje de niveles de calcio en el sistema de salud (Bilezikian et al. 2014).

Diagnóstico diferencial hipercalcemia por HPTP

Al intentar diagnosticar a un paciente con HPTP, que es una de las causas más comunes de hipercalcemia, deben excluirse otras causas comunes de hipercalcemia (Machado y Wilhelm 2019):

- Aumento de la resorción ósea: todos los tipos de hiperparatiroidismos, así como la tirotoxicosis.
- Aumento de la absorción de calcio: enfermedad renal crónica, hipervitaminosis D.
- Tumores óseos primarios: mieloma múltiple, metástasis ósea o hipercalcemia por malignidad que puede conducir a la producción de proteínas similares a la PTH).
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Causas diversas: litio, tiazidas, feocromocitoma, insuficiencia suprarrenal, rabdomiólisis y toxicidad por teofilina.

Tratamiento

La paratiroidectomía (PTx) representa, hasta el momento, la única cura definitiva con una tasa de éxito de aproximadamente 90-95 % y se recomienda en todos los pacientes sintomáticos (M. D. Walker y Silverberg 2018). Este tratamiento comparado con el seguimiento/ vigilancia de pacientes asintomáticos provee un mejor estatus físico (SMD¹=0.31; IC 95% 0.04-0.57; P = 0.02) y emocional (SMD=0.29; IC 95% 0.02-0.55; P = 0.03), según el puntaje obtenido en la evaluación de calidad de vida luego del procedimiento (Cheng et al. 2015).

La PTx puede disminuir los niveles séricos de calcio y PTH así como la excreción urinaria de calcio, aumentar la densidad ósea, reducir el riesgo de fracturas y el riesgo de cálculos renales, mejorar la calidad de vida y la prevención o mitigación de la progresión de la enfermedad (Zhu, Nguyen, y Yeh 2019). Actualmente, ningún medicamento disponible de forma individual cumple con todos estos criterios. Sin embargo, los siguientes medicamentos pueden lograr algunos de estos objetivos y podrían considerarse en pacientes que no se someten a cirugía en los que es deseable reducir los niveles de calcio en suero o en orina o aumentar la densidad ósea (M. D. Walker y Silverberg 2018).

¹ SMD= Standardized Mean Difference.

Cinacalcet (un Calcimimético) puede reducir el calcio sérico y los valores de la hormona paratiroidea (Pallan, Rahman, y Khan 2012).

Consideraciones preoperatorias: Estudios de localización

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de HPTP, las técnicas de localización tienen el papel de identificar candidatos adecuados para una paratiroidectomía mínimamente invasiva y dirigida (A. A. Khan et al. 2017).

Los estudios de localización también son valiosos en pacientes con enfermedad persistente / recurrente, especialmente aquellos que requieren una exploración correctiva (Silverberg SJ y Fuleihan GE, Rosen CJ. 2018). El objetivo de localizar y junto con la monitorización intraoperatoria de la PTH, es minimizar la disección quirúrgica, reducir el riesgo de lesión nerviosa recurrente e identificar tanto el trastorno tiroideo coexistente como el tejido paratiroideo ectópico, lo que alteraría el manejo quirúrgico (Machado y Wilhelm 2019). Entre las pruebas de imagen se encuentran: Ultrasonido, Gammagrafía con SESTAMIBI, Tomografía computarizada por emisión de fotón único, Escaneo de tiroides de sustracción, Tomografía Computarizada-4D y Resonancia magnética MRI, por sus siglas en inglés)

Según las recomendaciones de la Asociación Americana de Cirujanos Endocrinos para el tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario, los pacientes que son candidatos a cirugía y tienen resultados de imagen negativos o discordantes aún deben remitirse a un cirujano paratiroideo para su evaluación. La ecografía cervical (escaneo ultrasónico) realizada por un ecografista experimentado de paratiroides es la prueba de imagen menos costosa y, cuando se combina con gammagrafía con SESTAMIBI o tomografía computarizada 4D, es la mejor estrategia costo/efectiva (Wilhelm et al. 2016). Se puede considerar la derivación para paratiroidectomía en pacientes con resultados negativos a la exploración mediante gammagrafía con SESTAMIBI porque estos resultados están asociados con enfermedad multiglandular y tasas de curación más bajas. Pacientes con resultados de Gammagrafía con SESTAMIBI negativos comparados con pacientes con resultados positivos tiene mayores tasas de enfermedad multiglandular (15 % vs 7 % respectivamente) y en menores tasas de presencia de adenoma único (66 % vs 87 % respectivamente), siendo diferencias estadísticamente significativas (Elaraj et al. 2010). Las imágenes adicionales con ecografía del cuello son útiles para seleccionar una paratiroidectomía mínimamente invasiva en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tienen resultados negativos en la exploración de SESTAMIBI. (Elaraj et al. 2010). Las exploraciones preoperatorias no localizadas (negativas) pueden ser el resultado de adenoma paratiroideo ectópico o la presencia de un bocio multinodular en el HPTP (Hoda, Phillips, y Ahmed 2013).

En este sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible, acerca de la seguridad y eficacia de Cinacalcet 30 mg para el tratamiento de Hipercalcemia persistente en pacientes con HPTP pese a terapia quirúrgica en términos de disminución de sistemas asociados a hipercalcemia, daño renal, problemas óseos, EA y calidad de vida.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CINACALCET

La tecnología a evaluarse es el uso de Cinacalcet 30 mg VO cada 12 horas como tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica.

Cinacalcet es un agente calcimimético que aumenta la sensibilidad a calcio extracelular de los receptores de detección de calcio (CaR) de la glándula paratiroides quien regula la secreción de PTH. Esto resulta en una reducción en la secreción de PTH con una disminución en el calcio sérico. Cinacalcet se administra por vía oral en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis (Mostafa y Al-Badr 2017) y el hiperparatiroidismo primario (Misorowski y Zgliczyński 2017). La dosis inicial es 30 mg una vez al día, aumentado a intervalos de 2 a 4 semanas en 30 mg hasta un máximo de 180 mg al día. También se usa para el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo en una dosis inicial de 30 mg dos veces al día (Mostafa y Al-Badr 2017).

Cinacalcet fue aprobada por la EMA en el 2008 (European Medicines Agency 2018) para el tratamiento de HPTP, HPTS o cáncer de glándulas paratiroides y por la FDA en el 2011 para la misma condición así como en pacientes adultos que no pueden ser sometidos a cirugía para el caso HPTP (Food and Drug Administration 2019).

En el Perú, Cinacalcet cuenta con registro sanitario otorgado por Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en sus diferentes dosis bajo las siguientes denominaciones: GESER 30 mg (EE00501), GESER 60 mg (EE00500), GESER 90 mg (EE00502), C-CALCET 30 mg (EE04767), C-CALCET 60 mg (EE04766), C-CALCET 90 mg (EE04768) pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el sector salud, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA (MINSA 2018) ni tampoco está incluido en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD.

En enero del 2018, El Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria e Investigación (IETSI) publicó el Dictamen Preliminar N° 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI 2018) que aprueba el uso de cinacalcet para el tratamiento de hiperparatiroidismo

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON
 HIPERCALCEMIA PERSISTENTE PESE A TERAPIA QUIRURGICA

secundario a enfermedad renal crónica de estadio V en terapia sustitutiva renal, como medicamento fuera del petitorio de ESSALUD.

Tabla N° 1. Descripción y costos de Cinacalcet para EsSalud

Denominación Común Internacional	Especificación técnica	Laboratorio	Unidad	Presentación	Costo por Unidad	Costo anual por paciente
Cinacalcet (C-Calcet)	RS: EE04767	Perulab S.A.	Tableta 30mg	Caja x 30 und	S/.17.60	S/.12848.00

FUENTE: Sistema SAP de EsSalud



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Cinacalcet para el tratamiento de pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *European Medicines Agency (EMA)*
- *Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)*
- *Organización Mundial de la Salud (OMS)*



Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Guidelines International Network (GIN)*
- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnología en Salud de las Américas (BRISA)*



Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en endocrinología sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de HPTP:

- *American Association of Clinical Endocrinologists*
- *Endocrine Society*
- *European Society of Endocrinology*

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline, the Cochrane Library, LILACS y SciELO. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH² relacionados a la población de interés, la intervención según la pregunta PICO especificada”.

