

# **Ciclossilicato de zircônio sódico para tratamento da hiperpotassemia grave em pacientes com doença renal crônica**

---

## **PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

Julho 2024

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da AstraZeneca.

## SUMÁRIO

|       |                                                                       |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA.....                                    | 9  |
| 1.1   | Visão geral sobre hiperpotassemia.....                                | 9  |
| 1.2   | Epidemiologia .....                                                   | 9  |
| 1.3   | Recorrência de HK.....                                                | 10 |
| 1.4   | Causas e Fatores de Risco .....                                       | 10 |
| 1.5   | HK no contexto da Doença Renal Crônica .....                          | 11 |
| 1.6   | Impactos clínicos da HK .....                                         | 13 |
| 1.7   | Impacto econômico .....                                               | 14 |
| 1.6   | Tratamento da hiperpotassemia .....                                   | 15 |
| 2.    | NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS .....                                      | 18 |
| 3     | DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....                                 | 20 |
| 3.1   | Situação Regulatória .....                                            | 20 |
| 3.2   | Apresentação .....                                                    | 20 |
| 3.3   | Indicação clínica .....                                               | 20 |
| 3.5   | Posologia e modo de administração.....                                | 21 |
| 4     | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....                                              | 22 |
| 4.1   | Revisão Sistemática da Literatura.....                                | 22 |
| 4.1.1 | Pergunta de Pesquisa .....                                            | 22 |
| 4.1.2 | Busca na literatura e seleção dos estudos .....                       | 23 |
| 4.1.3 | Crterios de elegibilidade.....                                        | 23 |
| 4.1.4 | Resultados da busca .....                                             | 24 |
| 4.1.5 | Descrição dos estudos selecionados .....                              | 25 |
| 4.2   | Análise da qualidade da evidência.....                                | 52 |
| 4.3   | Discussão sobre as evidências clínicas.....                           | 54 |
| 6     | RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS e outros órgãos governamentais ..... | 55 |
| 7     | EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....                                            | 55 |
| 7.1   | Análise de custo-efetividade.....                                     | 55 |
| 7.1.1 | Características do modelo.....                                        | 56 |
| 7.1.2 | Probabilidades de transição .....                                     | 59 |
| 7.1.3 | Custos .....                                                          | 61 |
| 7.1.4 | Valores de utilidade empregados no modelo .....                       | 63 |

|                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------|----|
| 7.1.5 Análise de sensibilidade .....                           | 64 |
| 7.1.6 Resultados do modelo econômico .....                     | 65 |
| 7.1.7 Análise de sensibilidade determinística univariada ..... | 66 |
| 7.1.8 Análise de sensibilidade probabilística .....            | 67 |
| 7.2 Análise de impacto orçamentário .....                      | 69 |
| 7.2.1 População elegível .....                                 | 69 |
| 7.2.2 Cenários analisados e market share .....                 | 70 |
| 7.2.3 Custos .....                                             | 70 |
| 7.2.4 Resultados .....                                         | 70 |
| 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....                                   | 71 |
| Referências .....                                              | 73 |
| APÊNDICE 1 - .....                                             | 82 |
| APÊNDICE 2 .....                                               | 83 |
| APÊNDICE 3 .....                                               | 86 |
| Anexo I .....                                                  | 87 |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURA

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BRA, bloqueadores do receptor de angiotensina

CZS, ciclossilicato de zircônio sódico

DRC, doença renal crônica

EA, evento adverso

EMA, *European Medicines Agency*

FDA, *Food and Drugs Administration*

HD, diálise

HK, hiperpotassemia

HR, *hazard ratio*

IC95%, intervalo de confiança de 95%

IECA, inibidores da enzima conversora de angiotensina

iSRAA, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

K+, potássio

KDIGO, *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MACE, eventos cardiovasculares maiores

ARM, antagonista de receptor de mineralocorticoide.

NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*

OLE, *single-arm open-label extension*

OR, odds ratio

RAC, relação Albuminuria creatinina urinária

RCEI, razão de custo-efetividade incremental

SCREAM, *Stockholm CREATinine Measurements*

SMC, *Scottish Medicines Consortium*

SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do

SUS, Sistema Único de Saúde

TFG, taxa de filtração glomerular

Tx, transplante renal.

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b> – Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Ash et al. ....                                                                                                                                      | 26 |
| <b>Tabela 2</b> – Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Packham et al. ....                                                                                                                                  | 30 |
| <b>Tabela 3</b> – Características demográficas e clínicas dos pacientes no estudo HARMONIZE. ....                                                                                                                                         | 34 |
| <b>Tabela 4</b> – Principais desfechos da fase randomizada do estudo HARMONIZE. ....                                                                                                                                                      | 38 |
| <b>Tabela 5</b> – Eventos adversos no estudo HARMONIZE. ....                                                                                                                                                                              | 39 |
| <b>Tabela 6</b> – Principais características demográficas e clínicas dos participantes no estudo HARMONIZE-OLE. ....                                                                                                                      | 44 |
| <b>Tabela 7</b> – Principais características demográficas e clínicas dos participantes do estudo de Spinowitz et al. ....                                                                                                                 | 48 |
| <b>Tabela 8</b> – Estimativa do custo do tratamento anual com Lokelma®. ....                                                                                                                                                              | 63 |
| <b>Tabela 9</b> Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . .... | 65 |
| <b>Tabela 10</b> - Resultados da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> . ....        | 65 |
| <b>Tabela 11</b> - População estimada no impacto orçamentário. ....                                                                                                                                                                       | 69 |
| <b>Tabela 12</b> - Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação do Lokelma®. ....                                                                                                            | 71 |

## LISTA DE QUADROS

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1</b> - Principais recomendações quanto ao uso de iSRAA em pacientes com hiperpotassemia .....                                   | 17 |
| <b>Quadro 2</b> - Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO. ....                                                                | 22 |
| <b>Quadro 3</b> - Estratégia de busca nas plataformas consultadas. ....                                                                    | 23 |
| <b>Quadro 4</b> - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE. ....                                                    | 53 |
| <b>Quadro 5</b> - Estratégia de busca utilizada para revisão rápida da literatura sobre os valores de utilidade empregados no modelo. .... | 64 |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> - Incidência cumulativa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica de acordo com o uso de iSRAA. ....                                      | 12 |
| <b>Figura 2</b> - Risco de mortalidade associado à hipocalcemia ou HK em pacientes com doença renal crônica e outras comorbidades. ....                              | 13 |
| <b>Figura 3</b> - Manejo de HK em pacientes iniciando iSRAA. ....                                                                                                    | 16 |
| <b>Figura 4</b> - Etapas do manejo de hiperpotassemia .....                                                                                                          | 18 |
| <b>Figura 5</b> - Fluxograma de tratamento de pacientes com diagnóstico de DRC .....                                                                                 | 21 |
| <b>Figura 6</b> - Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura. ....                                                                                      | 24 |
| <b>Figura 7</b> - Taxa de declínio dos níveis de K <sup>+</sup> sérico nas primeiras 48 h de tratamento no estudo Ash et al. .                                       | 27 |
| <b>Figura 8</b> - Média do potássio sérico ao longo de seis dias no estudo de Ash et al. ....                                                                        | 27 |
| <b>Figura 9</b> – Delineamento do estudo de Packham et al. ....                                                                                                      | 29 |
| <b>Figura 10</b> – Níveis de potássio sérico durante o estudo de Packham et al. ....                                                                                 | 32 |
| <b>Figura 11</b> - Níveis de K <sup>+</sup> sérico durante a fase aberta (48 horas) no estudo HARMONIZE. ....                                                        | 35 |
| <b>Figura 12</b> - Níveis de K <sup>+</sup> sérico durante a fase randomizada (Dias 8-29) no estudo HARMONIZE. ....                                                  | 36 |
| <b>Figura 13</b> - Níveis de K <sup>+</sup> sérico médio durante a fase randomizada (dias 8-29) no estudo HARMONIZE. ....                                            | 37 |
| <b>Figura 14</b> – Níveis de K <sup>+</sup> até 48h no estudo de Amin et al. ....                                                                                    | 40 |
| <b>Figura 15</b> - Nível sérico de K <sup>+</sup> médio ao longo do tempo de acordo com a dose de ciclossilicato de zircônio sódico no estudo HARMONIZE-Global. .... | 42 |
| <b>Figura 16</b> – Proporção de pacientes em normopotassemia durante a fase de manutenção do estudo                                                                  |    |

|                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| HARMONIZE-Global. ....                                                                                                                                                                                                            | 43 |
| <b>Figura 17</b> - Proporção de paciente de acordo com K+ sérico médio no estudo HARMONIZE-OLE. ....                                                                                                                              | 46 |
| <b>Figura 18</b> - Proporção de participantes com valores médios de K+ no estudo de Spinowitz et al. ....                                                                                                                         | 49 |
| <b>Figura 19</b> - Níveis séricos de K+ de acordo com a taxa de filtração glomerular no estudo de Roger et al. ....                                                                                                               | 50 |
| <b>Figura 20</b> - Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2. ....                                                                                                                                               | 52 |
| <b>Figura 21</b> - Exemplo de estrutura comum em modelos econômicos sobre doença renal crônica. ....                                                                                                                              | 58 |
| <b>Figura 22</b> - Estrutura do modelo de Markov elaborado para a análise de custo-utilidade do Lokelma para o tratamento da HK em pacientes com doença renal crônica. ....                                                       | 59 |
| <b>Figura 23</b> - Redução anual linear na taxa de filtração glomerular em pacientes com e sem o tratamento com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona. ....                                                       | 60 |
| <b>Figura 24</b> - Probabilidade anual de transplante renal em pacientes em hemodiálise no Brasil. ....                                                                                                                           | 61 |
| <b>Figura 25</b> - Gráfico de Tornado da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min. ....            | 66 |
| <b>Figura 26</b> - Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min. ....          | 67 |
| <b>Figura 27</b> - Curva de aceitabilidade do modelo de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m2. .... | 68 |

## RESUMO EXECUTIVO

**Contexto:** A hiperpotassemia (HK), caracterizada pela elevação do potássio (K<sup>+</sup>) sérico, é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, tanto pelos riscos de arritmia, hospitalização e morte, quanto os riscos associados decorrentes de restrição do uso de medicamentos para nefrocardioproteção. A HK pode ser causada por: ingestão excessiva de K<sup>+</sup>, desvio de K<sup>+</sup> do líquido intracelular para o extracelular, eventos adversos de medicamentos ou eliminação ineficaz de K<sup>+</sup>. Como a excreção renal é a principal via de eliminação do K<sup>+</sup>, a capacidade de manutenção dos níveis normais é prejudicada conforme a perda de função renal, por isso o impacto de HK na morbidade e mortalidade cardiovascular é agravado em pacientes com doença renal crônica (DRC). As diretrizes de cuidado da DRC do Ministério da Saúde, visando a lentificação da progressão da doença e prevenção do uso de terapias renais substitutivas (TRS), recomendam o uso de medicamentos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA), disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), o que representa um desafio adicional para pacientes com DRC e HK persistente, uma vez que o uso de iSRAA também acarreta o aumento do risco de HK. As estratégias usadas atualmente para manejo de HK são: adequação do consumo de potássio, uso de medicações como diuréticos, bicarbonato de sódio (em caso de acidose metabólica associada) e quelantes (resinas de troca de potássio) e, como última opção, modificação da terapia com iSRAA, o que sabidamente contribui para piores desfechos cardiorrenais em pacientes com DRC. Todas essas opções terapêuticas, entretanto, são limitadas em termos de eficácia, adesão do paciente, tolerabilidade e segurança. Neste contexto, os novos agentes trocadores de K<sup>+</sup>, como o Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico) são recomendados por Consensos e Diretrizes de Sociedades Médicas, por promoverem o manejo adequado da HK através do controle dos níveis séricos de K<sup>+</sup> a longo prazo, prevenindo os desfechos desfavoráveis associados à HK e permitindo que pacientes com DRC possam se beneficiar dos efeitos protetores cardíacos e renais dos iSRAA. Por este motivo, atualmente, existe no SUS, uma necessidade não atendida por terapias capazes de viabilizar o controle da HK de forma segura e eficaz, sobretudo nos pacientes com DRC que não conseguem fazer uso de iSRAA por conta da HK.

**Objetivo:** Avaliar as evidências sobre a eficácia e segurança do Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico) no tratamento da HK em pacientes adultos com doença renal crônica estágio 4 não fazendo uso de iSRAA, por conta da hiperpotassemia, em acompanhamento ambulatorial e analisar as consequências clínicas e econômicas associadas a sua incorporação no SUS.

**Evidências clínicas:** Ensaios clínicos randomizados demonstraram que o Lokelma® é um tratamento bem tolerado e eficaz em pacientes adultos com DRC e HK, tanto na redução dos níveis séricos de K<sup>+</sup> quanto na

manutenção da normopotassemia, independente da utilização concomitante de iSRAA e causa subjacente. O Lokelma® foi altamente eficaz na redução do K<sup>+</sup> sérico, ocasionando melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base já nas primeiras horas após sua administração, com a maioria dos pacientes apresentando valores normais de potássio nas primeiras 48 horas. Os estudos apresentaram baixo risco de viés e a certeza da evidência foi considerada alta. Além disso, estudos de extensão e de mundo real demonstraram que o efeito se mantém a longo prazo, reforçando que o Lokelma® é um medicamento seguro e eficaz para o controle dos níveis séricos de potássio e potencial manutenção/aumento da utilização de iSRAA para proteção cardiorrenal.

**Recomendações de Agências de ATS:** A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendam o uso de novos trocadores iônicos de potássio, tais como Lokelma®, para tratamento de pacientes com HK persistente e doença renal crônica em estágios 3b a 5 (exceto pacientes em diálise) ou insuficiência cardíaca que apresentem nível sérico de K<sup>+</sup> superior a 6,0 mEq/l e que, devido à HK, estejam impedidos de receber doses ótimas de iSRAA.

**Evidências econômicas** é retardar a progressão renal e, consequentemente diálise e morte. : O uso do Lokelma® para indicação proposta demonstrou ser custo-efetivo com uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 39.394,65 por QALY ganho, valor inferior ao limiar de custo-efetividade de R\$ 40 mil reais propostos pela CONITEC. Para a indicação proposta, a análise de impacto orçamentário mostrou que sua incorporação ao SUS geraria um custo incremental de R\$ 21.195.641,90 no primeiro ano e gerou um valor incremental negativo de R\$ 68.191.508,03 em cinco anos. A postergação do início das terapias renais substitutivas (diálise e transplante) graças a Lokelma® e iSRAA, fez com que houvesse uma economia de recursos em um horizonte de 5 anos. Em horizontes maiores de tempo, a incorporação volta a acarretar um impacto incremental, porém cabe destacar que ainda assim o impacto orçamentário incremental seria semelhante a outras incorporações feitas pela CONITEC, além de trazer um importante benefício para a gestão do sistema de saúde que

**Conclusão:** O Lokelma® é uma opção eficaz e segura para o tratamento da HK em pacientes com doença renal crônica e possibilita o uso de medicamentos nefro e cardioprotetores, como os iSRAA, contribuindo para o retardo da progressão da função renal. Desta forma, sua incorporação suprirá uma importante necessidade não atendida no SUS de forma custo-efetiva.



## 1 DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA

### 1.1 Visão geral sobre hiperpotassemia

A hiperpotassemia (HK) é uma condição potencialmente ameaçadora à vida caracterizada pela elevação do potássio (K<sup>+</sup>) sérico decorrente da ingestão excessiva de K<sup>+</sup>, desvio de K<sup>+</sup> do líquido intracelular para o extracelular, eventos adversos de medicamentos ou eliminação ineficaz de K<sup>+</sup>. Os níveis de K<sup>+</sup> sérico usados para definir a HK variam de acordo com diretrizes clínicas e práticas adotadas. Geralmente, aceita-se que a normopotassemia (ou seja, nível normais de K<sup>+</sup>) é alcançada quando o K<sup>+</sup> encontra-se entre 3,5 e 5,0 mEq/l. Entre 5,0 e 5,5 mEq/l pode ser definida como HK leve, entre 5,5 e 6,0 mEq/L como moderada e acima de 6,0 mEq/l grave (1). Os sintomas da HK são diversos e podem ser desde leves e moderados como, por exemplo, diarreia, náuseas e vômitos, dificuldade respiratória, dores abdominais, dores musculares, fraqueza e paralisia, a sintomas e consequências potencialmente fatais, incluindo arritmia cardíaca, parada cardíaca e morte súbita (2,3). A HK está associada a maiores riscos de hospitalização e morte e, especialmente, a maiores riscos de morbidade e mortalidade cardiovascular já que o aumento do K<sup>+</sup> sérico pode causar alterações graves na eletrofisiologia cardíaca (4).