² Medical Subject Headings.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: *"Primary hyperparathyroidism" (término MeSH), Primary hyperparathyroidism (término general), Primary hyperparathyroidism unable to Undergo Parathyroidectomy" (término general)." adults Primary hyperparathyroidism" (término general).*

Intervención: *"Cinacalzet" (término MeSH), Cinacalzet (término general)*

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

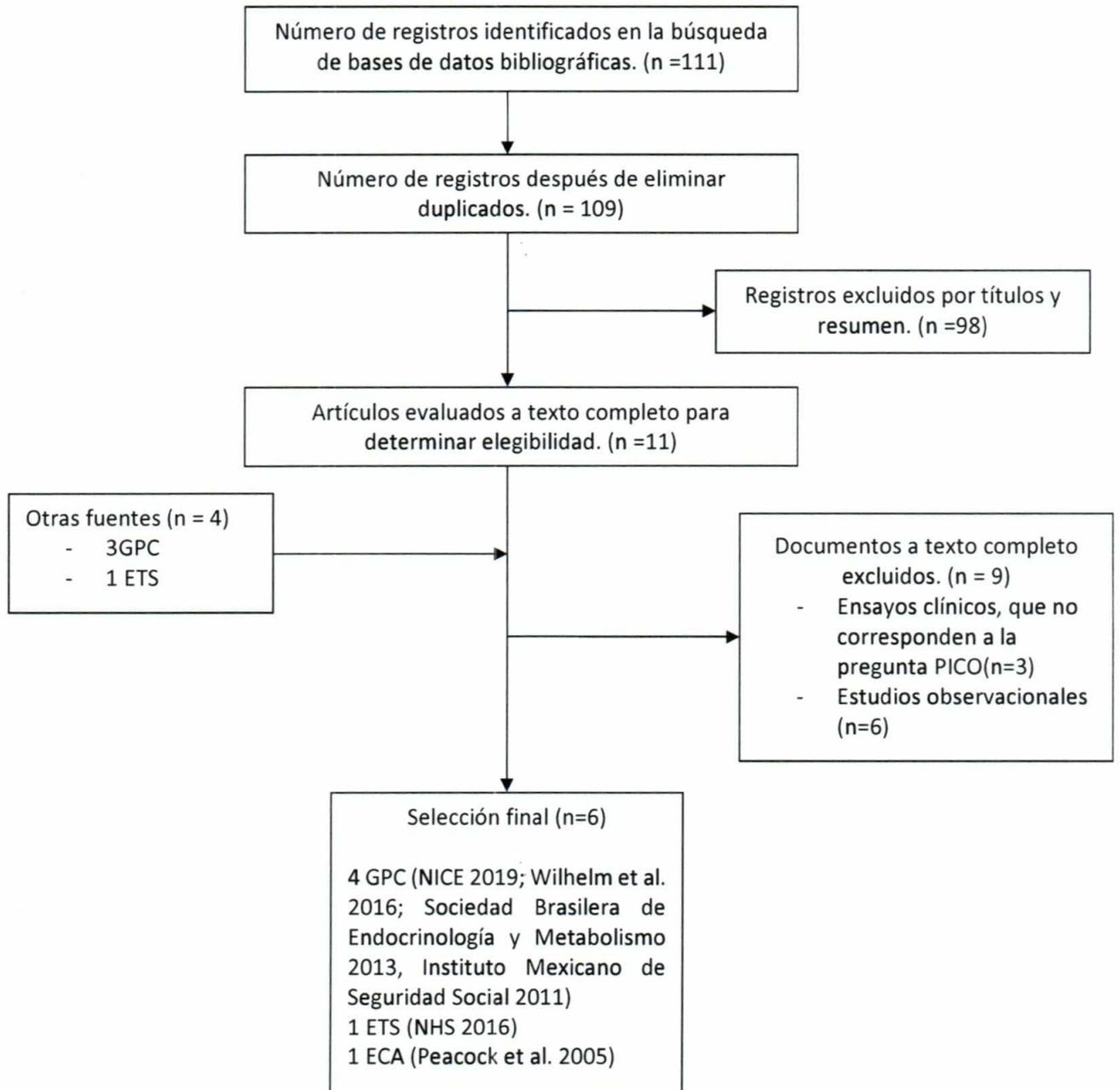
Para esta revisión fueron elegibles, inicialmente, Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre hiperparatiroidismo relacionado a pacientes adultos. Adicionalmente se incluyeron Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) y Ensayos clínicos que hayan evaluado la pregunta PICO de interés para este dictamen. Se enfatizó en la literatura científica que evalúa a la población de interés: pacientes con hipercalcemia pese a terapia quirúrgica o también llamada terapia quirúrgica fallida, dado que la mayoría de estudios agrupa a esta población dentro del grupo de pacientes que no son elegibles para cirugía. No obstante, debido a la escasa evidencia científica se optó por ampliar la búsqueda a estudios observacionales que estudiaran a la población e intervención de interés para esta revisión.

La selección de estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores de esta manera se abarcó la mayor parte estudios elegibles que den soporte de evidencia científica para el presente dictamen. Con respecto a las GPC se priorizaron las últimas versiones y recientemente actualizadas para poder discutir las recomendaciones elaboradas con base de evidencia científica reciente. No se estableció un límite de fecha en la búsqueda. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

IV. RESULTADOS

Los resultados se han obtenido a partir de los desenlaces que se encuentran en la pregunta PICO. No se incluyeron, por ningún motivo, resultados que no están enmarcados en la pregunta PICO.

Figura N° 1: Flujo de selección de Bibliografía Encontrada



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de Cinacalcet como tratamiento de pacientes con HPTP con Hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) "Hyperparathyroidism (primary):diagnosis, assessment and initial management" 2019 (NICE guideline 2019).
- Wilhelm et al., 2016 – "The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism" (Wilhelm et al. 2016).
- Sociedade Brasileira de endocrinología e metabologia 2013 "Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism-- a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism" (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. 2013).
- Instituto mexicano del seguro social 2011 - "Diagnóstico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario en Mayores de 18 Años de Edad en el Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención" (Instituto Mexicano del Seguro Social 2011).

Evaluaciones de Tecnologías sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Health Service (NHS) "Clinical Commissioning Policy: Cinacalcet for complex primary hyperperathyroidism in adults" 2016 (NSH England 2016).



Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Peacock et al. 2005. "Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism" (Peacock et al. 2005).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Khan et al. 2015- "Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery" (A. Khan, Bilezikian, et al. 2015).

Este estudio fue excluido porque la población de estudio abarca más allá de la población de interés de nuestra pregunta PICO y no analiza por subgrupos los desenlaces obtenidos.

- Marcocci et al. 2009- "Cinacalcet Reduces Serum Calcium Concentrations in Patients with Intractable Primary Hyperparathyroidism" (Marcocci et al. 2009).

Este estudio fue excluido porque la población de estudio abarca más allá de la población de interés de nuestra pregunta PICO y no analiza por subgrupos los desenlaces obtenidos.

- Peacock et al. 2011 "Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity" (Peacock et al. 2011a).

Este estudio fue excluido dado que se trata de un análisis de tres ensayos clínicos y no cumple con el nivel de evidencia requerido para el presente dictamen.

Estudios observacionales:

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Takeuchi et al. 2017- "Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism" (Takeuchi et al. 2017).

Este estudio fue excluido debido a que la población de estudio comprendía unos sujetos con HPTP sometidos a cirugía con resultados fallidos, pero además incluye a otros sujetos que no habían sido sometidos a terapia quirúrgica. Todos los sujetos de este estudio fueron analizados de manera grupal para los desenlaces de interés.

-  Manaka et al. 2019- “Effectiveness and Safety of Cinacalcet for Primary Hyperparathyroidism: A Single Center Experience” (Manaka et al. 2019).
Este estudio fue excluido porque evaluaba la efectividad del Cinacalcet como terapia alternativa a la cirugía (tratamiento curativo de elección) lo que no se ajusta a la población de interés de la pregunta PICO.
- Sajid-Crockett et al. 2008- “Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism” (Sajid-Crockett, Singer, y Hershman 2008).
Es estudio fue excluido porque evalúa una población más amplia de la referida a la pregunta PICO de interés, además no describe la proporción de personas que reciben Cinacalcet bajo la condición de que la terapia quirúrgica ha sido fallida.
-  Brardi et al. 2015- Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study (Brardi et al. 2015a).
Este estudio fue excluido porque evalúa la intervención (uso de cinacalcet) en una población con características distintas a la población de interés de la pregunta PICO. No considera a la terapia quirúrgica como una condición previa de la población de estudio sino un comparador para el uso del cinacalcet.
-  Cetani et al. 2012- “Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling” (Cetani et al. 2012).
Este estudio fue excluido porque si bien evalúa pacientes que fueron sometidos a PTx y presentan hipercalcemia persistente, este grupo representa solo una parte de toda la población de estudio (pacientes con hipercalcemia, pero con contraindicación de terapia quirúrgica). Además, dentro del estudio no se analiza por subgrupos sino en función a una tercera covariable, comparando aquellos que reciben cinacalcet más terapia con bifosfonatos y sin terapia con bifosfonatos.
- Arranz et al. 2011- “Low-dose Cinacalcet reduces serums calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery”(Arranz Martín et al. 2011).
Este estudio fue excluido porque solo un porcentaje (24 %) representa la población de interés de nuestra pregunta PICO. Además, en el análisis no se realiza por subgrupos, sino que se analiza de manera global la eficacia del uso de Cinacalcet en sujetos con diferentes condiciones.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “Hyperparathyroidism (primary):diagnosis, assessment and initial management” 2019 (NICE guideline 2019)

Métodos

Esta GPC fue desarrollada por NICE para el manejo, reconocimiento y tratamiento de HPTP. La información se obtuvo a partir de una búsqueda sistemática en Medline, Embase, The Cochrane Library (Wiley), Current Nursing and Allied Health Literature CINAHL (EBSCO), PsycINFO (ProQuest), sin restricciones de tiempo. Cada documento fue valorado según la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Recomendaciones

La GPC recomienda la terapia con cinacalcet para los pacientes con PTx fallida y presenten niveles de calcio en suero corregido con albumina de: 1) Calcio en 2.85 mmol/litro o más con síntomas de hipercalcemia o 2) Calcio en 3.0 mmol/litro o más con o sin síntomas de hipercalcemia. Para el primer caso se recomienda basar las decisiones respecto a continuar el tratamiento con cinacalcet según que tan bien reduce los síntomas, mientras que para el segundo caso se basan las decisiones de continuar el tratamiento con cinacalcet según que tan bien reduce los síntomas o el nivel de calcio sérico corregido con albumina. No obstante, se hace la salvedad que hasta el momento de la publicación de esta GPC (mayo 2019) cinacalcet no contaba con autorización de comercialización en el reino unido para su uso después de una cirugía fallida por HPTP, lo que sigue de la misma manera hasta el momento de la redacción del presente dictamen.

Esta recomendación está basada en una revisión sistemática realizada por los autores de esta GPC (documento anexo a la GPC) basándose en una pregunta PICO más amplia a la de este dictamen. Tomando como referencia el estudio (Peacock et al. 2005) para evaluar el uso de un calcimimético (cinacalcet) en pacientes sometidos a PTx con persistencia de calcio sérico elevado. Este ECA fue considerado en el presente dictamen.

En conclusión, la guía de NICE recomienda el uso de cinacalcet cuando la terapia estándar no funciona (PTx) y persiste la hipercalcemia, no obstante, deja en claro que es importante el criterio clínico dado que la evidencia que la sostiene hasta el momento es valorado como importante, pero de baja calidad.

Dentro de las fortalezas de esta GPC está el uso de un método sistemático de búsqueda de la información, el detalle y descripción de los criterios de selección de la evidencia y evaluación de los estudios incluidos. dentro de sus limitaciones esta que para la evaluación de cinacalcet se eligió solo un estudio, excluyendo uno del mismo autor, más reciente pero que analiza de manera individual como subgrupo que se relaciona a la población de interés del presente dictamen.



Wilhelm et al. 2016 – “The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism” (Wilhelm et al. 2016)

Métodos

Esta GPC fue desarrollada por la Asociación Americana de cirujanos endocrinos (AACE) con el objetivo de generar las pautas para el tratamiento de HPTP. La información se obtuvo a partir de una búsqueda en PubMed desde enero 1985 hasta julio del 2015 utilizando palabras claves como Hiperparatiroidismo primario, paratiroides, neoplasia e hiperparatiroidismo unidos por operadores booleanos. las recomendaciones presentadas fueron catalogadas como: fuerte, débil o insuficiente, en función de la calidad de la evidencia encontrada y los riesgos relacionados según los diferentes tipos de estudios: ECA, ECA con fuertes limitaciones o grandes estudios observacionales y estudios observacionales pequeños o serie de casos.

Recomendaciones

Esta GPC define bajo qué circunstancias un paciente luego de una PTx se catalogaría como una PTX fallida o HPTP persistente (niveles no controlados de PTH en los 6 meses posteriores a la cirugía). No obstante, la GPC no menciona si cinacalcet u otro medicamento o método de tratamiento puede utilizarse en estos casos específicos o para casos en que el paciente no pueda someterse a terapia quirúrgica por contraindicación médica u otras comorbilidades a fin de controlar los niveles de calcio y ofrecer protección esquelética.

La GPC no detalla recomendación alguna respecto a cómo tratar a los pacientes con PTX fallida con hipercalcemia persistente ni en el documento base ni en el material suplementario, más allá de la cirugía con procedimientos exploratorios más invasivos. Solo hacen referencia que en esos casos podría considerarse buscar otras causas (secundarias) de hiperparatiroidismo.



Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo 2013- “Diagnostico y manejo de hiperparatiroidismo primario”(Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. 2013)

Métodos

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo a través de un requerimiento de la Asociación Médica Brasileira como parte de su programa de GPC. La búsqueda de la evidencia científica se realizó empleando PubMed, Cochrane Library, así como resúmenes presentados en el encuentro anual “the Endocrine Society and Brazilian Society for Endocrinology Annual Meetings” y “the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting”, durante los últimos 5 años.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se basaron en el primer informe del centro Oxford de Medicina basada en Evidencia. Los grados de calificación están en el rango de “A” hasta “D”, representando el mayor grado de la evidencia.

Recomendaciones

Esta GPC recomienda el uso de cinacalcet para pacientes con HPTP con fracaso quirúrgico, así como para aquellos pacientes con contraindicaciones clínicas para someterse a PTx. La recomendación para la elección del medicamento en estos casos es considerando cual es el objetivo clínico que se quiere conseguir, de esta manera si se trata de reducir los niveles de calcio, cinacalcet sería el medicamento de elección con un grado de evidencia 1B, esta recomendación está hecha sobre la base de dos estudios, un ECA (Peacock et al. 2005) que se ha considerado también como evidencia para el presente dictamen, así como de un ensayo clínico de etiqueta abierta de un solo brazo (Marcocci et al. 2009), este último no considerado para la presente revisión.

Instituto mexicano del seguro social 2011- “Diagnóstico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario en Mayores de 18 Años de Edad en el Primero, Segundo y Tercer Nivel de Atención” (Instituto Mexicano del Seguro Social 2011)

Métodos

Esta GPC fue desarrollada por el Instituto Mexicano del Seguro Social para el diagnóstico y tratamiento de HPTP en adultos, la evidencia e información científica obtenida está basada en revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La valoración de la información fue medida utilizando la escala de Shekelle modificada³.

³ Clasifica la evidencia en niveles e indica el grado de fuerza de las recomendaciones. Las categorías de la evidencia consisten en números romanos de I a IV y letras de a y b. Grado de recomendación en letras mayúsculas de A – D.

Recomendaciones

La GPC recomienda el tratamiento farmacológico en pacientes con HPTP tratados quirúrgicamente sin éxito, esta recomendación tiene una calificación de C, D es decir respaldados sobre estudios clínicos no experimentales u observacionales. La recomendación se apoya en (Farford, 2007; John P. Bilezikian et al. 2009).

La GPC también recomienda el tratamiento farmacológico en pacientes con HPTP no quirúrgico es decir pacientes con HPTP asintomático que no son candidatos a tratamiento quirúrgico, HPTP que se rehúsan a cirugía, HPTP con comorbilidad(es) que contraindique(n) la cirugía o pacientes con HPTP sin respuesta al manejo quirúrgico. Dentro de las cuales se incluye a nuestra población de interés. La recomendación es Cinacalcet 30-50 mg/día via oral evaluando su uso hasta por dos años. Esta recomendación tiene una calificación de grado C y se sostiene sobre un estudio descriptivo y un consenso (Farford, 2007; A. Khan, Grey, y Shoback 2009).