### 1.2 Epidemiologia

A prevalência e incidência da HK são de difícil estimativa e variam de acordo com os limites de K<sup>+</sup> sérico adotados para sua definição, frequência de monitoramento dos níveis de K<sup>+</sup> sérico e heterogeneidade da população estudada (5). Humphrey e colaboradores (6) realizaram uma abrangente revisão sistemática com metanálise sobre a prevalência e incidência da HK que incluiu 542 estudos publicados entre 1976 e 2021. De acordo com os autores, a prevalência global da HK entre adultos foi 6,3% (IC95% 5,8 a 6,8) com uma incidência de 2,8 casos a cada 100 pessoas-ano. Como esperado, a prevalência variou de acordo com a presença de comorbidades, aumentando para 14,6% em pacientes com doença renal crônica (DRC) não submetidos à diálise e 33,3% em pacientes com DRC submetidos à diálise. O estudo dinamarquês conduzido por Thomsen e colaboradores (7), que inclui 157.766 portadores de DRC (taxa de filtração glomerular, TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), verificou que 28% experimentaram HK com uma taxa de incidência global de 7,0 casos por 100 pessoas-ano. Entre os pacientes com DRC em estágios 3 a 5, a incidência de eventos de HK chegou a 42% no primeiro ano de diagnóstico.

O Censo Brasileiro de Diálise de 2019 (8) verificou que a prevalência de HK entre pacientes em diálise era de 16,1% (IC95% 15,8 a 16,5%), variando de 12,1% na região Norte a 18,7% no Nordeste. Pecoits-Filho et al. (9) descreveram que a prevalência de HK em pacientes brasileiros com DRC acompanhados por nefrologistas variou de 25 a 41%, de acordo o estágio da DRC.

### 1.3 Recorrência de HK

A recorrência de HK é um evento comum em pacientes com DRC, em especial para aqueles que fazem uso de iSRAA. Horne e colaboradores (5) verificaram que entre 195.178 pacientes britânicos, a incidência de recorrência da HK foi de 8,1 casos por 100 pacientes-ano, sendo esta taxa mais alta para pacientes com K<sup>+</sup> sérico > 6,0 mEq/l no primeiro evento. Dois estudos de coorte populacionais, o estudo sueco SCREAM (*Stockholm CREATinine Measurements*) (10) e o estudo dinamarquês de Thomsen e colaboradores (7), observaram que 35% e 27,5% dos pacientes, respectivamente, apresentaram um segundo evento de HK ao longo do período de observação. No estudo dinamarquês, entre o primeiro e o quarto evento de HK, a proporção de pacientes que experimentaram um evento recorrente aumentou de 27% para 64%, demonstrando uma elevação na incidência de HK a cada recorrência. Além disso, o intervalo entre os eventos diminuiu de 0,64 anos para 0,4 anos. A significativa taxa de recorrência relatada na literatura ressalta a importância do monitoramento e controle a longo prazo dos níveis de K<sup>+</sup> após um evento inicial de HK.

### 1.4 Causas e Fatores de Risco

Certos grupos populacionais apresentam risco aumentado de HK e de maior morbidade e mortalidade associadas, incluindo pacientes com disfunção renal moderada a grave (DRC ou Injúria Renal Aguda), insuficiência cardíaca, hipertensão, diabetes e uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA), ou seja, inibidores de enzima conversora de angiotensina (iECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e antagonistas do receptor de mineralocorticoides (ARM) ou uso de medicamentos como heparina, betabloqueadores e diuréticos poupadores de potássio (11).

Corroborando essas informações, Humphrey et al (6). reportaram uma prevalência de HK aumentada nesses grupos de risco, sendo de 6,3% (5,8-6,8) na população adulta geral, 21,5% (18,3–25,3) em pacientes com DRC avançada, 25,7% (19,3–30,7) nos pacientes com injúria renal aguda, 8,6% (6,7-11,0) em pacientes com insuficiência cardíaca e 8,4% (6,3-11,3) em pacientes com diabetes.

Em relação associação de HK com o uso de iSRAA e ARM, os autores também demonstraram uma prevalência aumentada, sendo de HK entre os usuários de iSRAA comparado com população geral (5,8% vs. 2,3%), bem como de ARM (8,9% vs. 2,3%).

Apesar dos inúmeros grupos impactados pela HK, tendo em vista a gravidade da doença no contexto da DRC, tanto em seu impacto clínico (inviabilizando medicamentos nefro e cardioprotetores) quanto econômico, por conta da necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS), o presente documento priorizou a inclusão da nova tecnologia para o manejo de HK apenas no cenário da linha de cuidado da DRC como terapia adjuvante às medidas de atenuação da progressão da DRC atualmente empregadas. Por este motivo, as seções seguintes do dossiê focam principalmente no racional de incorporação para esta população.

### 1.5 HK no contexto da Doença Renal Crônica

Devido à excreção renal ser a principal via de eliminação do potássio (K<sup>+</sup>), a função renal reduzida é o principal preditor independente para a HK. Nesse sentido, o risco de HK aumenta progressivamente à medida que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminui (12,13).

Além do contexto natural da progressão da DRC como um fator de risco para HK, os iSRAA são, reconhecidamente, um agravante para HK, o que se torna um problema visto que a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é uma das estratégias terapêuticas mais amplamente utilizadas em pacientes com DRC, devido ao seu potencial modificador da doença.

O SRAA desempenha um papel fundamental na regulação do volume sanguíneo, pressão arterial e função cardiovascular e, portanto, o seu bloqueio resulta em desfechos positivos para este grupo de pacientes. Por isso que medicamentos inibidores do SRAA (iSRAA), como é o caso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), são recomendados para tratamento de pacientes com DRC em primeira linha, tanto em diretrizes internacionais quanto brasileiras. (13,14).

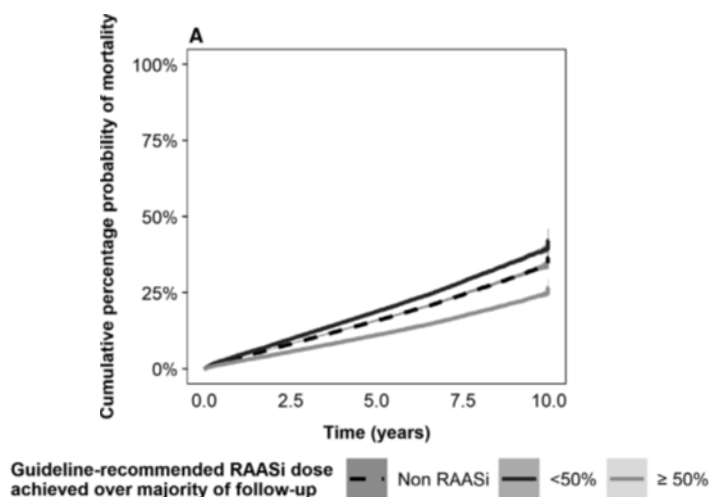
As diretrizes internacionais como *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (14), e *European Society of Cardiology* (ESC) (15) também recomendam o uso de antagonista de receptor de mineralocorticoide (ARM) para pacientes com DRC e DM2 e/ou Insuficiência Cardíaca de Fração de Ejeção reduzida.

Estas recomendações encontram subsídio na literatura, que confirmam o benefício dos medicamentos iSRAA para pacientes com DRC. A metanálise em rede de Zhang e colaboradores (16) que incluiu 42.319 pacientes, concluiu que o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) reduz significativamente desfechos desfavoráveis em pacientes com DRC em estágios 3 a 5 sem diálise em comparação ao placebo, incluindo eventos cardiovasculares (OR=0,73 [IC95% 0,64 a 0,84]), morte por eventos cardiovasculares (OR = 0,73 [IC95% 0,63 a 0,86]) e morte por qualquer causa (OR = 0,77 [IC95% 0,66 a 0,91]).

No entanto, como citado anteriormente, é bem estabelecido na literatura o efeito dos iSRAA na redução da excreção de K<sup>+</sup> e o aumento do risco de HK (14). A metanálise de Albasri e colaboradores verificou que o tratamento com iSRAA está associado a um risco de HK duas vezes maior em comparação a pacientes que não fazem uso destes medicamentos (17). Por isso, a suspensão ou prescrição de doses subótimas de iSRAA em pacientes com DRC é comum e tem como consequência a privação dos benefícios advindos da terapia com iSRAA (18). No Reino Unido, o estudo de Linde e colaboradores (19) mostrou que entre 100.572 pacientes com DRC em estágio 3 a 5, 27,9% faziam uso de menos de 50% da dose alvo recomendada de iSRAA. Os autores encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a HK e a dose de iSRAA

após ajustes por outras covariáveis. Ao longo dos 10 anos de seguimento do estudo, a incidência cumulativa de morte foi consistentemente mais alta entre pacientes com DRC que receberam menos de 50% da dose recomendada de iSRAA comparados aos pacientes tratados com mais de 50% da dose ótima (Figura 1). Considerando-se um limiar de K<sup>+</sup> sérico igual a 6,0 mEq/l, o percentual de descontinuação do tratamento foi três vezes maior entre pacientes com DRC e HK comparados a pacientes com normopotassemia ( $p < 0,001$ ).

**Figura 1** - Incidência cumulativa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica de acordo com o uso de iSRAA.



Fonte: Reproduzido de Linde et al. (19). O gráfico compara três grupos de pacientes: aqueles que não receberam nenhuma terapia iSRAA durante o acompanhamento e pacientes que passaram a maior parte do acompanhamento utilizando <50% ou ≥50% da dose recomendada de iSRAA. RAASi: inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona.

As implicações da HK no tratamento com iSRAA também é corroborada por Epstein e colegas (20), que descreveram a grande lacuna entre as recomendações nas diretrizes e a prática do mundo real na implementação das terapias com iSRAA. Pacientes em doses máximas tiveram reduções ou descontinuação no tratamento 47% das vezes após eventos moderados a graves de hiperpotassemia, definido como níveis de K<sup>+</sup> sérico acima de 5,5 mmol/L e 38% após eventos leves, definido como níveis de K<sup>+</sup> de 5,1 a 5,4 mmol/L. Taxas de mortalidade semelhantes foram observadas entre aqueles que reduziram a dose e aqueles que interromperam totalmente o tratamento.

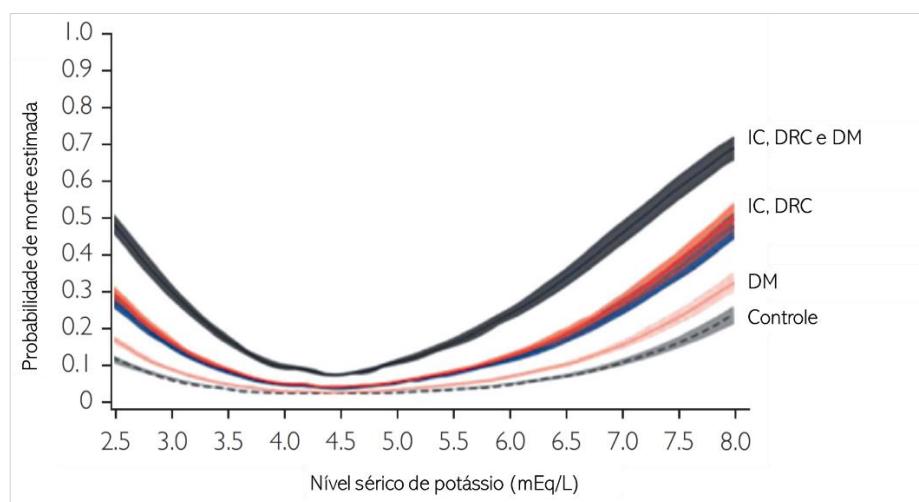
Conforme o estudo de Pecoits-Filho et al (9) no contexto brasileiro, pacientes com DRC apresentaram um aumento na prevalência de HK à medida que a doença avança, com taxas de 25%, 38% e 41% nos estágios 3, 4 e 5 não-dialíticos, respectivamente. Além disso, a prevalência da prescrição de iSRAAs diminuiu com a progressão da DRC, com taxas de 74%, 69% e 41% nos estágios 3B, 4 e 5 não-dialíticos, respectivamente. Esses dados corroboram com achados da literatura conectando a HK com a limitação de uso de iSRAAs à medida que a DRC avança.

Em conjunto, estas evidências confirmam que a HK induzida por medicamentos é um fator limitante para terapia com iSRAA e, apesar dos efeitos benéficos da terapia no contexto da doença renal, a ocorrência de HK pode comprometer o tratamento de condições crônicas, levando à interrupção ou uso subótimo da terapia com iSRAA e expondo os pacientes a um maior risco de hospitalização e morte devido a sua condição de saúde subjacente (18).

### 1.6 Impactos clínicos da HK

A HK possui um impacto significativo em termos de aumento da morbidade e da mortalidade dos pacientes. O risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE) ou mortalidade aumenta na medida em que as concentrações séricas de K<sup>+</sup> se elevam. Diferentes estudos demonstraram que a associação entre os níveis de K<sup>+</sup> e a mortalidade seguem uma curva em forma de “U” em que níveis anormalmente baixos ou elevados estão associados a uma maior taxa de mortalidade (11) (Figura 2).

**Figura 2** - Risco de mortalidade associado à hipocalemia ou HK em pacientes com doença renal crônica e outras comorbidades.



Fonte: Adaptado de Palmer et al. (11). Legenda: DRC, doença crônica renal; IC, insuficiência cardíaca; DM, diabetes mellitus.

O estudo de Horne e colaboradores (5) que incluiu 195.178 pacientes do Reino Unido verificou que após um episódio de HK, os eventos mais comuns foram hospitalização por qualquer causa e piora da função renal, especialmente em pacientes com níveis séricos de K<sup>+</sup> > 6,0 mEq/l. A HK está associada a um aumento do risco de morte se não for tratada. Luo e colaboradores (21) realizaram uma análise retrospectiva da associação entre os níveis séricos de K<sup>+</sup> e desfechos negativos em 55.266 pacientes com DRC nos Estados Unidos. Os autores verificaram que pacientes com níveis anormalmente baixos ou altos de potássio apresentaram uma mortalidade significativamente maior em comparação aos pacientes com

normopotassemia (razão da taxa de incidência = 3,05 [IC95% 2,53 a 3,68] e 3,31 [IC95% 2,52 a 4,34], respectivamente). Kovesdy e colaboradores (22) realizaram uma metanálise que incluiu um total 1.217.986 pacientes com DRC. Em comparação com pacientes com normopotassemia ( $K^+ < 4,2$  mEq/l), o *hazard ratio* (HR) ajustado de morte por qualquer causa foi 1,22 (IC95% 1,15 a 1,29) para pacientes com  $K^+$  maior que 5,5 mEq/l e 1,49 (IC95% 1,26 a 1,76) em pacientes com  $K^+$  maior 6,0 mEq/l.

Existe também o risco associado à redução da titulação ou descontinuação de iSRAA devido a um evento de HK, que está associada a piores desfechos quando comparados com pacientes com doses máximas (19). Estudo observacional realizado com base em dados eletrônicos de saúde nos Estados Unidos de pacientes com DRC estágio 3 ou 4 ou IC mostrou que o risco de desfechos cardiorrenais em 6 meses foi maior naqueles que reduziram ou suspenderam a dose de iSRAA quando comparados aos que mantiveram a dose: 17,5; 18,3 e 10,6%, respectivamente (20).