Cabe resaltar que esta última recomendación está dirigida a una población que generalmente no puede someterse a cirugía por diferentes razones entre ellas estaría la de un procedimiento quirúrgico fallido.

ii. Evaluación de tecnologías sanitarias

National Health Service (NHS) “ Clinical Commissioning Policy: Cinacalcet for complex primary hyperperathyroidism in adults” 2016 (NSH England 2016)

Métodos

Esta ETS fue desarrollada por el NHS de Inglaterra como parte de una política de salud para evaluar cinacalcet en el tratamiento de pacientes con hptp complejo en adultos. la búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante julio del 2016. Esta ETS incluye la valoración de la eficacia, efectividad y costos del tratamiento con cinacalcet.

Resultados

Los autores de la ETS concluyen que es adecuado el uso de cinacalcet en pacientes que después de un intento previo de paratiroidectomía, tienen HPTP residual o recurrente que es inaccesible o no es susceptible de cirugía adicional.

La valoración de la eficacia

Los autores emplearon para esta valoración un solo ECA doble ciego multicéntrico catalogado como nivel 1+ (A. Khan, Bone, et al. 2015), dos ECA más pequeños

catalogados como nivel 1- (Filopanti et al. 2012; Brardi et al. 2015b), así como otros estudios de nivel 2 y 3 (Peacock et al. 2009; 2011a; Saponaro et al. 2013).

Así mismo reportan que el principal resultado encontrado estuvo, en la mayoría de los estudios, sobre la base de la eficacia para normalizar o reducir el calcio sérico (corregido con albumina y/o calcio ionizado). Pero no se encontraron cambios significativos a nivel de densidad mineral ósea en una evaluación durante un periodo de 5 años en un estudio abierto, con un n=45 (Peacock et al. 2009). En pacientes con HPTP MEN-1 (Neoplasia endocrina múltiple tipo 1) que se sometieron a una o más cirugías y permanecían con enfermedad persistente (Filopanti et al. 2012) así como en pacientes con HPTP con cirugía fallida (Peacock et al. 2011a), cinacalcet logró normocalcemia en el primer mes y durante los primeros 6 meses, respectivamente. Este último estudio es parte de la evaluación del presente dictamen y se detallará más adelante.

La valoración de la seguridad

Se reporta que los eventos adversos leves a moderados son muy comunes observándose hasta en un 99% de pacientes tratados con cinacalcet (Peacock et al. 2011a). Los eventos adversos están relacionados a náuseas y vómitos, otros eventos incluyen artralgia, diarrea, mialgia y parestesia. No se reportan datos de mortalidad directamente asociados con el uso de cinacalcet. En la mayoría de los estudios no se informaron eventos adversos graves, no obstante, se han producido eventos adversos graves como resultado de la hipocalcemia, donde los pacientes requieren hospitalización y la infusión de calcio intravenoso. (Norman, Lopez, y Politz 2012). Se describen las recomendaciones emitidas por EMA para el manejo de hipocalcemia que se ha asociado al uso de cinacalcet donde describe que se asocia a eventos potencialmente mortales como que se ha identificado la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, así como la presencia de arritmia ventricular secundaria a hipocalcemia (EMA report section 4.4).

Evaluación costo- efectividad

Los autores reportaron que no se pudieron valorar los costos dado que no se contó con evidencia suficiente.

De este modo, los autores concluyeron que el uso de cinacalcet para el tratamiento de pacientes con HPTP con PTx fallida con enfermedad persistente y no pueden someterse a posteriores cirugías es de uso oficial. Cabe resaltar que a este documento se le incluyeron ciertas modificaciones con fecha febrero 2017, donde se incluyen en el uso de cinacalcet a los pacientes con HPTP con terapia quirúrgica fallida.

Una de las limitaciones de esta ETS es que no se describe en el documento el detalle del tipo de búsqueda y los criterios de elegibilidad de cada evidencia.

ii. Ensayos clínicos

Peacock et al. 2005. "Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism" (Peacock et al. 2005)

Este ensayo clínico aleatorizado doble ciego para el uso de cinacalcet comparado con placebo tuvo por objetivo medir la capacidad de cinacalcet para lograr reducciones a largo plazo de los niveles de calcio sérico y PTH en pacientes con HPTP. Se incluyeron pacientes con HPTP que tenían contraindicaciones para someterse a PTx, que, entre otras características, recibieron terapia quirúrgica y persistían con la enfermedad. Este subgrupo representa nuestra población de interés.

Se incluyeron 78 pacientes con HPTP (21 hombres y 57 mujeres) con edades entre 27 y 83 años provenientes de 18 centros de EEUU, con niveles de calcio en suero mayor de 10.3 mg /dl (2.57 mmol / litro) y menos de 12.5 mg /dl (3.12 mmol / litro) y una concentración plasmática de PTH mayor de 45 pg / ml (4.73 pmol / litro).

Se excluyeron a pacientes con embarazo, aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml / min (0,83 ml / seg), tratamiento con bifosfonatos o fluoruro en los 90 días previos al inicio, hipercalcemia hipocalciúrica familiar o cociente calcio/creatinina en orina en ayunas inferior a 0,05 mg (0,14 mol). Debido a que el cinacalcet inhibe el citocromo P450 2D6 (CYP2D6), los pacientes fueron excluidos si requerían medicamentos que son metabolizados por esta enzima y tienen un índice terapéutico estrecho, como flecainida, tioridazina y varios antidepresivos tricíclicos.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos en una proporción 1:1 y recibieron cinacalcet (30-50 mg/ dos veces por día) (n=40) o Placebo (n=38) con un tiempo de seguimiento de 52 semanas.

El estudio contó con 52 semanas de seguimiento que incluyeron 12 semanas de titulación de la dosis, 12 semanas de mantenimiento para medir la capacidad de disminuir los niveles de calcio (objetivo principal del estudio) y 28 semanas para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento. La dosis basal (30 mg 2 veces día) se incrementó secuencialmente a 40 y 50 mg dos veces al día en las semanas de estudio 4 y 8 si los pacientes presentaban aun hipercalcemia (calcio sérico mayor a 10,3 mg / dl).

Resultados

Ingresaron al estudio un total de 78 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos aleatoriamente para cinacalcet y placebo. Las características clínicas como edad y sexo fueron homogéneas para ambos grupos. Durante el transcurso del estudio se retiraron el

29% de pacientes, no se especificaron las causas, quedando n=28 y n=27 para cinacalcet y placebo respectivamente.

Se analizaron los niveles de calcio sérico, PTH y otras pruebas bioquímicas que miden función renal como creatinina, calcio en orina o resorción ósea como Telopéptido-N (NTx). Se midió también la Densidad mineral ósea (DMO) Comparando los hallazgos obtenidos en las semanas 24, 52 y la línea Base.

Nueve pacientes de cada grupo de tratamiento (23 %) se habían sometido previamente a una PTx fallida. Siete pacientes del grupo de cinacalcet lograron normalizar sus valores de calcio sérico. No se especifica si los otros dos no cumplieron con este objetivo o fueron parte de los que no continuaron el estudio.

Los resultados obtenidos se analizaron de manera global, incluyendo en los valores promedios a nuestra población de interés (antecedentes de PTx fallida) sin análisis por subgrupos.

Los resultados mostraron que en el grupo de cinacalcet la proporción de pacientes que alcanzaron los niveles de calcio sérico menor o igual a 10.3 mg/dl (2.57 mmol/litro) y una reducción de 0.5 mg/dl (0.12 mmol/litro) del valor basal durante la fase de mantenimiento fue mayor en comparación con los del grupo placebo (73 % vs 5 %, respectivamente) esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Así mismo, los niveles promedio de calcio en suero del grupo cinacalcet se redujeron al rango normal dentro de las primeras dos semanas y se mantuvieron constantes a lo largo del estudio (9.7 +/- 0.5 mg/dl vs 10.9 +/- 0.7 mg/dl comparado con placebo a la semana 52, $p < 0.001$) en tanto que los niveles promedios del grupo placebo no cambiaron significativamente de los niveles basales a lo largo del estudio (10.9 +/- 0.7 mg/dl a la semana 52 vs 10.7 +/- 0.4 mg/dl línea base) . Los pacientes con PTx fallida representaron 23% de la población de estudio, 9 pacientes aleatoriamente distribuidos para cada grupo. En el grupo de cinacalcet 7 pacientes alcanzaron el objetivo primario, el calcio sérico disminuyó de 10.8 mg/dl (2.7 mmol/litro) a 9.7 mg/dl (2.38 mmol/litro) a la semana 52 mientras que el grupo placebo con PTx fallida el promedio del calcio sérico permaneció en niveles basales de 11.1 mg/dl (2.78 mmol/litro) durante todo el estudio. En relación a los eventos adversos, los resultados no mostraron mayores diferencias entre ambos grupos de tratamiento, reportando los eventos más frecuentes como náuseas (28 % en cinacalcet, 16 % en placebo) y dolor de cabeza (23% en cinacalcet, 41 % en placebo), los autores reportaron además que 8 pacientes del grupo cinacalcet y 6 del grupo placebo se retiraron debido a efectos adversos. Los efectos adversos en los pacientes retirados del grupo de cinacalcet estuvieron relacionados a hipocalcemia de los cuales 3 experimentaron hipocalcemia asintomática (calcio sérico < 8.0 mg/dl o 2.00 mmol/litro) y otros 2 experimentaron parestesias leves (calcio 7.8 mg/dl y 8.1 mg/dl).