### 1.7 Impacto econômico

Além do impacto clínico, os eventos decorrentes da HK resultam na maior utilização dos serviços de saúde e, consequentemente, maiores custos relacionados à assistência médica. Um estudo retrospectivo realizado nos Estados Unidos a partir de dados obtidos da base de reembolsos do *Medicare* entre 2017 e 2019, encontrou que pacientes com HK eram 2,2 vezes mais propensos à hospitalização e apresentavam maior mortalidade do que pacientes sem HK (30,8% vs 21,5%) (23). Os custos associados também foram maiores na hospitalização (US\$ 26.520 vs. \$18.021  $p<0,001$ ) e no seguimento (\$57.948 vs. \$41.744, ( $p<0,001$ ) entre pacientes com HK. Em outro estudo americano que incluiu 3.563 pacientes, Desai et al. (24) também encontraram maiores custos relacionados à assistência a pacientes com HK (custo médio anual por paciente de US\$ 56.000 vs. US\$ 23.653) em que os custos relacionados à hospitalização e à diálise foram os determinantes para a diferença observada. A HK leva ao aumento da utilização de recursos médicos e, consequentemente, dos gastos em saúde.

Em relação ao impacto da recorrência da HK, um estudo retrospectivo com cerca de 1.600 pacientes com DRC demonstrou que as coortes com HK recorrente tiveram custos médicos médios por paciente significativamente maiores do que a coorte sem HK (US\$ 34.163 vs. US\$ 15.175) e a coorte com HK não recorrente (US\$ 52.290 vs. US\$ 38.233) ao longo de 12 meses. As taxas de uso de recursos de saúde também foram significativamente mais altas para as coortes de HK recorrente (25).

O manejo da HK em pacientes suscetíveis é fundamental para prevenção de eventos clínicos desfavoráveis e redução dos custos associados.

## 1.5 Tratamento da Doença Renal Crônica

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de estratégias para atenuar a progressão da DRC se encontra em processo de atualização, por conta da Portaria SCTIE/MS nº 106 de 26 de setembro de 2022 que incorporou a dapagliflozina (26).

A versão preliminar do documento estabelece que o objetivo do tratamento continua sendo a manutenção da função renal ou atenuar a velocidade de perda, visando postergar a necessidade de TRS. Pode ser tanto não farmacológico, baseado em mudanças de estilo de vida quanto farmacológico, que consiste em terapia padrão com IECA/BRA para pacientes com DRC e dapagliflozina associada a terapia padrão apenas em pacientes diabéticos com TFG entre 25 e 75 mL/min se for diabético ou apresentar RAC maior que 300mg/g (27).

Em linha com o PCDT, a nova atualização do KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*), uma diretriz internacional de prática clínica para avaliação e tratamento da DRC de 2024, fornece uma abordagem passo a passo para o manejo da HK na DRC. A diretriz já apoia o uso de agentes trocadores de K<sup>+</sup>, enfatizando a otimização da terapia padrão e gerenciamento da HK antes de reduzir ou descontinuar os iSRAA (14).

## 1.6 Tratamento da hiperpotassemia

O manejo clínico da HK visa o controle agudo ou controle crônico dos níveis de K<sup>+</sup> tanto em ambiente hospitalar quanto ambulatorial (11). Para o tratamento da HK crônica, um conjunto de intervenções podem ser adotadas com o objetivo de reduzir os níveis de K<sup>+</sup>, tanto farmacológicas como uso de diuréticos, bicarbonato de sódio, antigos quelantes de K<sup>+</sup> e novos trocadores de potássio ou também soluções não farmacológicas, como o aconselhamento nutricional visando à redução da ingestão do potássio, redução ou suspensão da terapia com iSRAA (28).

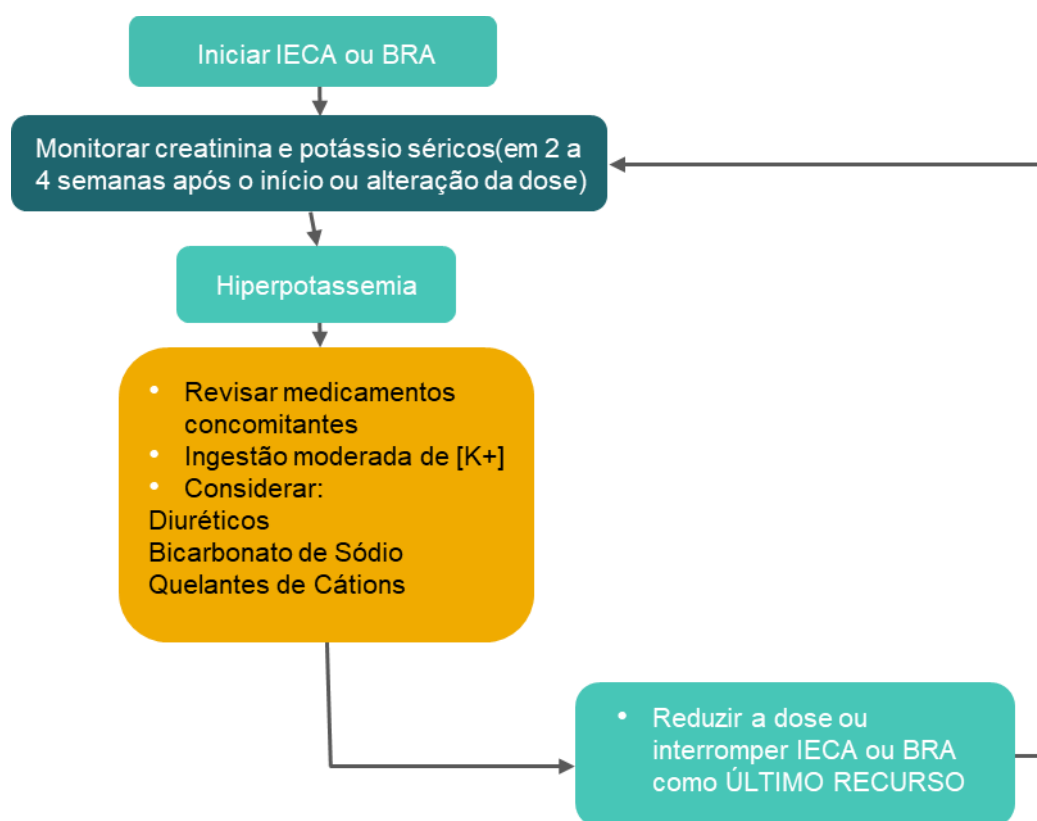
No entanto, o uso a longo prazo de algumas destas estratégias pode não ser indicado (29). Os diuréticos podem aumentar o risco de gota, levar à depleção de volume e piora da função renal, com consequente redução da eliminação de K<sup>+</sup>, de forma que sua ação dependerá da função renal residual do paciente, por isso são indicados apenas como tratamento adjuvante de HK no contexto de hipervolemia. A terapia com bicarbonato de sódio está indicada apenas em casos de HK associada à acidose metabólica, onde a administração de bicarbonato eleva o pH sanguíneo causando a saída de hidrogênio intracelular e entrada de potássio para o intracelular.

A redução da ingestão de K<sup>+</sup> não é necessariamente suficiente em pacientes com função renal comprometida, uma vez que esta abordagem não afeta diretamente a fisiopatologia subjacente que contribui para a hiperpotassemia, além de serem bastante restritivas, o que dificulta a adesão.

Apesar do poliestirenosulfonato de cálcio, uma resina polimérica de troca iônica, ainda ser usada no tratamento da HK aguda, não há evidências robustas de eficácia e segurança que apoiem sua utilização a longo prazo. O estudo que embasa sua eficácia foi realizado em 1972, com tempo de tratamento de apenas 50 dias (30).

Uma das medidas mais comuns usadas para controle da HK é a descontinuação ou redução da dose de iSRAA que por si só podem levar a piores desfechos renais e cardiovasculares, como já explorado anteriormente. Essa prática clínica vai de encontro ao que é recomendado por diretrizes nacionais e internacionais, ou seja, que, nos casos de HK associada a uso de iSRAA na DRC, a redução de dose ou interrupção dos iSRAA deve ser a última opção de tratamento da HK, já que a HK pode ser frequentemente manejada com outras medidas (14). Em consonância com isso, o KDIGO e o PCDT, atualmente em atualização, recomendam o seguinte fluxograma para o manejo de HK com DRC em pacientes que iniciam uso de IECA/BRA. (figura 3)

**Figura 3** - Manejo de HK em pacientes iniciando iSRAA.



Fonte: adaptado do KDIGO (14). IECA, inibidores da enzima convertora de angiotensina; BRA, bloqueadores de receptores da angiotensina



Apesar de não existir consenso, o quadro abaixo traz as principais recomendações quanto ao uso de iSRAA em cenários de hiperpotassemia.

**Quadro 1** - Principais recomendações quanto ao uso de iSRAA em pacientes com hiperpotassemia

| Sociedade                                                                                   | K <sup>+</sup> sérico (mEq/l) | Recomendações sobre a terapia com iSRAA                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| American College of Cardiology/American Heart Association/ Heart Failure Society of America | >5,0                          | Use inibidores iSRAA com cautela. ARMs não são recomendados.                                                                                                                             |
| Canadian Cardiovascular Society                                                             | >5,9                          | Se iSRAA foi interrompido, reinicie a terapia quando K <sup>+</sup> sérico <5,0 mEq/l. Reintroduza os agentes iSRAA um de cada vez, com monitoramento da função renal e dos eletrólitos. |
| European Society of Cardiology                                                              | >6,5                          | Descontinuar ou reduzir iSRAA. Terapia redutora de K <sup>+</sup> pode ser iniciada assim que K <sup>+</sup> >5.0 mEq/l.                                                                 |
| National Institute for Health and Care Excellence                                           | >5,0<br>>6,0                  | Não iniciar iSRAA em pacientes com DRC<br>Descontinuar iSRAA até a HK ter sido controlada.                                                                                               |

Fonte: Adaptado de Palmer et al. (11). iSRAA, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ARM, antagonista de receptor de mineralocorticoide.

Mais recentemente, os medicamentos trocadores de K<sup>+</sup> surgiram como uma forma de contornar as limitações das estratégias terapêuticas até então disponíveis para controle da hiperpotassemia. São medicamentos não absorvíveis que consistem em um contra-íon que é trocado pelo K<sup>+</sup>, levando à eliminação deste último nas fezes (11). Dentre eles, o mais recentemente introduzido no mercado é o Lokelma® (ciclossilicato de zircônio Sódico, CZS), cuja eficácia na redução dos níveis séricos de potássio em pacientes com hiperpotassemia, incluindo pacientes com DRC, foi demonstrada em ensaios clínicos (31).

Tendo em vista as evidências científicas e as vantagens e limitações das opções terapêuticas atuais para HK na doença renal crônica, o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) recomenda as seguintes etapas para manejo da HK (Figura 4):

**Figura 4** - Etapas do manejo de hiperpotassemia

|                                                      |                                                                                                    |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1ª linha</b><br><b>Rever fatores modificáveis</b> | Rever medicações não iSRAA<br>Avaliar e adequar ingestão do K <sup>+</sup>                         |
| <b>2ª linha</b><br><b>Medicações</b>                 | Considerar: uso de diuréticos, otimizar níveis de bicarbonato sérico e trocadores iônicos          |
| <b>3ª linha</b><br><b>Último recurso</b>             | Reduzir ou descontinuar iSRAA<br>Reconsiderar retorno a iSRAA caso a condição do paciente permitir |

Fonte: adaptado do KDIGO (14). iSRAA, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

## 2. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

O tratamento da doença renal crônica no Sistema Único de Saúde (SUS) é estabelecido pelas Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica do Ministério da Saúde (13). O cuidado dos pacientes visa à manutenção da função renal ou estratégias para atenuar a velocidade de perda desta função, visto que existe uma relação inversamente proporcional entre a TFG e o risco de morbidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e, especialmente, mortalidade cardiovascular (32).

Além disso, a progressão da DRC pode culminar na necessidade de terapia renal substitutiva (13), que ainda de acordo com a diretriz:

“...Prevenir a progressão da DRC, utilizando todos os esforços clínicos para a conservação da TFG, tem impacto positivo nesses desfechos e deve ser realizada de acordo com o nível de TFG, conforme o manejo clínico apresentado nestas diretrizes”

No SUS, o manejo clínico dos pacientes ocorre segundo o estágio da doença. Pacientes com TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup> são classificados como DRC estágio 4. Para estes pacientes, a diretriz do Ministério da Saúde estabelece que o manejo clínico consiste na manutenção do tratamento conservador, bem como no preparo adequado para o início da terapia renal substitutiva caso necessário. O tratamento conservador, por sua vez, consiste no controle dos fatores de risco para a progressão da DRC, eventos cardiovasculares e mortalidade, tendo por objetivo conservar a função renal residual pelo maior tempo possível, através de terapias que incluem os iSRAA (13, 33).

O uso de iSRAA é recomendado pelo Ministério da Saúde para todos as pessoas com diabetes e apresentem relação albumina/creatinina urinária (RAC) > 30 mg/g ou pessoas sem diabetes com RAC > 300 mg/g (13). Metanálise de Nistor e colaboradores (35) mostrou que o uso de iSRAA em pacientes com DRC reduz de maneira significativa a progressão dos pacientes para terapia renal substitutiva (TRS). De acordo com os resultados deste estudo, pacientes tratados com iSRAA apresentam um risco cerca de 19% menor de necessitarem de TRS (OR = 0,81 [IC95% 0,70 a 0,92]).

A lentificação da progressão da DRC e a prevenção ou adiamento da TRS é de suma importância quando se consideram aspectos clínicos e de qualidade de vida do paciente, assim como a limitação dos recursos em saúde. A hemodiálise está associada a custos substanciais em saúde (35) e, atualmente, a demanda por esta modalidade de tratamento no Brasil supera a oferta do serviço. Um levantamento feito pela Sociedade Brasileira de Nefrologia divulgado na mídia em agosto 2023 encontrou que 1.500 pacientes aguardavam vagas em centros de diálise no país. Este levantamento foi realizado junto a secretarias de saúde de apenas cinco estados, pelo que é provável que o número de pacientes à espera de vagas seja superior ao apurado (36).

No entanto, um dos principais limitadores para a adoção das recomendações do Ministério da Saúde no que tange ao uso de iSRAA por pacientes com DRC é o risco de hiperpotassemia. Estudo utilizando registros eletrônicos de saúde nos Estados Unidos avaliou o uso de mundo real de iSRAA e mostrou que quase metade dos pacientes pode reduzir ou suspender iSRAA após eventos de HK moderado ou grave (níveis séricos de potássio acima de 5,5 mmol/L) (37). A suspensão do tratamento ou redução do iSRAA a doses subótimas, em especial, podem se mostrar extremamente prejudiciais devido ao aumento da incidência de eventos cardíacos e risco de morte (11).

Atualmente no SUS, as abordagens terapêuticas disponíveis para restauração da homeostase do K<sup>+</sup> incluem a restrição de K<sup>+</sup> na dieta, correção da acidose metabólica com bicarbonato e uso de diuréticos capazes de aumentar a secreção tubular de K<sup>+</sup>. No entanto, estes tratamentos são limitados em termos de eficácia, adesão do paciente, tolerabilidade e segurança e parte dos pacientes podem não alcançar os níveis normais de potássio e precisar descontinuar ou alterar a dose de iSRAA, o que conforme demonstrado em literatura implica em piores desfechos clínicos para os pacientes com DRC. Apesar de no PCDT em revisão, ser recomendado a consideração do uso de trocadores de K<sup>+</sup> gastrointestinais como opção terapêutica para o manejo da hiperpotassemia, nenhum está atualmente disponível no SUS.

Neste contexto, os agentes trocadores de K<sup>+</sup> como o Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico) promovem o manejo da HK por meio do controle dos níveis séricos de K<sup>+</sup> a curto e longo prazo (38). O uso de trocadores de potássio para tratamento da HK em pacientes com DRC é recomendado por diferentes entidades como a KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (14) e o *National Institute for Health*

and Care Excellence (NICE) 39).

O NICE recomenda que CZS deve ser utilizado para pacientes com HK persistente e DRC estágios 3b a 5 ou IC que apresentem níveis de K<sup>+</sup> sérico de pelo menos 6,0 mEq/l como forma de viabilizar a dose ótima dos medicamentos iSRAA (26). O uso de novos trocadores de K<sup>+</sup> mostrou-se efetivo e contribuiu para viabilização da terapia com iSRAA em pacientes com risco aumentado de HK (39).

Desta forma, existe no SUS uma necessidade não atendida quanto a opções terapêuticas capazes de viabilizar o controle da HK de forma segura e eficaz para aqueles pacientes que não conseguem alcançar os níveis adequados de K<sup>+</sup> com as estratégias implementadas no SUS atualmente e precisam interromper o uso dos iSRAA.

Assim, a disponibilização do Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico) acarreta importante benefício ao tratamento da HK em pacientes com DRC acompanhados no SUS que não conseguem diminuir os níveis de potássio pelas estratégias já implementadas no SUS e precisam descontinuar os iSRAA. De forma importante, contribui para a manutenção do tratamento com iSRAA em pacientes com indicação para tal o que está em linha com os objetivos do cuidado ao paciente com PCDT estabelecido pelo Ministério da Saúde que é prevenir a progressão da DRC (13).

### 3 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

O Lokelma® é um novo trocador catiônico oral não polimérico com alta seletividade para íons K<sup>+</sup>, apresentando-se como um pó inorgânico insolúvel que não é absorvido. Ele se liga ao K<sup>+</sup> ao longo do trato gastrointestinal reduzindo a concentração livre deste íon no lúmen e promovendo, assim, a redução de seus níveis séricos e aumentando sua excreção fecal (40).

#### 3.1 Situação Regulatória

A eficácia e a segurança do Lokelma® foram avaliadas em ensaios clínicos de fase II/III que subsidiaram o registro do medicamento em 2018 pela agência regulatória americana FDA (*Food and Drugs Administration*) (41) e pela agência regulatória europeia EMA (*European Medicines Agency*) (42) em 2020 com indicação para o tratamento da HK em pacientes adultos. No Brasil, o Lokelma® foi registrado em 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (43).

#### 3.2 Apresentação

Lokelma® possui apresentações de caixas de 3 sachês de 5g e 30 sachês de 5g.

#### 3.3 Indicação clínica

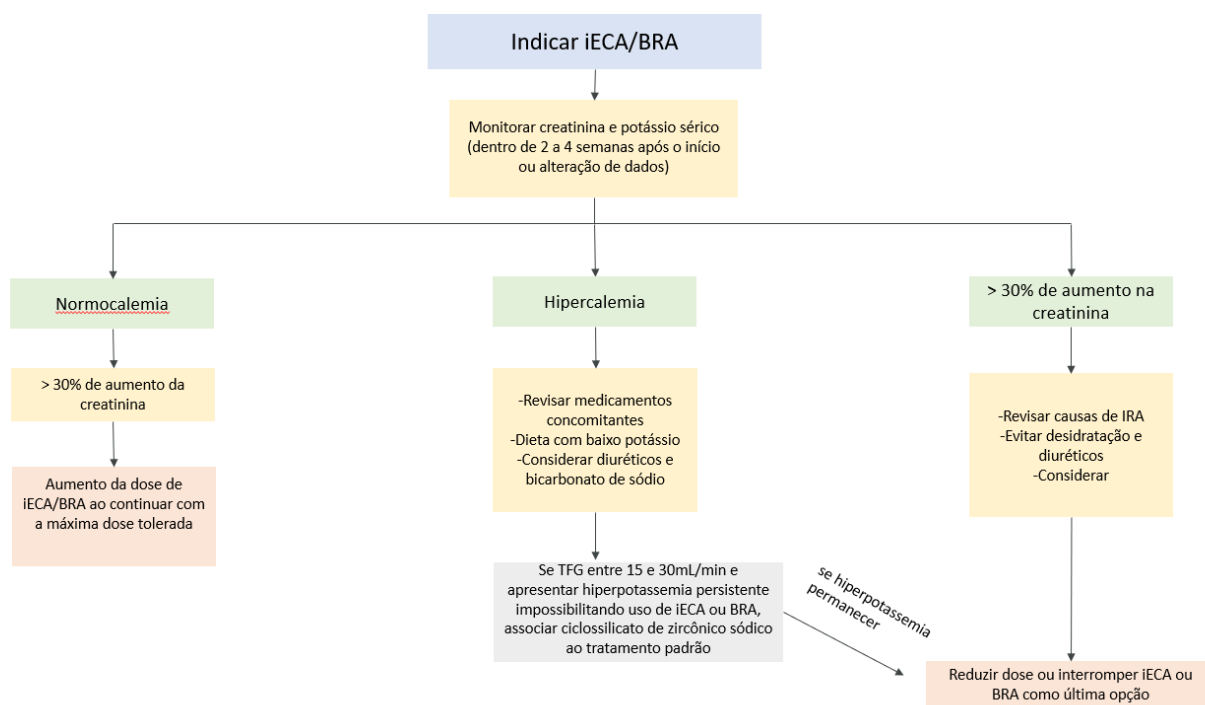
Lokelma® é indicado para o tratamento de HK em pacientes adultos, independente de comorbidade

associada ou da função renal. É contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a substância ativa.

### 3.4 Posicionamento proposto no PCDT de DRC

O posicionamento proposto de Lokelma<sup>®</sup> é para o tratamento de adultos com DRC estágio 4, que precisam interromper o tratamento com iSRAA por conta da hiperpotassemia. O fluxograma abaixo esquematiza como estaria posicionado o Lokelma<sup>®</sup>, considerando o tratamento atual e a proposta de incorporação. Em cinza, a adição ao fluxograma atualmente disponível no PCDT.

**Figura 5** - Fluxograma de tratamento de pacientes com diagnóstico de DRC



Fonte: adaptação PCDT Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica (13). DRC: Doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; RAC: relação albuminúria/creatinúria; iECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador de receptor de angiotensina II.

### 3.5 Posologia e modo de administração

#### Fase de correção do tratamento de hiperpotassemia

Em pacientes cujos níveis de potássio sérico são > 5,0 (mEq/l), a dose inicial recomendada de Lokelma<sup>®</sup> para atingir a normopotassemia (níveis de potássio normais entre 3,5 e 5,0 mEq/l) é 10 g, administrada três vezes ao dia, sob a forma de suspensão oral em água. Se o potássio sérico medido permanecer superior a 5,0 mEq/l ao final de 48 horas, um dia adicional (24 horas) de administração de 10 g

três vezes por dia pode ser administrado (40).

#### Fase de manutenção do tratamento de hiperpotassemia

Para o tratamento de manutenção contínuo, recomenda-se uma dose de 5 g uma vez ao dia, com possibilidade de titulação até 10 g uma vez por dia ou redução de até 5 g em dias alternados, conforme necessário, para manter um nível de potássio normal. Não deve ser utilizado mais de 10 g por dia durante a terapia de manutenção. (40)

Os pacientes devem ser instruídos a esvaziar o conteúdo total do sachê, ou sachês, com base na dose prescrita, em um copo contendo aproximadamente 45 ml de água. Mexer bem e beber enquanto o pó ainda estiver suspenso, já que o produto não se dissolve (40).

## 4 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de Lokelma® para tratamento da HK em pacientes adultos.

### 4.1 Revisão Sistemática da Literatura

#### 4.1.1 Pergunta de Pesquisa

Para a revisão sistemática da literatura, a seguinte pergunta estruturada foi definida:

**Pergunta:** Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico - CZS) é eficaz e seguro no tratamento da HK em pacientes adultos com doença renal crônica em acompanhamento ambulatorial?

A estratégia PICO correspondente é apresentada no quadro 2.

**Quadro 2** - Pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO.

|                        |                                                                                                                                                    |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>P - População</b>   | Pacientes adultos com doença renal crônica em acompanhamento ambulatorial e hiperpotassemia                                                        |
| <b>I - Intervenção</b> | Lokelma® (ciclossilicato de zircônio sódico)                                                                                                       |
| <b>C - Comparador</b>  | Placebo                                                                                                                                            |
| <b>O - Desfechos</b>   | Desfecho Primário: níveis séricos de potássio.<br>Desfechos Secundários: proporção de pacientes que atingem normopotassemia desfechos de segurança |

**CONFIDENCIAL**

|                        |                                                                                             |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tipos de Estudo</b> | Ensaaios clínicos randomizados (fase 2 ou 3) e revisões sistemáticas com ou sem metanálise. |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: confecção própria

#### 4.1.2 Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta estruturada e acordo com a estratégia PICO, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE via Pubmed, EMBASE e *The Cochrane Library*. A busca foi realizada em 27 de agosto de 2023 e atualizada em 28 de junho de 2024.

As estratégias de busca foram elaboradas de acordo com o vocabulário controlado de cada uma das bases pesquisadas e incluíram apenas descritores relacionados à intervenção a fim de aumentar a sensibilidade da busca (quadro 3). Não foram utilizados limites de idioma ou de tempo. A triagem dos estudos foi realizada com o *software* Rayyan (44) por dois investigadores independentes e as divergências resolvidas por consenso, em duas etapas. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada leitura do texto completo para confirmação da elegibilidade e seleção final.

**Quadro 3** - Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

| Base                              | Estratégia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Localizados |
|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Medline<br>(via<br>Pubmed)        | "Sodium Zirconium Cyclosilicate"[Supplementary Concept] OR "Sodium Zirconium Cyclosilicate"[Title/Abstract] OR "sodium zirconium*"[Title/Abstract] OR "potassium binder*"[Title/Abstract] OR "potassium binding*"[Title/Abstract] OR "SZC"[Title/Abstract] OR "ZS-9"[Title/Abstract] OR "ZS9"[Title/Abstract] OR "ZS 9"[Title/Abstract] OR "lokclma"[Title/Abstract] | 589         |
| Embase                            | #1 'sodium zirconium cyclosilicate'/exp<br><br>#1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)                                                                                                                                                                                                   | 353         |
| Cochrane<br>Library               | "Sodium Zirconium Cyclosilicate" OR "sodium zirconium" OR "potassium-binder" OR "potassium-binder" OR "potassium-binding" OR "potassium-binding" OR "SZC" OR "ZS-9" OR "ZS9" OR "lokclma"                                                                                                                                                                            | 2           |
| Total de referências selecionadas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5           |

Fonte: confecção própria

#### 4.1.3 Critérios de elegibilidade

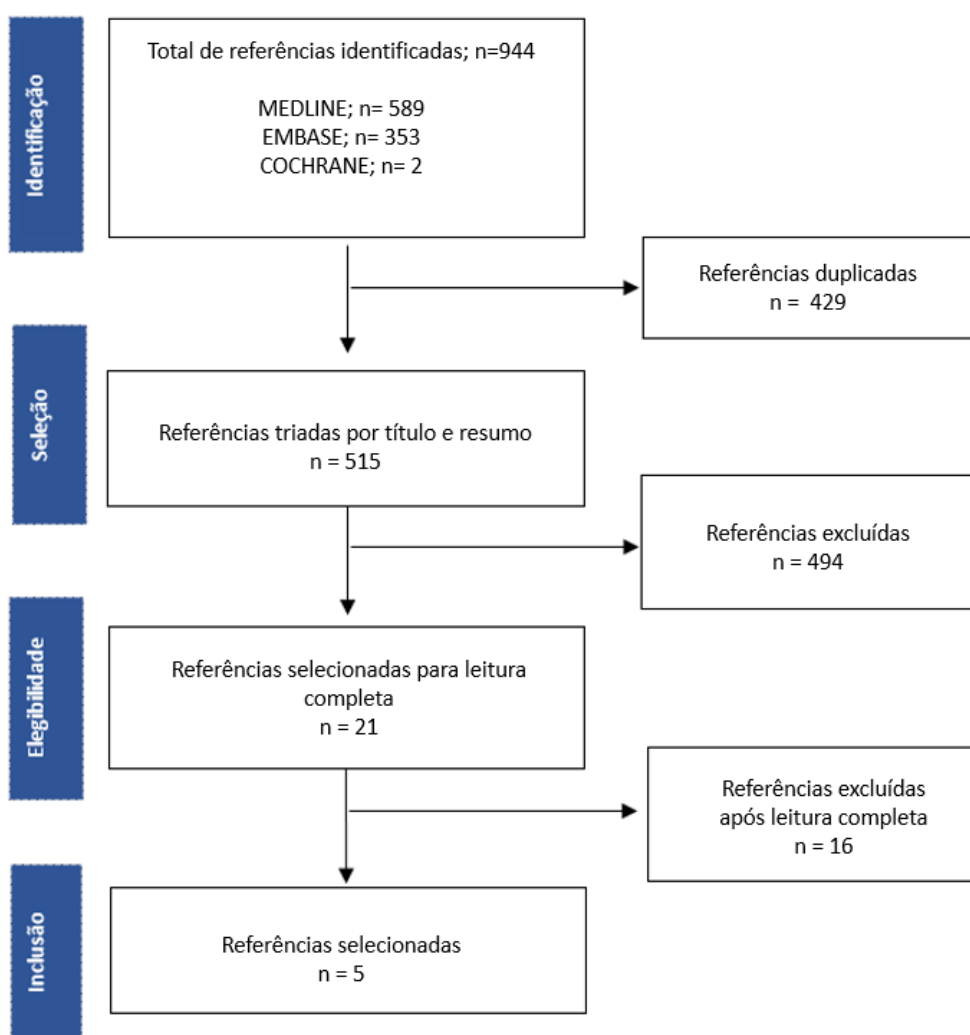
Foram incluídos artigos completos que atendessem aos critérios definidos de acordo com a estratégia PICO (Quadro 2). Foram excluídos estudos que avaliaram intervenções para o manejo da HK em pacientes

hospitalizados.

#### 4.1.4 Resultados da busca

A busca resultou na identificação de um total de 944 publicações. Após a exclusão das duplicatas (202) e leitura de título e resumo, a aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na seleção de 21 estudos para leitura de texto completo. Destes, cinco referências foram selecionadas e incluídas nesta revisão (Figura 6). Além destes, cinco estudos que não atenderam aos critérios de inclusão serão apresentados como evidência adicional por apresentarem dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo. A lista dos estudos excluídos na fase de leitura de texto completo bem como os motivos da exclusão é apresentada no Apêndice 1.

**Figura 6** - Fluxograma PRISMA dos resultados da busca na literatura.



Fonte: confecção própria

**CONFIDENCIAL**



#### 4.1.5 Descrição dos estudos selecionados

A seguir será apresentada a descrição dos estudos selecionados e principais resultados que também estão sumarizados no apêndice 2.

Ash et al. (2015) (NCT01493024 ou ZS-002) (45)

A publicação de Ash et al. (2015) (45) apresenta os resultados do ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo de fase 2 que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança de diferentes doses do ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) na redução dos níveis séricos de K<sup>+</sup> em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com DRC (TFG entre 30 e 60 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>) e HK leve a moderada (níveis de K<sup>+</sup> sérico entre 5,0 e 6,0 mEq/l). Foi permitido que mantivessem o uso de iSRAA e outros medicamentos conforme prescrição médica durante o estudo.

Os pacientes selecionados recebiam três doses diárias do medicamento ou placebo durante 48h até a normalização do K<sup>+</sup> (3,5-4,9 mEq/l). Após 48 horas (ou seja, seis doses), os pacientes com K<sup>+</sup> sérico normalizado eram liberados para a fase de manutenção. Pacientes com K<sup>+</sup> sérico elevado ( $\geq 5,0$  mEq/l) receberam um dia adicional de tratamento. Este processo era repetido no dia seguinte. Os pacientes poderiam receber o mínimo de seis doses do medicamento (dois dias) e no máximo 12 doses (quatro dias). Os pacientes retornavam à clínica nos dias cinco a sete após a randomização para a visita final do estudo.