El mismo efecto se observó para PTH a la semana 52 con respecto a la línea base, pero no se encontraron diferencias significativas para los otros marcadores bioquímicos evaluados ni en los valores de DMO. Con resultados obtenidos, el corto tiempo de seguimiento y el tamaño de muestras de personas con PTx fallida incluidas en el estudio limitan la capacidad de poder sacar conclusiones respecto a la eficacia a nivel renal u óseo. El estudio no evaluó calidad de vida, daño renal, osteoporosis, riesgo de fracturas o dolor óseo, desenlaces también relacionados a nuestra pregunta PICO

Por otro lado, la población de estudio, si bien incluyó a pacientes con PTx fallida (23 % de la población de estudio) estos representaron una proporción pequeña y no fueron analizados por subgrupos para los desenlaces de interés como Densidad mineral ósea, función renal (marcador bioquímico), seguridad y Eventos adversos, con excepción de normalización de los niveles de calcio sérico y PTH que los mencionan por separado, encontrando ser efectivo para nuestro grupo de interés.



V. DISCUSIÓN

El presente documento técnico recoge la mejor evidencia disponible hasta agosto del 2019 con relación a la eficacia y seguridad del uso de cinacalcet 30 mg VO en el tratamiento de pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica (o Paratiroidectomía fallida). De esta manera, la evidencia considerada para el presente dictamen incluyen cuatro GPC, de The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2019, la Sociedad Americana de Endocrinología del 2016, de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo del 2013 y del Instituto Mexicano del Seguro Social del 2011; una ETS del National Health Service 2016 y un ensayo clínico aleatorizado de Peacock et al. 2005, el cual es evidencia principal utilizada en las GPC y ETS antes mencionadas.

En relación a las GPC, NICE recomienda el uso de cinacalcet para el tratamiento de HPTP cuando la terapia quirúrgica falla en el control de la hipercalcemia, considerando los criterios adicionales como niveles de calcio en suero corregido por albumina de a) 2.85 mmol/litro o más con síntomas de hipercalcemia o b) 3.0 mmol/litro o más con o sin síntomas de hipercalcemia. Los autores sugieren tener cuenta el criterio clínico para definir el tiempo de tratamiento basados en el control de los síntomas y de la hipercalcemia. La evidencia sobre la que se sostiene esta recomendación, específicamente para la población de interés referida a la pregunta PICO, es un ECA desarrollado por Peacock et al. (Peacock et al. 2005). Esta evidencia fue incluida como parte del presente dictamen catalogada por NICE como importante, pero de nivel bajo.

En el caso de la GPC de la Sociedad Americana de Endocrinología (Wilhelm et al. 2016), si bien se trata de los lineamientos recomendados para tratar el HPTP, no detalla alguna recomendación respecto a cómo tratar a los pacientes con PTx fallida con hipercalcemia persistente, ni en el documento base ni en el material suplementario anexo. Los autores sugieren incidir en una cirugía con procedimientos exploratorios más invasivos e indican que para esos casos se podría considerar buscar causas secundarias de hiperparatiroidismo.

La GPC de la Sociedad Brasileira de Endocrinología y Metabolismo (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia et al. 2013), recomienda el uso de cinacalcet para pacientes con HPTP con fracaso quirúrgico, así como para aquellos pacientes con contraindicaciones clínicas para someterse a PTx. La recomendación para la elección del medicamento en estos casos es considerando, principalmente, el objetivo clínico que se desea obtener, de esta manera si se trata de reducir los niveles de calcio, cinacalcet sería el medicamento de elección con un grado de evidencia 1B, esta recomendación esta sobre la base de dos estudios, un ECA de Peacock et al. 2005, que se ha considerado también como evidencia para el presente dictamen, así como un ensayo clínico de etiqueta abierta

de un solo brazo (Marcocci et al. 2009), este último no considerado en la presente revisión debido a que no cumple con las características de un ECA, tratándose de un ensayo de extensión y análisis post intervención.



Por su parte, la GPC desarrollada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (Instituto Mexicano del Seguro Social 2011) recomienda el uso de cinacalcet entre 30-50 mg/día para el tratamiento de pacientes con HPTP no quirúrgico es decir: HPTP asintomáticos que no son candidatos a tratamiento quirúrgico, HPTP que se rehúsan a cirugía, HPTP con comorbilidad que contraindique la cirugía o pacientes con HPTP con fracaso quirúrgico, siendo esta última la que incluye a nuestra población de interés. Esta recomendación se sostiene sobre estudios de tipo descriptivos principalmente (Farford, 2007; John P. Bilezikian et al. 2009; A. Khan, Grey, y Shoback 2009) con un nivel de evidencia grado C los cuales no fueron incluidos en el presente dictamen debido a que no evalúan la eficacia del medicamento para la población de interés para el presente dictamen.



La ETS elaborada por el NHS de Inglaterra del 2016 concluye que el uso de cinacalcet estaría disponible de manera oficial para el tratamiento de HPTP en pacientes con terapia quirúrgica fallida, esta decisión fue tomada a pesar de que la evidencia disponible fuera limitada, según reportan los autores. Dentro de las evidencias se incluyó un estudio desarrollado por Peacock et al. 2011, que consistió en el análisis de tres ensayos clínicos (dos ensayos de etiqueta abierta de un solo brazo y uno aleatorizado), el cual analizó la eficacia de cinacalcet en tres grupos de pacientes: i) antecedentes de paratiroidectomía fallida (n=29); ii) cumplir uno o más criterios para la paratiroidectomía pero sin cirugía previa (n=37); y iii) HPTP asintomático leve sin cumplir los criterios para cualquiera de las categorías anteriores (n= 15), con un tiempo de seguimiento de 4 años. Los resultados mostraron que cinacalcet logró reducir los niveles de calcio a valores normales dentro de las primeras 6 semanas manteniéndolo constante hasta por 4 años y que los efectos adversos presentados fueron descritos como leves (náuseas y vómitos); no obstante este estudio carece de grupo comparativo y por lo mismo no hay aleatorización, por lo que es susceptible de sesgo de realización y detección, así como de cometer error de tipo I, además existe la presencia de conflicto de interés. Los autores consideraron, adicionalmente, otros estudios observacionales que describen el nivel de eficacia de cinacalcet para un grupo de pacientes con HPTP que no se someten a PTx (Peacock et al. 2009; Saponaro et al. 2013; Farford, 2007) dentro de los cuales se encuentra el grupo con PTx fallida, los resultados mostraron ser bastantes favorables para cinacalcet en la normalización de los niveles de calcio para todo el grupo de estudio.



El ECA realizado por Peacock et al. 2005, es el único ensayo clínico multicéntrico aleatorizado doble ciego, disponible hasta el momento, que evaluó la eficacia de cinacalcet en pacientes HPTP con fracaso quirúrgico. Los autores de este estudio concluyen que

cinacalcet es efectivo para controlar los niveles de calcio sérico reduciéndolo a niveles basales en pacientes con HPTP comparados con placebo. Los mismos autores, años más tarde, publicaron un estudio (Peacock et al 2011), mencionado anteriormente, donde realizaron el análisis de tres ensayos clínicos (ECA de Peacock et al. 2005 y dos ensayos clínicos abiertos de un solo brazo), éste análisis reportó que cinacalcet logra reducir los niveles de calcio dentro de las 6 primeras semanas post-tratamiento manteniéndolo estable hasta por 4 años de seguimiento, se reportó también que durante todo este tiempo no se registraron eventos adversos serios asociados a su uso, coincidiendo con los resultados encontrados en el ECA de esta revisión y considerando además el análisis de estos resultados para pacientes con fracaso quirúrgico específicamente.