Noventa pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade e foram randomizados na proporção de 2:1 para receber CZS 0,3 g (n=12), 3 g (n=24) e 10 g (n=24) ou placebo (n=30). Todos os pacientes randomizados completaram o estudo de acordo com o protocolo e foram incluídos nas análises de eficácia e segurança. As características de base foram balanceadas entre os grupos (Tabela 1).

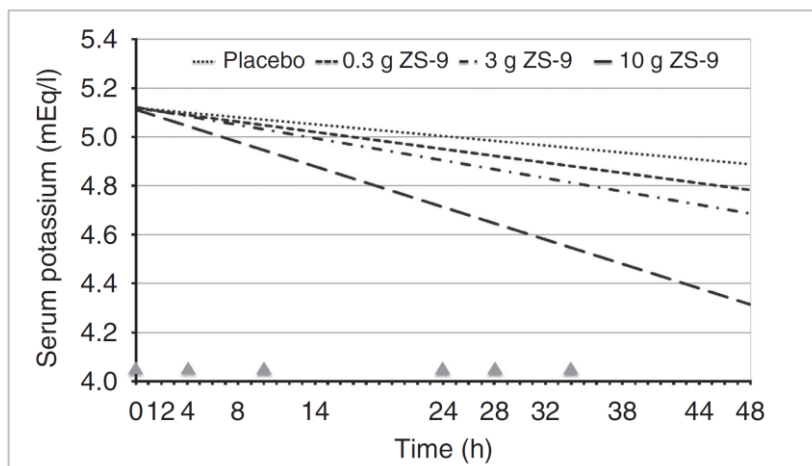
**Tabela 1** – Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Ash et al.

| Parâmetro                                | Placebo<br>(N= 30) | Grupo CZS         |                 |                 |
|------------------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                                          |                    | 0,3 g<br>(N = 12) | 3 g<br>(N = 24) | 10 g<br>(N =24) |
| Idade, anos (média±DP)                   | 69,7±11,0          | 70,3±6,9          | 72,0±6,3        | 72,3±11,7       |
| Homens, n (%)                            | 23 (77)            | 6 (50)            | 14 (58)         | 9 (38)          |
| Branços, n (%)                           | 29 (96,7)          | 12 (100,0)        | 24 (100,0)      | 23 (95,8)       |
| Peso, kg (média±DP)                      | 95,2±22,1          | 84,8±18,0         | 89,0±22,0       | 86,6±26,3       |
| Nível sérico de potássio, mEq/l          | 5,1±0,4            | 5,2±0,3           | 5,0±0,3         | 5,1±0,4         |
| TFG, ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>      | 58,1±26,5          | 56,5±24,0         | 57,1±22,1       | 51,6±22,3       |
| História de diabetes, n (%)              | 19 (63,3)          | 7 (58,3)          | 13 (54,2)       | 11 (45,8)       |
| Glicemia, mg/dl                          | 161,4±66,1         | 123,4±41,3        | 127,8±40,7      | 126,3±34,3      |
| Creatinina, mg/dl                        | 1,5±0,3            | 1,4±0,2           | 1,4±0,2         | 1,4±0,3         |
| K <sup>+</sup> urinário de 24-h, mEq/dia | 56,5±34,0          | 62,4±31,5         | 58,9±20,4       | 46,9±23,7       |
| Sódio, mEq/l                             | 139,4±2,8          | 139,1±3,7         | 140,0±3,1       | 137,7±3,5       |
| Uso de iSRAA, n (%)                      | 15 (50)            | 9 (75)            | 16 (67)         | 16 (67)         |
| Uso de diuréticos, n (%)                 | 8 (26,7)           | 2 (16,7)          | 11 (45,8)       | 9 (37,5)        |

Fonte: Adaptado de Ash et al. (45). CZS, ciclossilicato de zircônio sódico; DP, desvio padrão; TFG, taxa de filtração glomerular; iSRAA, inibidores do sistema renina angiotensina.

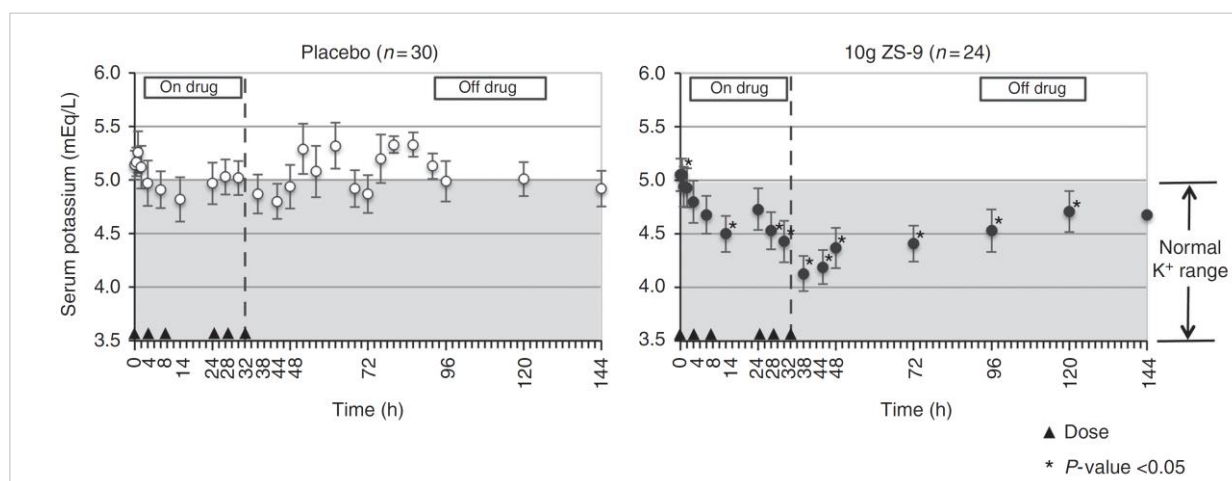
Todos os pacientes receberam a dose mínima especificada pelo protocolo (seis doses) do medicamento durante o período de tratamento inicial de 48 horas. Nenhum paciente no grupo de 10 g de CZS necessitou de tratamento além das 48 horas iniciais. O tratamento continuado foi necessário no dia três (doses sete a nove) em pacientes do grupo do placebo (30,0%), do grupo de 0,3 g (16,7%) e do grupo de 3 g (12,5%), e no dia quatro (doses 10 a 12) em pacientes do grupo do placebo (10,0%) e do grupo de 0,3 g (8,3%).

O CZS reduziu de forma dose-dependente o K<sup>+</sup> sérico e o desfecho primário de eficácia (taxa de redução de K<sup>+</sup> sérico nas primeiras 48h) foi alcançado nos grupos de doses de 3 g (p = 0,048) e 10 g (p < 0,0001) em comparação com o placebo (Figura 7).

**Figura 7** - Taxa de declínio dos níveis de K<sup>+</sup> sérico nas primeiras 48 h de tratamento no estudo Ash et al.

Fonte: Reproduzido de Ash et al. (45). CZS-9, ciclossilicato de zircônio sódico.

No grupo CZS 10 g, o K<sup>+</sup> médio diminuiu significativamente em relação à linha de base em 0,11 mEq/l uma hora após a primeira dose ( $p = 0,02$ ). As maiores reduções médias no K<sup>+</sup> foram observadas no dia 2 (28 a 48h) com o grupo CZS 10 g, atingindo uma redução máxima de 0,92 mEq/l às 38 horas (Figura 8). A última dose no grupo de 10 g de CZS foi administrada no dia 2, no entanto, o K<sup>+</sup> sérico permaneceu significativamente menor do que o placebo por 3,5 dias adicionais (Figura 8). As alterações médias no K<sup>+</sup> no subgrupo de pacientes em terapia com iSRAA foram consistentes com as alterações na população geral e o desfecho primário também foi alcançado neste subgrupo para doses de 10 g de CZS ( $p < 0,0001$ ).

**Figura 8** - Média do potássio sérico ao longo de seis dias no estudo de Ash et al.

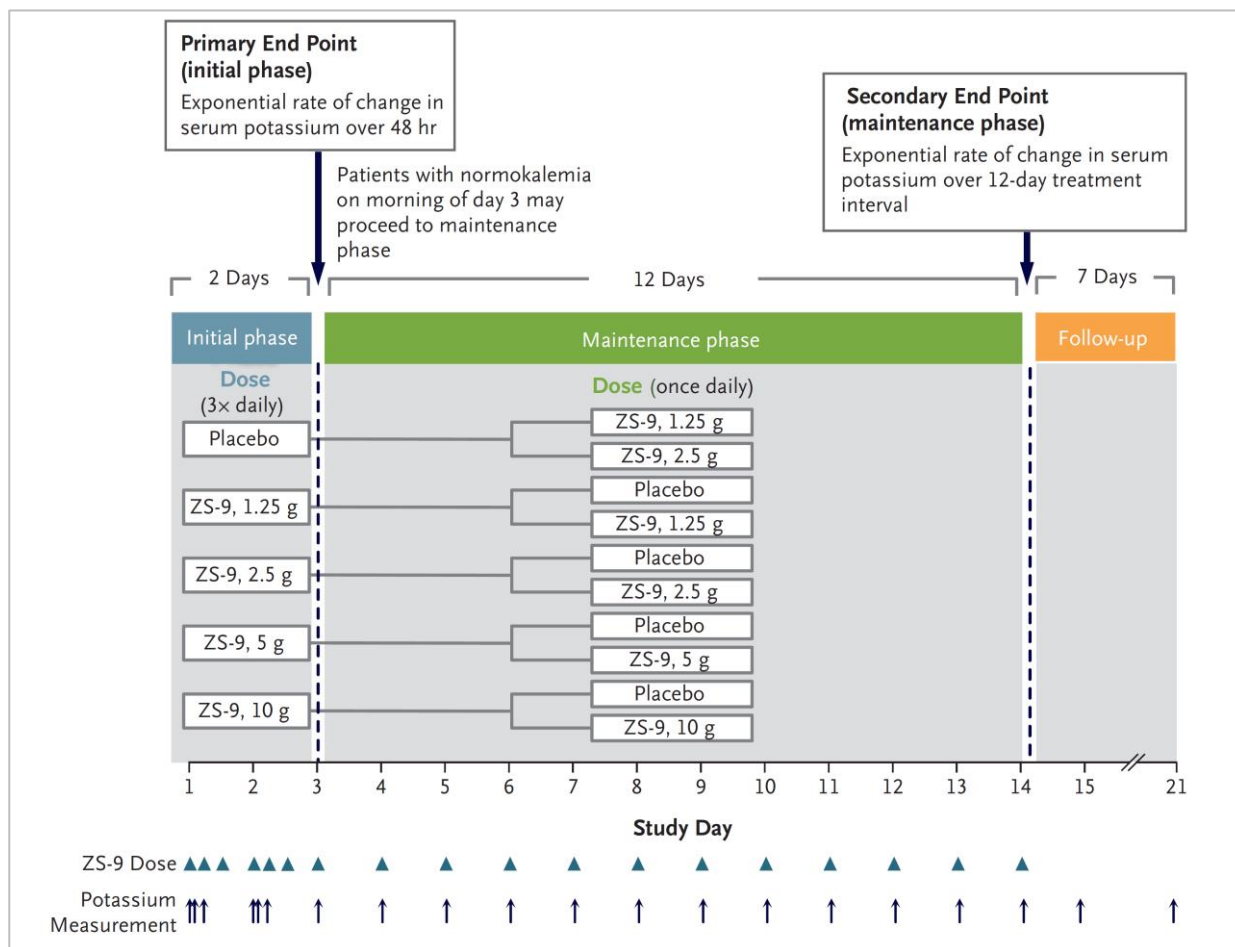
Fonte: Reproduzido Ash et al. (45). \*Diferença significativa em comparação ao placebo ( $P < 0,05$ ). Triângulos indicam momento da administração do medicamento (seis doses em 48 h). A parte sombreada indica a faixa de normalidade do K<sup>+</sup> sérico. As barras representam o intervalo de confiança de 95%. CZS-9, ciclossilicato de zircônio sódico.

O CZS foi bem tolerado. Nos grupos placebo, 0,3 g, 3 g e 10 g de CZS, ocorreram um ou mais eventos adversos relacionados ao tratamento em 3 (10%), 1 (8%), 3 (13%) e 8 (33%) pacientes, respectivamente. Os eventos adversos foram classificados como leves ou moderados, sendo a maioria transitória e não exigiu tratamento. Não foram relatados eventos adversos graves. Três eventos adversos foram considerados possivelmente relacionados ao tratamento do estudo, a saber: constipação leve (CZS 3 g), náusea leve e vômito leve (placebo). Nenhum paciente apresentou alterações significativas na frequência de movimentos intestinais ou na aparência das fezes.

Packham et al., 2015 (NCT01737697 ou ZS-003) (46)

A publicação de Packham et al. (46) apresenta os resultados do ensaio clínico randomizado duplo cego controlado por placebo de fase 3 que teve por objetivo avaliar a eficácia e segurança de diferentes doses do ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) no tratamento da hiperpotassemia. Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com níveis séricos de K<sup>+</sup> entre 5,0 e 6,5 mEq/l. Os pacientes seriam excluídos se estivessem em diálise, apresentassem cetoacidose diabética, níveis de K<sup>+</sup> superiores a 6,5 mEq/l, arritmias cardíacas que exigissem tratamento imediato ou que receberam resinas orgânicas poliméricas ou ligantes de fosfato. Todos os medicamentos concomitantes foram mantidos, incluindo diuréticos, iSRAA e tratamentos para diabetes. Não foram impostas restrições dietéticas.

O estudo foi conduzido em duas fases, uma inicial e outra de manutenção. Pacientes com níveis de K<sup>+</sup> de 5,0 a 6,5 mEq/l foram randomizados para receber 1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g de CZS ou placebo, administrados três vezes ao dia com as refeições durante as primeiras 48 horas (fase inicial). As duas primeiras doses foram administradas no local do estudo e a terceira dose no domicílio do paciente. Os pacientes do grupo CZS que atingiram um nível de K<sup>+</sup> sérico de 3,5 a 4,9 mEq/l em 48 h foram randomizados na razão de 1:1, de maneira cega, para receber sua dose original de CZS ou placebo uma vez ao dia antes do café da manhã entre os dias 3 e 14 (fase de manutenção). Os pacientes do grupo placebo na fase inicial foram randomizados para receberem 1,25 g ou 2,5 g de CZS na fase de manutenção. Os pacientes foram acompanhados até o 21º dia (fase de follow-up). O delineamento do estudo está representado na Figura 9.

**Figura 9** – Delineamento do estudo de Packham et al.

Fonte: Reproduzido de Packham et al. (46). CZS-9, ciclossilicato de zircônio sódico.

Um total de 754 pacientes foram randomizados em um dos quatro grupos CZS ou placebo durante a fase inicial do estudo. Destes, 543 (72,1%) avançaram para a fase de manutenção, que foi concluída por mais de 90% dos pacientes em cada grupo de estudo. Os grupos não diferiram significativamente em relação às características de base (Tabela 2).