Las principales limitantes del ECA de Peacock et al. 2005, son a) el sesgo de detección, debido a la falta de cegamiento de aquellos que realizan la medición de los niveles de calcio; b) la presencia de conflicto de interés, descrita por los propios autores que declaran el financiamiento del estudio por la empresa Amgen, así como la existencia de vínculos laborales entre los investigadores y la industria. Estas causas pueden llevar a errores de tipo I, es decir, encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de calcio entre los grupos cuando en realidad no las hay, no obstante, debido a la naturaleza de esta variable (niveles de calcio) y la forma no subjetiva de medición, análisis de laboratorio, se puede considerar un ligero control de este tipo de error. Adicionalmente, el pequeño tamaño de muestra podría llevar a errores de tipo I y II, es decir, no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de calcio entre los grupos de tratamiento cuando en realidad si las hay, no obstante, se logra obtener resultados bastante significativos y diferentes entre ambos grupos. Todo ello amenaza la validez interna del estudio y con lo cual debemos tener cautela en la interpretación de los resultados.

En relación a los eventos adversos, no se han reportado eventos adversos serios asociados al tratamiento con cinacalcet, los efectos reportados son leves, tales como náuseas y vómitos, incluso, reportados también para el grupo placebo. El ECA de Peacock et al. 2005 comenzó con 78 sujetos y terminó con 55, con un porcentaje de retiro del 29%, no se indicaron las causas relacionadas, pero fueron proporcionalmente similares para ambos grupos de comparación. Los autores reportaron además que 8 pacientes del grupo cinacalcet y 6 del grupo placebo se retiraron debido a efectos adversos. Los efectos adversos en los pacientes retirados del grupo de cinacalcet estuvieron relacionados a hipocalcemia de los cuales 3 experimentaron hipocalcemia asintomática (calcio sérico <8.0 mg/dl o 2.00 mmol/litro) y otros 2 experimentaron parestesias leves (calcio 7.8 mg/dl y 8.1 mg/dl. Por otro lado, otros estudios de tipo observacional (A. Khan, Bone, et al. 2015)(Peacock et al. 2011b; Takeuchi et al. 2017) que involucran sujetos con HPTP de manera general, también reportan que los efectos adversos presentados son de grado leve a moderado y que ocurren con una frecuencia de entre el 10 % - 99 %.



Cinacalcet parece ofrecer una opción terapéutica efectiva para HPTP desde la perspectiva que mejora la hipercalcemia. Los estudios evaluados ofrecen eficacia en la disminución de los niveles de calcio a valores normales (8.5 a 10.5 mg/dl) pero sin evidencia sobre la calidad de vida o la evaluación de otros desenlaces clínicamente relevantes para el paciente, debido a que estos no fueron evaluados. No existen datos, aún, sobre si el tratamiento a largo plazo con cinacalcet puede prevenir las complicaciones del HPTP persistente en pacientes con fracaso quirúrgico y a pesar de que este ECA no evaluó los desenlaces como calidad de vida, daño renal, osteoporosis, riesgo de fracturas o dolor óseo directamente, probablemente por el corto periodo de seguimiento del estudio, podemos considerar el control de la hipercalcemia, como desenlace intermedio o subrogado para los desenlaces finales como efectos a nivel renal y a nivel óseo, sobre la base de que, la hipercalcemia no controlada incrementa el riesgo de mortalidad (Obi et al. 2016) siendo considerada un desenlace intermedio para problemas renales (Manappallil et al. 2018), problemas óseo-esqueléticos (Song 2017) que afectan directamente la vida del paciente en términos de mortalidad y calidad de vida (Dalemo et al. 2014).



La PTx, terapia de elección para tratar el HPTP ofrece una tasa de curación de hasta el 95% de los casos, no obstante, cuando esta terapia no funciona o no se alcanza la curación esperada en el paciente y se tiene una persistencia de la enfermedad asociada a hipercalcemia surge la necesidad de una alternativa de tratamiento para su control. Actualmente en EsSalud los pacientes con HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica son evaluados, controlados nutricionalmente, pero no cuentan con un tratamiento farmacológico u otro procedimiento adicional para estos casos. Actualmente solo se tratan con medicamentos los casos de emergencia donde el paciente presenta hipercalcemia aguda (calcio corregido >14 mg/dL (3.5 mmol/L)) administrándoles ácido zoledrónico o pamidronato según indicaciones clínicas (J. P. Bilezikian 1993) con ello se logra estabilizar al paciente. Estos medicamentos, disponibles en EsSalud, sólo son útiles para casos específicos de hipercalcemias agudas y no recomendado como tratamiento prolongado en pacientes con HPTP.



De este modo, considerando lo antes expuesto tenemos puntos clave que describir, primero: que la evidencia analizada muestra que el tratamiento con cinacalcet disminuye los niveles de calcio sérico y los mantiene constantes en el tiempo, segundo: no se han reportado eventos adversos serios asociados a su uso evaluados hasta por 4 años de tratamiento, tercero: la falta de control de los niveles de calcio es un desenlace subrogado que conlleva, a largo plazo, a mayores problemas de salud óseo – esqueléticos (Song 2017) o renales como cálculos renales (Manappallil et al. 2018) e incluso incrementando el riesgo de mortalidad (Obi et al. 2016), cuarto: actualmente EsSalud no cuenta con alguna otra opción terapéutica para controlar los niveles de calcio de manera gradual y segura luego de una PTx fallida en pacientes con HPTP más allá de un seguimiento y evaluación

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON
HIPERCALCEMIA PERSISTENTE PESE A TERAPIA QUIRURGICA

constante y quinto: teniendo el antecedente de aprobación de uso de cinacalcet para el tratamiento de hipercalcemias en pacientes con HPTS en la institución, se tienen experiencia de uso. Así podemos concluir que cinacalcet supondría una alternativa de tratamiento para el control de los pacientes con HPTP que no responden a terapia quirúrgica, por tanto, se recomienda cinacalcet como una alternativa de tratamiento farmacológico para pacientes con HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad de cinacalcet 30 mg VO para el tratamiento de pacientes con HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica.
- Luego de realizar una búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron y consideraron para el presente dictamen 4 GPC, una ETS y un solo ECA que evaluaron la eficacia de cinacalcet en pacientes con HPTP y con hipercalcemia no quirúrgicos
- Tres de estas GPC coinciden en que cinacalcet es una opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con HPTP con hipercalcemia que no se someten a terapia quirúrgica por algunas de las razones antes mencionada; y una GPC no reportó ninguna recomendación sobre el uso de cinacalcet u otro tratamiento más allá que realizar procedimientos más invasivos a fin evaluar mejor al paciente y buscar otras causas de hiperparatiroidismo secundario. Así mismo, la ETS elaborada por el NHS del Reino Unido, aprueba la disponibilidad del uso de cinacalcet para pacientes con HPTP con PTx fallida como opción terapéutica frente a la falla de la terapia convencional.
- El ECA desarrollado por Peacock, muestra la eficacia de cinacalcet comparada con placebo para la disminución de los niveles de calcio sérico llevándolo a niveles normales (8.5 – 10.5 mg/dl) y una reducción de 0.5 mg/dl (0.12 mmol/litro) del valor basal, estadísticamente significativos, mostrando que en el grupo que recibió cinacalcet los niveles de calcio bajaron hasta estar dentro de los valores normales dentro de las primeras 2 semanas y manteniéndose constante a lo largo de todo el periodo de seguimiento a diferencia del grupo placebo que mantuvo la hipercalcemia a lo largo del seguimiento (10.9 mng/dl). Se reportaron efectos adversos leves como náuseas y vómitos, los cuales fueron de igual proporción entre el grupo de intervención y el grupo control. Y que a pesar de las limitaciones existentes cinacalcet ofrece una alternativa de tratamiento para estos pacientes.
- Existe una proporción de pacientes que, a pesar de someterse a PTx, la terapia de elección para HPTP con una tasa de curación cercana al 95%, persiste con hipercalcemia. Frente a ello, actualmente EsSalud no cuenta con alguna alternativa de tratamiento farmacológico para controlar los niveles de calcio de manera gradual y segura, cuando la PTx es fallida, más allá de un seguimiento y evaluación constante del paciente por lo que surge la necesidad de evaluar otras alternativas de tratamientos. Consideramos en ese sentido, que a pesar de las limitaciones que



pueda presentar la evidencia encontrada y teniendo el antecedente de aprobación de uso de cinacalcet para el tratamiento de hipercalcemia en pacientes con HPTS en la institución, se tiene experiencia de uso de este fármaco. Así podemos concluir que, cinacalcet supondría una alternativa de tratamiento para el control de los pacientes con HPTP que no responden a terapia quirúrgica.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de cinacalcet para el manejo de los pacientes con diagnóstico de HPTP con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento, a los reportes de seguridad que puedan surgir durante farmacovigilancia activa y nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de cinacalcet como producto farmacéutico fuera del petitorio institucional, de acuerdo a lo establecido en el Anexo N° 1.