**CONFIDENCIAL**

**Tabela 2** – Características demográficas e clínicas dos pacientes do estudo de Packham et al.

| Parâmetro                                   | Placebo<br>(N= 158) | 1,5 g<br>(N = 154) | Grupo CZS          |                  |                  |
|---------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                             |                     |                    | 2,5 g<br>(N = 141) | 5 g<br>(N = 157) | 10 g<br>(N =143) |
| Idade, anos (média±DP)                      | 65,6±12,2           | 65,4±13,1          | 65,9±11,7          | 65,2±11,9        | 66,2±12,2        |
| Homens, n (%)                               | 98 (62,0)           | 83 (53,9)          | 91 (64,5)          | 96 (61,1)        | 80 (55,9)        |
| Raça, n (%)                                 |                     |                    |                    |                  |                  |
| Branco                                      | 136 (86,1)          | 131 (85,1)         | 125 (88,7)         | 132 (84,1)       | 120 (83,9)       |
| Preto                                       | 17 (10,8)           | 20 (13,0)          | 11 (7,8)           | 20 (12,7)        | 19 (13,3)        |
| Nível sérico de K <sup>+</sup> basal, n (%) |                     |                    |                    |                  |                  |
| 5,0 a 5,3 mEq/l                             | 95 (60,1)           | 76 (49,4)          | 72 (51,1)          | 90 (57,3)        | 94 (65,7)        |
| 5,4 a 5,5 mEq/l                             | 22 (13,9)           | 38 (24,7)          | 29 (20,6)          | 36 (22,9)        | 27 (18,9)        |
| 5,6 a 6,5 mEq/l                             | 41 (25,9)           | 40 (26,0)          | 40 (28,4)          | 31 (19,7)        | 22 (15,4)        |
| História clínica, n (%)                     |                     |                    |                    |                  |                  |
| Doença crônica renal                        | 96 (60,8)           | 102 (66,2)         | 89 (63,1)          | 93 (59,2)        | 83 (58,0)        |
| Insuficiência Cardíaca                      | 66 (41,8)           | 57 (37,0)          | 54 (38,3)          | 64 (40,8)        | 59 (41,3)        |
| Diabetes                                    | 96 (60,8)           | 94 (61,0)          | 84 (59,6)          | 96 (61,1)        | 81 (56,6)        |
| Uso de iSRAA, n (%)                         | 101 (63,9)          | 109 (70,8)         | 97 (68,8)          | 99 (63,1)        | 96 (67,1)        |

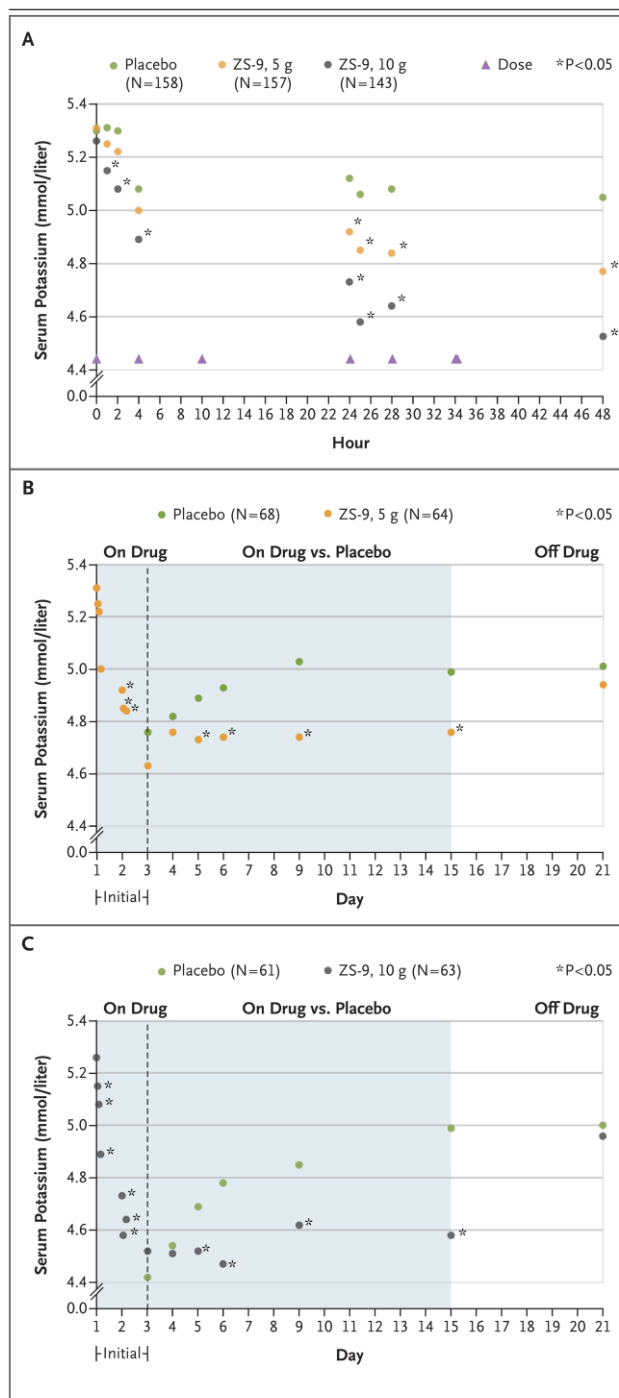
Fonte: Adaptado de Packham et al. (46). Fonte: CZS, ciclossilicato de zircônio sódico; DP, desvio padrão; iSRAA, inibidores do sistema renina angiotensina.

Na fase inicial, o CZS reduziu significativamente o nível sérico K<sup>+</sup> em relação à linha de base após 48h em pacientes que receberam 2,5 g, 5 g e 10 g do medicamento (Figura 10A). Após 48h, as taxas médias exponenciais de mudança por hora em relação à linha de base foram de 0,11% no grupo CZS 1,25 g, 0,16% no grupo 2,5 g, 0,21% no grupo 5 g e 0,30% 10 g, em comparação a uma redução de 0,09% por hora no grupo do placebo (p < 0,001 para a comparação com os três grupos de dose mais altas; p > 0,05 para a comparação com o grupo de 1,25 g). Após 48 horas, foram observadas reduções médias absolutas de 0,46 mEq/l (IC95% -0,53 a -0,39) no grupo 2,5 g, 0,54 mEq/l (IC95% -0,62 a -0,47) no grupo 5 g e 0,73 mEq/l (IC95% -0,82 a -0,65) no grupo 10 g, em comparação com uma redução média de 0,25 mEq/l (IC95% -0,32 a -0,19) no grupo do placebo (P < 0,001 para todas as comparações). A redução média em relação à linha de base uma hora após a primeira dose de 10 g de CZS foi de 0,11 mEq/l (IC95% -0,17 a -0,05) em comparação com um aumento de 0,01 mEq/l (IC95%, -0,05 a 0,07) no grupo do placebo (p = 0,009) (Figura 10A). Durante o dia 2 do estudo (24 a 48h), foram observadas reduções médias significativamente maiores nos níveis séricos de K<sup>+</sup> entre os pacientes que receberam CZS em comparação com o grupo placebo nos grupos de 2,5 g (p < 0,05 para todas as comparações), 5 g (P < 0,001) e 10 g (P < 0,001) (Figura 10A). Nas doses de 5 g e 10 g, a normalização dos

níveis séricos de K<sup>+</sup> (3,5 a 4,9 mEq/l) foi observada independentemente K<sup>+</sup> na linha de base, da TFG, do uso de iSRAA e histórico de IC, DRC ou diabetes. Na dose de 10 g, a redução média no nível sérico de potássio foi de 1,1 mEq/l para pacientes com nível basal de K<sup>+</sup> superior a 5,5 mEq/l; 1,0 mEq/l para pacientes com nível basal de K<sup>+</sup> de 5,4 a 5,5 mEq/l; e 0,6 mEq/l em pacientes com nível basal de K<sup>+</sup> de 5,3 mEq/l ou menos. A normopotassemia foi alcançada em todos os grupos CZS em 48h em média ( $p < 0,001$  para todas as comparações com o placebo) (Figura 10A).

Na fase de manutenção, as doses diárias de 5 g e 10 g de CZS foram significativamente superiores ao placebo na manutenção da normopotassemia ( $p = 0,008$  e  $p < 0,001$ , respectivamente), havendo recorrência de HK em pacientes designados para o grupo do placebo na fase de manutenção (Figura 10B e 10C).

Figura 10 – Níveis de potássio sérico durante o estudo de Packham et al.



Fonte: Reproduzido de Packham et al. (46). CZS-9, ciclossilicato de zircônio sódico.

Durante a fase inicial do estudo, 12,9% dos pacientes no grupo CZS e 10,8% dos pacientes do grupo placebo relataram a ocorrência de eventos adversos. Já na fase de manutenção, estes percentuais foram de 25,1% no grupo CZS e 24,5% no placebo. O evento adverso mais comum em todas as doses e em ambas as



fases foi a diarreia. O único evento adverso grave considerado pelo investigador possivelmente relacionado ao medicamento foi um caso de gastroenterite no grupo do placebo. Ocorreu uma morte decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica subjacente e doença arterial coronariana em um paciente do grupo CZS que foi considerada não relacionada ao medicamento do estudo.

Kosiborod et al. 2014 (Estudo HARMONIZE, NCT02088073 ou ZS-004) (31)

A publicação de Kosiborod et al. (31) apresenta os resultados do ensaio clínico HARMONIZE (*Hyperkalemia Randomized Intervention-Multidose ZS-9 Maintenance*), um estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que incluiu pacientes ambulatoriais com um nível sérico de potássio maior ou igual a 5,1 mEq/l. O estudo foi realizado em 44 locais nos Estados Unidos, Austrália e África do Sul. O objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do CZS por 28 dias em pacientes adultos ambulatoriais com hiperpotassemia. Pacientes em diálise foram excluídos.

Os pacientes foram tratados com CZS (10 g três vezes ao dia) numa fase inicial não cega de 48 horas. Aqueles que atingiram a normopotassemia ( $K^+$  3,5-5,0 mEq/l) foram randomizados para receber uma de três doses diferentes de CZS (5 g, 10 g ou 15 g uma vez ao dia) ou placebo por 28 dias na fase cega do estudo. O desfecho primário foi a comparação dos níveis médios de  $K^+$  entre o grupo placebo e cada grupo de tratamento durante os dias 8 a 29 da fase randomizada. Dentre os desfechos secundários pré-especificados para a fase randomizada cita-se a proporção de pacientes normocalemicos no final do estudo (manhã do dia 29).

Na fase aberta do estudo foram incluídos 258 pacientes que receberam 10 g de CZS três vezes ao dia durante 48h. Após a fase aberta, 237 pacientes foram randomizados para receber uma dose de CZS ao dia ( $n = 45$  para 5 g,  $n = 51$  para 10 g,  $n = 56$  para 15 g) ou placebo ( $n = 85$ ). A idade média foi de 64 anos, 58% eram homens e 83% eram brancos. Uma proporção significativa de pacientes tinha DRC (169/258 [66%]), IC (94 [36%]) e diabetes (170 [66%]), e 70% (180) estavam em tratamento com iSRAA. A média do  $K^+$  sérico basal foi de 5,6 mEq/l. Havia uma maior proporção de pacientes com comorbidades e TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nos grupos CZS (Tabela 3).

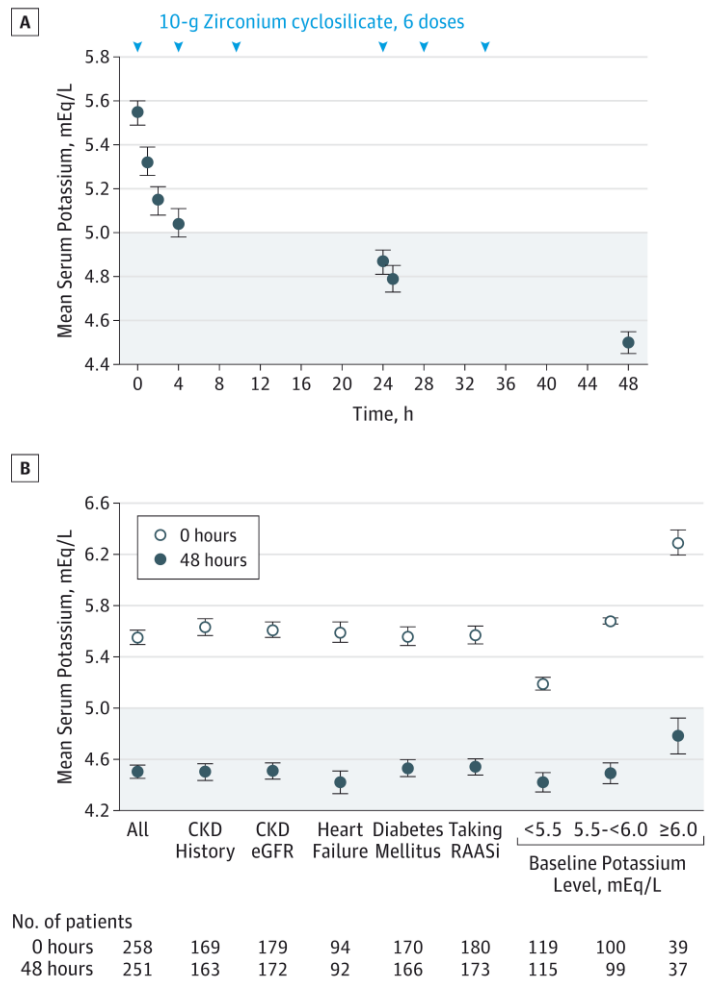
**Tabela 3** – Características demográficas e clínicas dos pacientes no estudo HARMONIZE.

| Parâmetro                                    | Fase aberta<br>(CZS 10 g) | Fase randomizada   |                 |                 |                 |
|----------------------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                              |                           | Placebo<br>(N= 85) | CZS             |                 |                 |
|                                              |                           |                    | 5 g<br>(N = 45) | 10 g<br>(N =51) | 15 g<br>(N =56) |
| Idade, anos, média (DP)                      | 64,0 (12,7)               | 64,3 (12,1)        | 61,5 (16,9)     | 63,8 (10,0)     | 64,9 (12,9)     |
| Homens, n (%)                                | 149 (57,8)                | 44 (51,8)          | 27 (60,0)       | 27 (52,9)       | 40 (71,4)       |
| Raça, n (%)                                  |                           |                    |                 |                 |                 |
| Branco                                       | 215 (83,3)                | 73 (85,9)          | 36 (80,0)       | 44 (86,3)       | 46 (82,1)       |
| Afro-americano                               | 37 (14,3)                 | 10 (11,8)          | 8 (17,8)        | 5 (9,8)         | 9 (16,1)        |
| Asiático                                     | 5 (1,9)                   | 3 (3,5)            | 0 1 (2,0)       | 1 (1,8)         | 1 (1,8)         |
| Outro                                        | 3 (1,2)                   | 1 (1,2)            | 1 (2,2)         | 1 (2,0)         | 0               |
| Peso, kg, média (DP)                         | 87,9 (22,9)               | 85,1 (18,6)        | 89,6 (23,9)     | 87,4 (25,6)     | 87,2 (18,6)     |
| K <sup>+</sup> sérico, mg/dL, média (DP)     | 5,6 (0,4)                 | 4,6 (0,4)          | 4,5 (0,4)       | 4,4 (0,4)       | 4,5 (0,4)       |
| K <sup>+</sup> sérico, N (%)                 |                           |                    |                 |                 |                 |
| <5.5 mEq/l                                   | 119 (46,1)                | 43 (50,6)          | 23 (51,1)       | 19 (37,3)       | 24 (42,9)       |
| 5.5 to <6.0 mEq/l                            | 100 (38,8)                | 30 (35,3)          | 17 (37,8)       | 23 (45,1)       | 26 (46,4)       |
| ≥6.0 mEq/l                                   | 39 (15,1)                 | 12 (14,1)          | 5 (11,1)        | 9 (17,6)        | 6 (10,7)        |
| TFG, ml/min/1.73 m <sup>2</sup> , média (DP) | 46,3 (30,5)               | 48,0 (28,8)        | 48,0 (30,7)     | 44,7 (30,7)     | 44,9 (29,5)     |
| TFG, N (%)                                   |                           |                    |                 |                 |                 |
| <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>               | 179 (69,4)                | 52 (61,2)          | 31 (68,9)       | 38 (74,5)       | 41 (73,2)       |
| ≥60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>               | 72 (27,9)                 | 28 (32,9)          | 12 (26,7)       | 13 (25,5)       | 15 (26,8)       |
| Doença renal crônica                         | 169 (65,5)                | 50 (58,8)          | 29 (64,4)       | 36 (70,6)       | 37 (66,1)       |
| Insuficiência cardíaca                       | 94 (36,4)                 | 26 (30,6)          | 18 (40,0)       | 18 (35,3)       | 25 (44,6)       |
| Diabetes mellitus                            | 170 (65,9)                | 54 (63,5)          | 26 (57,8)       | 38 (74,5)       | 39 (69,6)       |
| Uso de iSRAA                                 | 180 (69,8)                | 61 (71,8)          | 33 (73,3)       | 36 (70,6)       | 33 (58,9)       |

Fonte: Adaptado de Kosiborod et al. (31). CZS, ciclossilicato de zircônio sódico; DP, desvio padrão; TFG, taxa de filtração glomerular; iSRAA, inibidores do sistema renina angiotensina.

Na fase aberta do estudo, o CZS reduziu significativamente o K<sup>+</sup> sérico durante as primeiras 48 horas em comparação ao nível basal (Figura 11A). Logo após 1h da primeira dose, essa redução foi de -0,2 mEq/l (IC95%, -0,3 a -0,2), passando a -0,7 mEq/l (IC95% -0,7 a -0,6; -12%) às 24 horas e -1,1 mEq/l (IC95% -1,1 a -1,0; -19%) às 48 horas (p < 0,001). Os pacientes com K<sup>+</sup> basal mais elevado experimentaram uma maior redução (Figura 11B). O potássio sérico alcançou a normalidade em 84% dos pacientes (IC95% 79% a 88%) às 24 horas e em 98% (IC95% 96% a 99%) às 48 horas. O tempo médio para a normalização do potássio foi de 2,2 horas (IQR 1,0 a 22,3). Este efeito se manteve também nos subgrupos analisados, incluído pacientes com doença renal crônica (Figura 11B).

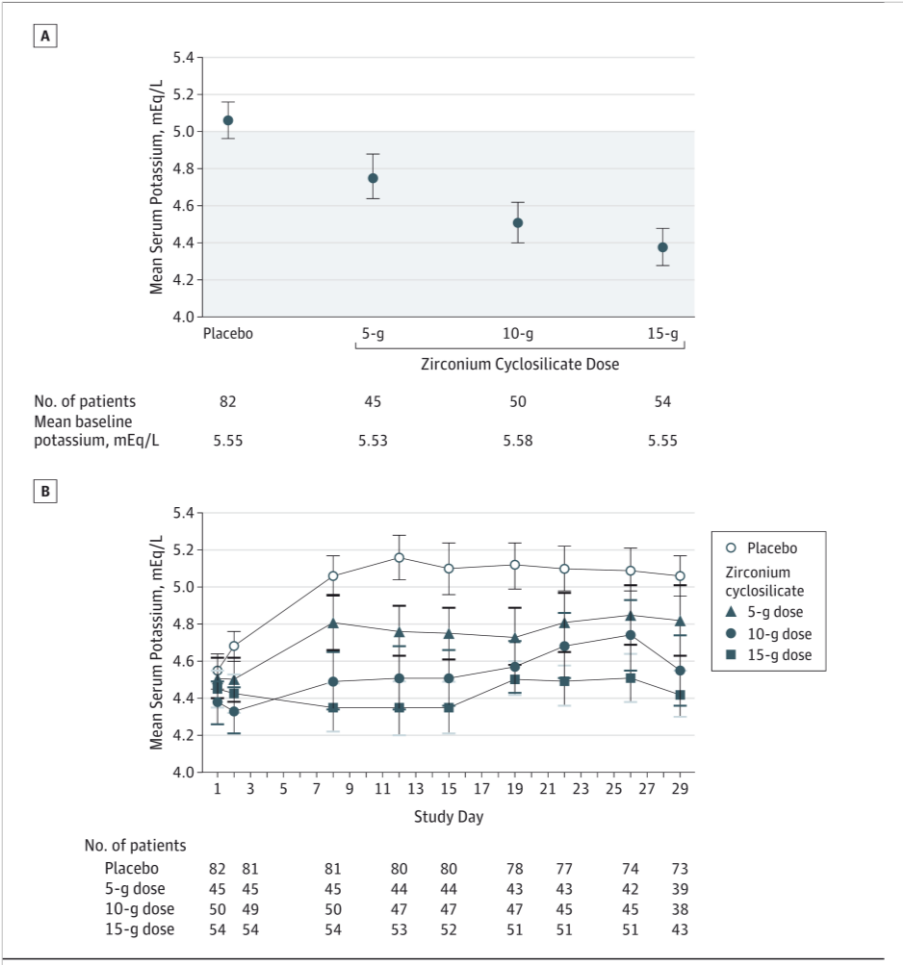
Figura 11 - Níveis de K+ sérico durante a fase aberta (48 horas) no estudo HARMONIZE.



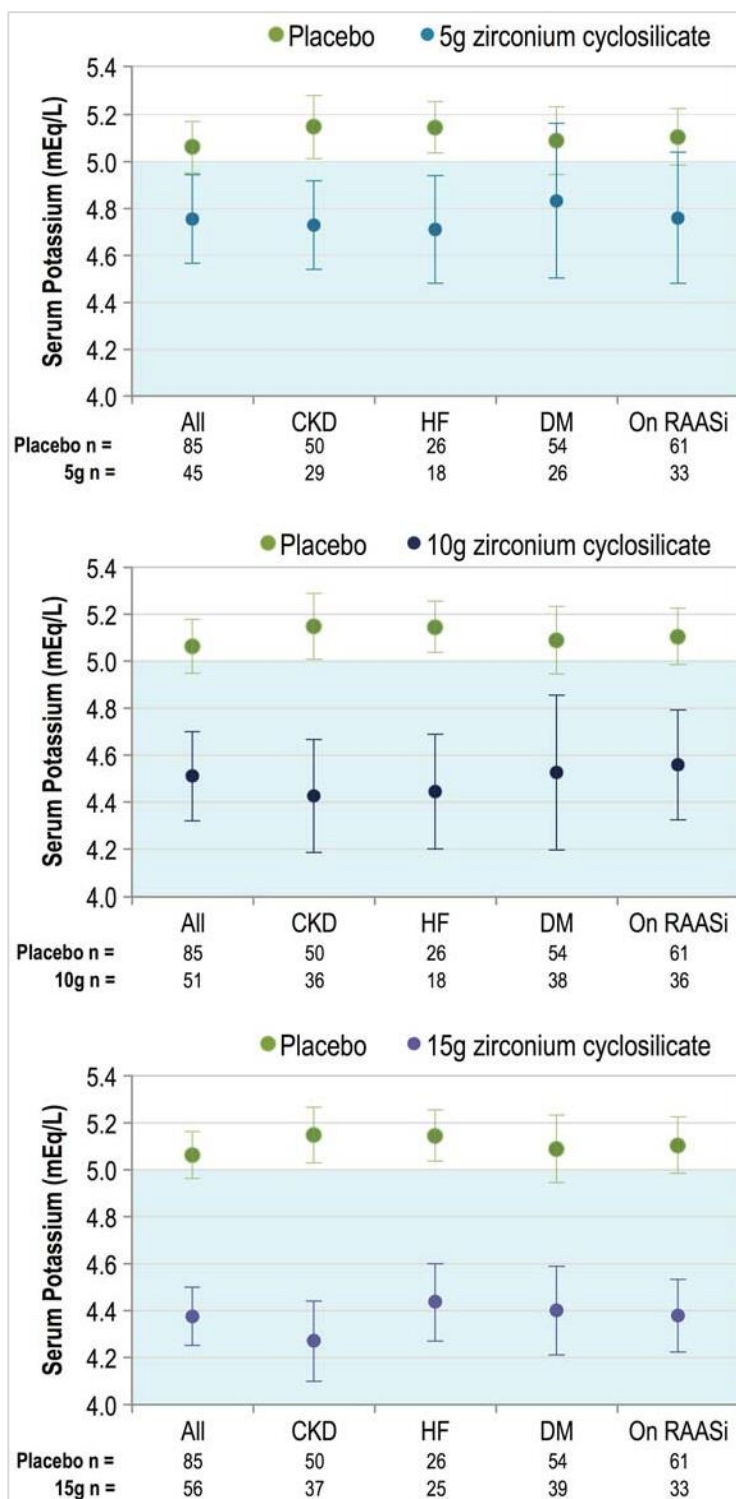
Fonte: Reproduzido de Kosiborod et al. (31). (A) Média dos níveis de K+ sérico em pacientes tratados com 10 g de CZS 3 vezes ao dia por 48 horas. (B) Média dos níveis séricos de K+ às 0 e 48 horas por tipo de comorbidade e uso de iSRAA. Barras de erro indicam intervalos de confiança de 95%; a região sombreada representa a faixa normal de potássio.

Na fase randomizada, o nível de K+ sérico médio entre os dias 8 e 29 foi significativamente reduzido em todos os grupos CZS em comparação com o placebo, com níveis mais baixos alcançados com doses mais altas, sendo de 4,8 mEq/l (IC 95%, 4,6 a 4,9), 4,5 mEq/l (IC95%, 4,4 a 4,6), e 4,4 mEq/l (IC 95%, 4,3 a 4,5) para as doses de 5 g, 10 g e 15 g, respectivamente, e 5,1 mEq/l (IC95%, 5,0 a 5,2) para o placebo ( $p < 0,001$ , o que correspondeu a diferenças de -0,3 mEq/l (IC95% 0,3 a -0,3), -0,6 mEq/l (IC95% -0,5 a -0,6) e -0,7 mEq/l (IC95% -0,7 a -0,7) para os grupos 5 g, 10 g e 15 g, respectivamente, em comparação com o placebo (Figura 12). Esse efeito foi consistente ao longo da fase randomizada para todos os subgrupos analisados, incluindo pacientes com DRC (Figura 13).

Figura 12 - Níveis de K+ sérico durante a fase randomizada (Dias 8-29) no estudo HARMONIZE.



Fonte: Reproduzido de Kosiborod et al. (31). (A) Desfecho primário: K+ sérico médio na fase randomizada (dia 8 a 29). (B) Níveis séricos de K+ ao longo da fase randomizada.

**Figura 13** - Níveis de K<sup>+</sup> sérico médio durante a fase randomizada (dias 8-29) no estudo HARMONIZE.

Fonte: Reproduzido de Kosiborod et al. (31).

**CONFIDENCIAL**

A proporção de pacientes com níveis normais de K<sup>+</sup> no final da fase randomizada foi significativamente maior para todos os três grupos CZS em comparação com o placebo, sendo mais acentuada com doses mais altas (71%, 76% e 85% para os grupos de 5 g, 10 g e 15 g, respectivamente, em comparação com 48% no grupo do placebo). A Tabela 4 apresenta os resultados dos desfechos avaliados durante a fase randomizada do estudo.

**Tabela 4** – Principais desfechos da fase randomizada do estudo HARMONIZE.

| Desfechos                                                        | Placebo<br>(N= 82)     | CZS                      |                          |                          |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                  |                        | 5 g<br>(N = 45)          | 10 g<br>(N =50)          | 15 g<br>(N =54)          |
| <b>Desfecho primário</b>                                         |                        |                          |                          |                          |
| K+ sérico médio mEq/l, média (IC95%)                             | 5,1<br>(5,0 a 5,2)     | 4,8<br>(4,6 a 4,9)       | 4,5<br>(4,4 a 4,6)       | 4,4<br>(4,3 a 4,5)       |
| <b>Desfechos secundários</b>                                     |                        |                          |                          |                          |
| Proporção de pacientes normocalêmicos                            |                        |                          |                          |                          |
| Dia 15                                                           | 35/80<br>(43,8)        | 31/44<br>(70,5)          | 40/47<br>(85,1)          | 43/52<br>(82,7)          |
| Dia 29                                                           | 39/82<br>(47,6)        | 32/45<br>(71,1)          | 38/50<br>(76,0)          | 45/54<br>(85,2)          |
| Mudança no K+ em relação ao baseline da fase aberta (mEq/l)      |                        |                          |                          |                          |
| Dia 15, nº pacientes                                             | 80                     | 44                       | 47                       | 52                       |
| Média (IC95%), (mEq/l)                                           | -0,5<br>(-0,6 a -0,3)  | -0,8<br>(-0,9 a -0,6)    | -1,1<br>(-1,3 a -0,9)    | -1,2<br>(-1,4 a -1,0)    |
| % (IC95%)                                                        | -8,3<br>(-10,7 a -5,9) | -13,7<br>(-16,3 a -11,2) | -19,3<br>(-22,5 a -16,1) | -21,2<br>(-24,1 a -18,2) |
| Dia 29, nº pacientes                                             | 82                     | 45                       | 50                       | 54                       |
| Média (IC95%), (mEq/l)                                           | -0,4<br>(-0,6 a -0,3)  | -0,8<br>(-0,9 a -0,6)    | -1,1<br>(-1,3 a -0,9)    | -1,2<br>(-1,4 a -1,0)    |
| % (IC95%)                                                        | -7,7<br>(-9,6 a -5,7)  | -13,9<br>(-16,7 a -11,0) | -19,3<br>(-23,3 a -15,3) | -21,1<br>(-24,1 a -18,0) |
| Mudança no K+ em relação ao baseline da fase randomizada (mEq/l) |                        |                          |                          |                          |
| Dia 15, nº pacientes                                             | 80                     | 44                       | 47                       | 52                       |
| Média (IC95%), (mEq/l)                                           | 0,5<br>(0,4 a 0,7)     | 0,3<br>(0,1 a 0,4)       | 0,1<br>(-0,1 a 0,3)      | -0,1<br>(-0,3 a 0,1)     |
| % (IC95%)                                                        | 12,5<br>(9,0 a 16,0)   | 6,0<br>(2,3 a 9,7)       | 2,9<br>(-0,8 a 6,7)      | -1,9<br>(-5,3 a 1,5)     |
| Dia 29, nº pacientes                                             | 82                     | 45                       | 50                       | 54                       |
| Média (IC95%), (mEq/l)                                           | 0,6<br>(0,4 a 0,7)     | 0,3<br>(0,1 a 0,5)       | 0,1<br>(-0,1 a 0,3)      | -0,1<br>(-0,3 a 0,1)     |
| % (IC95%)                                                        | 13,0<br>(10,1 a 15,9)  | 6,1<br>(1,8 a 10,5)      | 3,0<br>(-2,0 a 8,1)      | -1,4<br>(-5,2 a 2,3)     |

|                                                                           |                 |                 |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Proporção de pacientes com $K^+ < 5,1$ mEq/l,<br>dias 8 a 29, N/total (%) | 38/82<br>(46,3) | 36/45<br>(80,0) | 45/50<br>(90,0) | 51/54<br>(94,4) |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|

Fonte: Adaptado de Kosiborod et al. (31)

Os eventos adversos mais comuns são apresentados na Tabela 5. Em sua maioria, foram considerados não graves. Dentre aqueles graves, nenhum foi considerado como relacionados ao tratamento. Ocorreu uma morte (grupo CZS 10 g), de um paciente com DRC em estágio 5 não relacionada ao tratamento. Todos os casos de hipocalcemia foram leves (3,0-3,4 mEq/l) e se resolveram após a redução da dose. Não foram observadas mudanças clinicamente significativas nos sinais vitais ou em outros eletrólitos (incluindo sódio, cálcio e magnésio), pressão arterial, frequência cardíaca ou peso corporal em nenhum dos grupos. Não foi observado aumento dose-dependente na excreção urinária de sódio ou arritmias clinicamente significativas.