Se recomienda a los médicos tratantes evaluar y seguir constantemente a los pacientes tratados, registrar los datos sobre posibles eventos adversos y respuesta al tratamiento. Así también llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con cinacalcet y reportar estos resultados al comité fármaco terapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Arranz Martín, Alfonso, Andrea Azcárate Villalón, Manuel Luque Ramírez, Blanca Santana Durán, Mónica Marazuela Azpíroz, Amalia Paniagua Ruiz, Raffaele Carraro, y Antonio Gómez Pan. 2011. «[Low-dose cinacalcet reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism not eligible for surgery]». *Endocrinología Y Nutricion: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinología Y Nutricion* 58 (1): 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2010.09.009>.

Bilezikian, J. P. 1993. «Clinical Review 51: Management of Hypercalcemia». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77 (6): 1445-49. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.6.8263125>.



Bilezikian, John P., Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J. Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, y John T. Potts. 2014. «Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 99 (10): 3561-69. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>.

Bilezikian, John P., Aliya A. Khan, John T. Potts, y Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. 2009. «Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (2): 335-39. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1763>.



Brardi, Simone, Gabriele Cevenini, Tiziano Verdacchi, Giuseppe Romano, y Roberto Ponchietti. 2015. «Use of Cinacalcet in Nephrolithiasis Associated with Normocalcemic or Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: Results of a Prospective Randomized Pilot Study». *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [Di] Societa Italiana Di Ecografia Urologica E Nefrologica* 87 (1): 66-71. <https://doi.org/10.4081/aiua.2015.1.66>.

Cetani, F., F. Saponaro, C. Banti, L. Cianferotti, E. Vignali, S. Chiavistelli, G. Viccica, A. Pinchera, y C. Marcocci. 2012. «Cinacalcet Efficacy in Patients with Moderately Severe Primary Hyperparathyroidism According to the European Medicine Agency Prescription Labeling». *Journal of Endocrinological Investigation* 35 (7): 655-60. <https://doi.org/10.3275/7970>.

Cheng, Shih-Ping, Jie-Jen Lee, Tsang-Pai Liu, Po-Sheng Yang, Sung-Chen Liu, Yi-Chiung Hsu, y Chien-Liang Liu. 2015. «Quality of Life After Surgery or Surveillance for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials». *Medicine* 94 (23): e931. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000931>.

Cordellat, Isabel Martínez. 2012. «Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease?». *Reumatologia Clinica* 8 (5): 287-91. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.06.001>.

Dalemo, Sofia, Robert Eggertsen, Per Hjerpe, Svante Jansson, y Kristina Bengtsson Boström. 2014. «Quality of Life and Health Care Consumption in Primary Care Patients with Elevated Serum Calcium Concentrations in - a Prospective, Case Control, Study». *BMC Family Practice* 15 (mayo): 84. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-15-84>.

Elaraj, Dina M., Rebecca S. Sippel, Sheila Lindsay, Ileana Sansano, Quan-Yang Duh, Orlo H. Clark, y Electron Kebebew. 2010. «Are Additional Localization Studies and Referral Indicated for Patients with Primary Hyperparathyroidism Who Have Negative Sestamibi Scan Results?» *Archives of Surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 145 (6): 578-81. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.108>.

European Medicines Agency. 2018. «Mimpara». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mimpara-epar-summary-public_en.pdf<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mimpara>.

Farford, R. John Presutti, Bryan. 2007. «Nonsurgical Management of Primary Hyperparathyroidism», ISSN 0025-6196, 82 (3): 351-55. <https://doi.org/10.4065/82.3.351>.

Filopanti, Marcello, Uberta Verga, Federica Ermetici, Luca Olgiate, Cristina Eller-Vainicher, Sabrina Corbetta, Luca Persani, Paolo Beck-Peccoz, y Anna Spada. 2012. «MEN1-Related Hyperparathyroidism: Response to Cinacalcet and Its Relationship with the Calcium-Sensing Receptor Gene Variant Arg990Gly». *European Journal of Endocrinology* 167 (2): 157-64. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0117>.

Food and Drug Administration. 2019. «SENSIPAR». 29 de marzo de 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021688s025s026lbl.pdf.

Goldstein, David A. 1990. «Serum Calcium». En *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*, editado por H. Kenneth Walker, W. Dallas Hall, y J. Willis Hurst, 3rd ed. Boston: Butterworths. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK250/>.

Hoda, Nicholas E., Paul Phillips, y Naveed Ahmed. 2013. «Recommendations after Non-Localizing Sestamibi and Ultrasound Scans in Primary Hyperparathyroid Disease: Order More Scans or Explore Surgically?» *Journal of the Mississippi State Medical Association* 54 (2): 36-41.

IETSI. 2018. «Eficacia y Seguridad del Uso de Cinacalcet en el Tratamiento de Pacientes con Hiperparatiroidismo Secundario a Enfermedad Renal Crónica de Estadío V en Terapia Sustitutiva Renal. N.º 050-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017».

Instituto Mexicano del Seguro Social. 2011. «Guia de Practica Clinica: Diagnostico y Tratamiento del Hiperparatiroidismo Primario en Mayores de 18 años de edad en el primero, segundo y tercer nivel de atencion» IMSS 457-11. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/457-11_Hiperparatiroidismo_primario/GER_HIPERPARATIROIDISMO.pdf.

Khan, A. A., D. A. Hanley, R. Rizzoli, J. Bollerslev, J. E. M. Young, L. Rejnmark, R. Thakker, et al. 2017. «Primary Hyperparathyroidism: Review and Recommendations on Evaluation, Diagnosis, and Management. A Canadian and International Consensus». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 28 (1): 1-19. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3716-2>.

Khan, Aliya A. 2013. «Medical Management of Primary Hyperparathyroidism». *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry* 16 (1): 60-63. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.11.010>.

Khan, Aliya, John Bilezikian, Henry Bone, Andrey Gurevich, Peter Lakatos, Waldemar Misiorowski, Liudmila Rozhinskaya, Marie-Louise Trotman, y Miklos Toth. 2015. «Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in a Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Study in Patients with Primary Hyperparathyroidism with Contraindications to Surgery.» *European Journal of Endocrinology* 172 (5): 527-35. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0877>.

Khan, Aliya, Henry Bone, Andrey Gurevich, Peter Lakatos, Waldemar Misiorowski, Liudmila Rozhinskaya, y Marie-Louise Trotman. 2015. «Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in a Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Study in Patients with Primary Hyperparathyroidism with Contraindications to Surgery.» *European Journal of Endocrinology* 172 (5): 527-35. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0877>.

Khan, Aliya, Andrew Grey, y Dolores Shoback. 2009. «Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (2): 373-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1762>.

Machado, Nikita N., y Scott M. Wilhelm. 2019. «Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism». *The Surgical Clinics of North America* 99 (4): 649-66. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.006>.

Manaka, Katsunori, Junichiro Sato, Yuka Kinoshita, Nobuaki Ito, Megumi Fujita, Taroh Iiri, Masaomi Nangaku, y Noriko Makita. 2019. «Effectiveness and Safety of Cinacalcet for Primary Hyperparathyroidism: A Single Center Experience». *Endocrine Journal*, mayo. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0034>.

Manappallil R. et al. s. f. «Multiple renal calculi due to hypercalcaemia induced by over-the-counter vitamin D intoxication. - PubMed - NCBI». Consultado 28 de octubre de 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30131404>.

Manappallil, Robin George, Sudhin Shylendran, Aryasree Kakkattil, y Archana Della Thomas. 2018. «Multiple Renal Calculi Due to Hypercalcaemia Induced by Over-the-Counter Vitamin D Intoxication». *BMJ Case Reports* 2018 (agosto). <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225849>.

Marcocci, Claudio, Philippe Chanson, Dolores Shoback, John Bilezikian, Laureano Fernandez-Cruz, Jacques Orgiazzi, Christoph Henzen, et al. 2009. «Cinacalcet Reduces Serum Calcium Concentrations in Patients with Intractable Primary Hyperparathyroidism». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (8): 2766-72. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2640>.

Martínez Díaz-Guerra, Guillermo, y Federico Hawkins Carranza. 2009. «Concepto, etiología y epidemiología del hiperparatiroidismo primario». *Endocrinología y Nutrición*, Puesta al día en hiperparatiroidismo primario, 56 (abril): 2-7. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70849-6](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70849-6).

Masi, Laura. 2019. «Primary Hyperparathyroidism». *Frontiers of Hormone Research* 51: 1-12. <https://doi.org/10.1159/000491034>.

MINSAL. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSAL». Lima, Perú.

Misorowski, Waldemar, y Wojciech Zgliczyński. 2017. «Cinacalcet as Symptomatic Treatment of Hypercalcaemia in Primary Hyperparathyroidism Prior to Surgery». *Endokrynologia Polska* 68 (3): 306-10. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0023>.

Mostafa, Gamal A. E., y Abdullah A. Al-Badr. 2017. «Cinacalcet Hydrochloride». *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* 42: 1-90. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2017.02.001>.

NICE guideline. 2019. «NG (132)Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management.» <https://www.nice.org.uk/guidance/ng132/resources/hyperparathyroidism-primary-diagnosis-assessment-and-initial-management-pdf-66141715991749>.

Norman, James, Jose Lopez, y Doug Politz. 2012. «Cinacalcet (Sensipar) Provides No Measurable Clinical Benefits for Patients with Primary Hyperparathyroidism and May Accelerate Bone Loss with Prolonged Use». *Annals of Surgical Oncology* 19 (5): 1466-71. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2065-9>.

NSH England. 2016. «Clinical Commissioning Policy: Cinacalcet for complex primary hyperparathyroidism in adults. NHS England N° 16034/P». <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/ccp-cinacalcet-complex-primary-hyperparathyroidism-adults.pdf>.

Obi, Yoshitsugu, Rajnish Mehrotra, Matthew B. Rivara, Elani Streja, Connie M. Rhee, Wei Ling Lau, Csaba P. Kovessy, y Kamyar Kalantar-Zadeh. 2016. «Hidden Hypercalcemia and Mortality Risk in Incident Hemodialysis Patients». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101 (6): 2440-49. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1369>.

Peacock, Munro, J. P. Bilezikian, M. A. Bolognese, Michael Borofsky, Simona Scumpia, L. R. Sterling, Sunfa Cheng, y Dolores Shoback. 2011a. «Cinacalcet HCl Reduces Hypercalcemia in Primary Hyperparathyroidism across a Wide Spectrum of Disease Severity». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 96 (1): E9-18. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1221>.

Peacock, Munro, John P. Bilezikian, Preston S. Klassen, Matthew D. Guo, Stewart A. Turner, y Dolores Shoback. 2005. «Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (1): 135-41. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0842>.

Peacock, Munro, Michael A. Bolognese, Michael Borofsky, Simona Scumpia, Lulu Ren Sterling, Sunfa Cheng, y Dolores Shoback. 2009. «Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (12): 4860-67. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1472>.

Sajid-Crockett, Saima, Frederick R. Singer, y Jerome M. Hershman. 2008. «Cinacalcet for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism». *Metabolism: Clinical and Experimental* 57 (4): 517-21. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.11.014>.

Saponaro, Federica, Antongiulio Faggiano, Franco Grimaldi, Giorgio Borretta, Maria Luisa Brandi, Salvatore Minisola, Andrea Frasoldati, et al. 2013. «Cinacalcet in the Management of Primary Hyperparathyroidism: Post Marketing Experience of an Italian Multicentre Group». *Clinical Endocrinology* 79 (1): 20-26. <https://doi.org/10.1111/cen.12108>.

Shane E., Berenron J. 2019. «Treatment of hypercalcemia». UptoDate. 2019. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia?search=calcium%20serum%20levels§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H1248476&source=machineLearning&selectedTitle=2~150&display_rank=2#H1248559.

Silverberg SJ, y Fuleihan GE, Rosen CJ. 2018. «Preoperative localization for parathyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism» Official reprint from UpToDate www.uptodate.com ©2018 UpToDate (Inc. and/or its affiliates): 1-19.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Francisco Bandeira, Luiz Griz, Narriane Chaves, Nara Crispim Carvalho, Lívia Maria Borges, Marise Lazaretti-Castro, et al. 2013. «Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism--a Scientific Statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism». *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia* 57 (6): 406-24.

Song, Lu. 2017. «Calcium and Bone Metabolism Indices». *Advances in Clinical Chemistry* 82: 1-46. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005>.

Takeuchi, Yasuhiro, Shunsuke Takahashi, Daishu Miura, Makoto Katagiri, Noriaki Nakashima, Hiroko Ohishi, Ryutaro Shimazaki, y Yoshihiro Tominaga. 2017. «Cinacalcet Hydrochloride Relieves Hypercalcemia in Japanese Patients with Parathyroid Cancer and Intractable Primary Hyperparathyroidism». *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 35 (6): 616-22. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0797-0>.

Walker, Marcella D., y Shonni J. Silverberg. 2018. «Primary Hyperparathyroidism». *Nature Reviews Endocrinology* 14 (2): 115-25. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.104>.

Wilhelm, Scott M., Tracy S. Wang, Daniel T. Ruan, James A. Lee, Sylvia L. Asa, Quan-Yang Duh, Gerard M. Doherty, et al. 2016. «The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism». *JAMA Surgery* 151 (10): 959-68. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2016.2310>.

Zhu, Catherine Y., Dalena T. Nguyen, y Michael W. Yeh. 2019. «Who Benefits from Treatment of Primary Hyperparathyroidism?» *The Surgical Clinics of North America* 99 (4): 667-79. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.04.007>.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de cinacalcet 30 mg vía oral cada 12 horas, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser 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 N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica
Grupo etario	Adultos, de 18 años a mas.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	1 año , o hasta la normalización de los niveles de calcio.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>En pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia persistente pese a terapia quirúrgica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En quienes tienen antecedente de terapia quirúrgica (Paratiroidectomía) y posterior a ello presentan prueba de imágenes por Gammagrafía SESTAMIBI Negativo y/u otros estudios de localización como ecografía, resonancia, tomografía, PET/TAC <p style="text-align: center;">y</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Presentan hipercalcemia persistente, es decir: <ul style="list-style-type: none"> - Calcio sérico corregido con albumina >10.5 mg/dl
Presentar la siguiente información ADICIONAL*	<p>Acreditar antecedente de paratiroidectomía (s) fallida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Informe de acto operatorio, resultados de anatomía patológica. - Presentar exámenes de laboratorio de niveles calcio sérico corregido por encima de 10.5 mg/dl en dos o más ocasiones durante el seguimiento. - Exámenes de localización post quirúrgicos negativos como: Gammagrafía SESTAMIBI Negativo y/u otros estudios de localización como ecografía, resonancia, tomografía, PEC/TAC.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 051-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CINACALCET EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON
HIPERCALCEMIA PERSISTENTE PESE A TERAPIA QUIRURGICA

Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento* con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none">- Exámenes de calcio sérico corregido cada 3 meses de iniciado el cinacalcet.- Ocurrencia de hipocalcemia desde inicio del tratamiento con cinacalcet (calcio corregido por albumina <8.5 mg/dl)- Reporte de otros eventos adversos
Criterios para la suspensión del medicamento.	Hipocalcemia <8.5 mg/dl

*(El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física).



X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	<i>primary hyperparathyroidism</i> [MeSH Terms]	2759
#2	primary hyperparathyroidism[Title/Abstract]	9523
#3	#1 OR #2	9840
#4	cinacalcet[MeSH Terms]	863
#5	"sensipar" OR "mimpara"	1314
#6	"Cinacalcet"	1312
#7	cinacalcet[Title/Abstract]	1157
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1314
#9	hypercalcemia[MeSH Terms]	12657
#10	hypercalcemia[Title/Abstract]	13151
#11	"hypercalcemia"	19092
#12	#9 OR #10 OR #11	19087
#13	#3 AND #8 AND #12	100

Fechas de búsqueda: 09/0/2019

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en the Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism, Primary] explode all trees	60
#2	"primary hyperparathyroidism"	275
#3	#1 OR #2	276
#4	MeSH descriptor: [Cinacalcet] explode all trees	132
#5	sensipar OR mimpara	37
#6	cinacalcet	329
#7	#4 OR #5 OR #6	329
#8	MeSH descriptor: [Hypercalcemia] explode all trees	211
#9	hypercalcemia	1491
#10	#8 OR #9	1491
#11	#3 AND #7 AND #10	11

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	<i>Primary Hyperparathyroidism</i>	87
#2	<i>Cinacalcet</i>	26
#3	#1 AND #2	0