**Tabela 5** – Eventos adversos no estudo HARMONIZE.

| Eventos adversos               | Fase aberta<br>(CZS 10 g) | Fase randomizada   |                 |                 |                 |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                |                           | Placebo<br>(N= 85) | CZS             |                 |                 |
|                                |                           |                    | 5 g<br>(N = 45) | 10 g<br>(N =51) | 15 g<br>(N =56) |
| Qualquer evento                | 20 (7,8)                  | 27 (31,8)          | 24 (53,3)       | 15 (29,4)       | 25 (44,6)       |
| Anemia                         | 0                         | 0                  | 0               | 0               | 3 (5,4)         |
| Constipação                    | 2 (0,8)                   | 6 (7,1)            | 0               | 1 (2,0)         | 1 (1,8)         |
| Edema                          | 0                         | 2 (2,4)            | 1 (2,2)         | 3 (5,9)         | 8 (14,3)        |
| Hipocalcemia (todos)           | 0                         | 0                  | 0               | 5 (9,8)         | 6 (10,7)        |
| Hipocalcemia (evento adverso)  | 0                         | 0                  | 0               | 0               | 1 (1,8)         |
| Nasofaringite                  | 0                         | 1 (1,2)            | 0               | 0               | 3 (5,4)         |
| Infecção respiratória superior | 1 (0,4)                   | 1 (1,2)            | 3 (6,7)         | 1 (2,0)         | 1 (1,8)         |
| <b>Eventos adversos graves</b> |                           |                    |                 |                 |                 |
| Qualquer evento                | 0                         | 0                  | 5 (11,1)        | 2 (3,9)         | 3 (5,4)         |
| Insuficiência cardíaca         | 0                         | 0                  | 1 (2,2)         | 0               | 0               |
| Infarto do miocárdio           | 0                         | 0                  | 0               | 1 (2,0)         | 0               |
| Obstrução intestinal           | 0                         | 0                  | 1 (2,2)         | 0               | 0               |
| Edema generalizado             | 0                         | 0                  | 0               | 0               | 1 (1,8)         |
| Hepatotoxicidade               | 0                         | 0                  | 1 (2,2)         | 0               | 0               |
| Celulite                       | 0                         | 0                  | 0               | 1 (2,0)         | 0               |
| Pneumonia                      | 0                         | 0                  | 1 (2,2)         | 0               | 1 (1,8)         |
| Distúrbios psiquiátricos       | 0                         | 0                  | 0               | 0               | 0               |
| Confusão mental                | 0                         | 0                  | 1 (2,2)         | 0               | 0               |
| Dispneia                       | 0                         | 0                  | 0               | 0               | 1 (1,8)         |

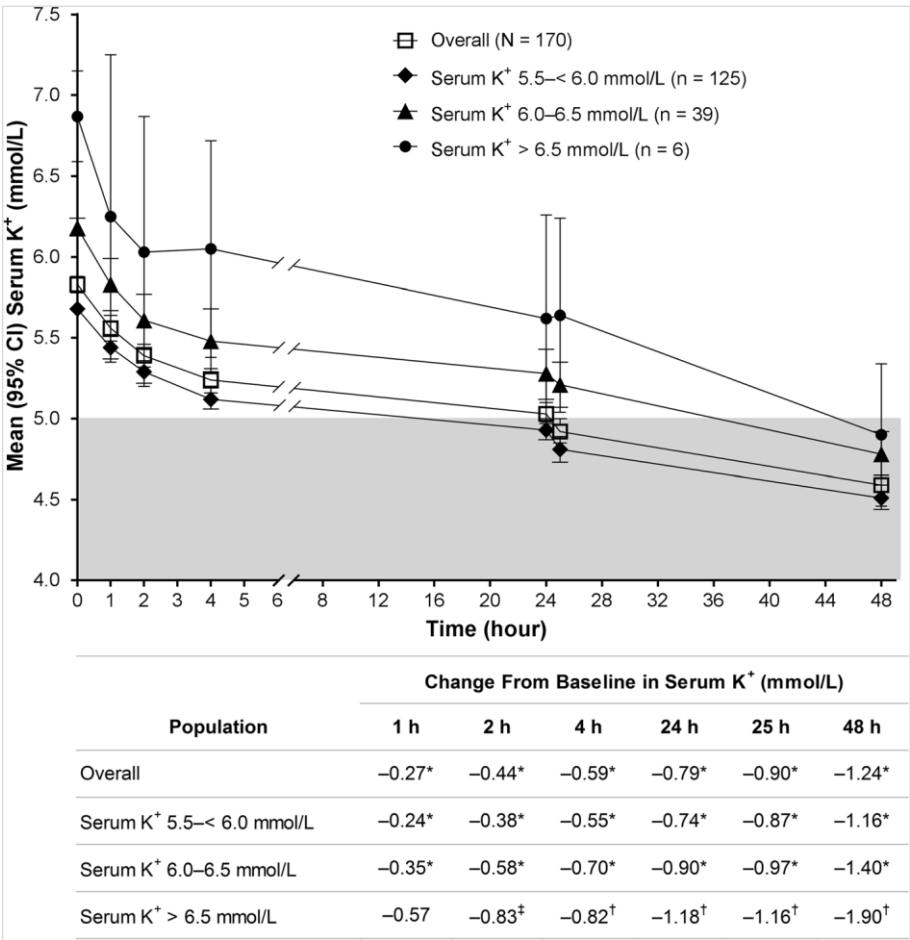
Fonte: Adaptado de Kosiborod et al. (31). CZS, ciclossilicato de zircônio sódico.

Amin et al. (2019) (47)

O estudo de Amin et al. é uma análise post hoc que agregou dados de dois ensaios clínicos de fase 3 que avaliaram a eficácia do CZS para o tratamento da HK, sendo estes o estudo de Packham et al., 2015 (zs-003) (46) e o estudo de Kosiborod et al. 2014 (HARMONIZE) (31), ambos descritos anteriormente. A análise incluiu pacientes com nível sérico de K+ ≥ 5,5 mEq/l.

Foram incluídos um total de 401 pacientes com diferentes níveis de K+ basal. O tratamento com CZS 10 g três vezes ao dia por 48h resultou na redução nos níveis de K+ sérico em relação ao valor basal para todos os subgrupos analisados (Figura 14). Considerando-se a população total dos dois estudos, os níveis de K+ sérico diminuíram logo na primeira hora após a primeira dose de CZS 10 g (média de redução -0,27 [IC95% -0,34 a -0,21]; p < 0,001 em relação ao basal). Resultados semelhantes foram observados em todos os subgrupos analisados (p ≤ 0,001 para todas as comparações em relação ao basal) (Figura 14).

Figura 14 – Níveis de K+ até 48h no estudo de Amin et al.



Fonte: Reproduzido de Amin et al. (47)



A mediana do tempo para alcançar um nível de potássio sérico  $\leq 5,5$  mEq/l na população geral foi de 2,0 horas (IC95% 1,1 a 2,0). Embora os pacientes com níveis basais mais elevados de K<sup>+</sup> sérico ( $> 6,5$  mEq/l) tenham levado mais tempo para alcançar a normopotassemia, todos os pacientes, exceto um, alcançaram um nível de potássio sérico  $\leq 5,5$  mEq/l dentro de 48 horas (mediana do tempo 20,6 horas [IC95% 2,2 a 24,3]). Os autores concluíram que o CZS reduz os níveis de K<sup>+</sup> sérico em pacientes com níveis basais  $\geq 5,5$  mEq/l e que 10 g de CZS é capaz de reduzir os níveis de K<sup>+</sup> sérico já em 1 hora após a dose inicial. O tratamento com CZS 10 g três vezes ao dia resultou em uma redução contínua e sustentada nos níveis de potássio sérico por até 48 horas após a dose inicial em todos os subgrupos analisados. Além disso, o CZS demonstrou um perfil de segurança consistente com o observado em estudos anteriores.

Zannad et al., 2020 (HARMONIZE-Global, NCT02875834) (48)

O estudo HARMONIZE-Global foi uma ampliação do estudo de Kosiborod et al. (HARMONIZE) (31), incluindo uma população geograficamente e etnicamente diversa de pacientes com HK. O objetivo foi determinar a eficácia do CZS uma vez ao dia (5 ou 10 g) para a manutenção da normopotassemia ao longo de 28 dias após a normalização do K<sup>+</sup> durante uma fase inicial de 48 horas (fase de correção). A segurança e a tolerabilidade do CZS também foram avaliadas.

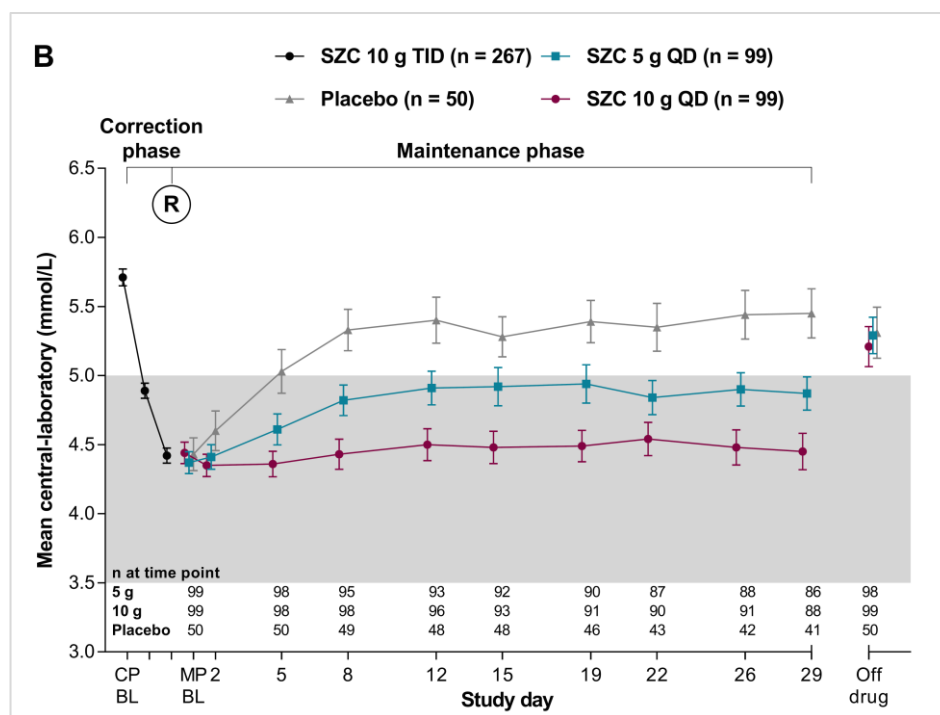
Este foi um estudo de fase 3, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duas fases, realizado em 45 locais no Japão, Rússia, Coreia do Sul e Taiwan. Foram incluídos pacientes com HK documentada (K<sup>+</sup>  $\geq 5,1$  mEq/l) e excluídos aqueles com pseudohiperpotassemia, diálise, expectativa de vida  $< 3$  meses, gravidez, arritmia cardíaca que requer tratamento imediato e cetoacidose diabética. Assim como no estudo HARMONIZE, os pacientes receberam 10 g de CZS três vezes ao dia por 48 horas durante a fase de correção (não cega). Os pacientes que atingiram normopotassemia (K<sup>+</sup> 3,5–5,0 mEq/l) na manhã do dia 3 da fase de correção se qualificaram para entrar na fase de tratamento duplo-cega de 28 dias e foram randomizados em uma proporção de 2:2:1 para receber CZS 5 g, CZS 10 g ou placebo uma vez ao dia. O desfecho primário de eficácia foi o nível sérico de K<sup>+</sup> médio durante os dias 8–29 do tratamento após a fase de correção.

Dos 267 pacientes tratados, 260 (97,4%) completaram a fase de correção (FC). Destes, 12 não foram randomizados para a fase de manutenção. Durante a manutenção, 214 de 248 pacientes (86,3%) completaram 29 dias de tratamento. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (64,0%) e de ascendência asiática (85,0%). Cerca de 78% apresentavam doença renal crônica, 64% ou diabetes e 18,7% tinham insuficiência cardíaca. Muitos pacientes estavam recebendo iSRAA (204/267 [76,4%]), dos quais 69 (33,8%)

estavam sendo tratados com <50% da dose alvo máxima recomendada de iSRAA.

Durante a fase de correção, a redução média do K<sup>+</sup> em relação ao nível basal foi de -0,81 mEq/l (IC95% -0,86 a -0,76) em 24 horas e -1,28 mEq/l (IC95% -1,34 a -1,22) em 48 horas. Em 24 horas, 63,3% (IC 95% 57,2% a 69,1%) dos pacientes apresentavam níveis normais de K<sup>+</sup> e em 48h, esse percentual chegou a 89,1% (IC 95% 84,8% a 92,6%) dos pacientes. Na fase de manutenção de 28 dias, os pacientes que receberam CZS 5 g e 10 g apresentaram níveis de K<sup>+</sup> significativamente menores em comparação ao placebo, com reduções de 9,6% e 17,7%, respectivamente. Após a redução inicial no K<sup>+</sup> durante a fase de correção, os pacientes nos grupos CZS mantiveram a normopotassemia enquanto aqueles do grupo placebo recuperaram os níveis pré-tratamento (Figura 15). Todos os pacientes recuperaram níveis de K<sup>+</sup> acima de 5,1 mEq/l alguns dias após a suspensão do tratamento (Figura 15).

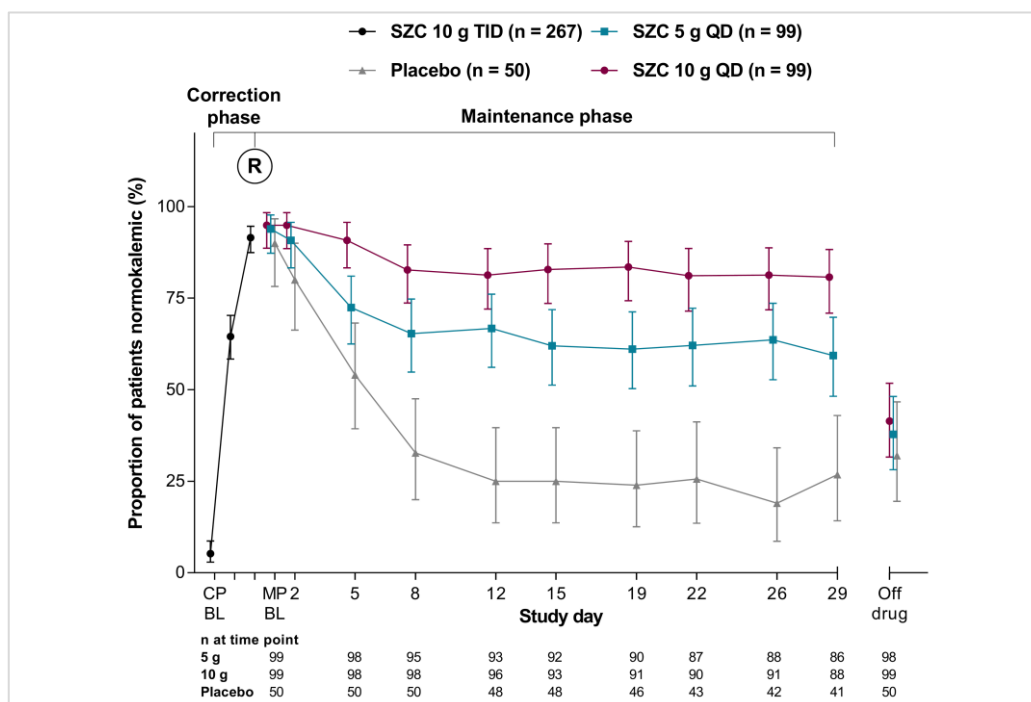
**Figura 15** - Nível sérico de K<sup>+</sup> médio ao longo do tempo de acordo com a dose de ciclossilicato de zircônio sódico no estudo HARMONIZE-Global.



Fonte: Reproduzido de Zannad et al. (48). SZC, ciclossilicato de zircônio sódico; TID, Três vezes ao dia; QD, uma vez ao dia

A proporção de pacientes que manteve a normopotassemia durante a fase de manutenção foi maior entre aqueles tratados com CZS 10 g (Figura 16). Pacientes tratados com CZS apresentaram chances de normopotassemia após a última dose 6 e 18 vezes maiores (5 g e 10 g, respectivamente) que a do grupo placebo. Em comparação com o placebo, ambas as doses de CZS aumentaram significativamente o número médio de dias em normopotassemia.

**CONFIDENCIAL**

**Figura 16** – Proporção de pacientes em normopotassemia durante a fase de manutenção do estudo HARMONIZE-Global.

Fonte: Reproduzido de Zannad et al. (48). SZC, ciclossilicato de zircônio sódico; TID, Três vezes ao dia; QD, uma vez ao dia

Durante a fase de manutenção, eventos adversos foram relatados por 28 (28,3%), 44 (44,4%) e 10 (20,0%) pacientes dos grupos CZS 5 g, CZS 10 g e placebo, respectivamente. A frequência de EAs graves e EAs que levaram à descontinuação foi baixa e semelhante entre os grupos. Não ocorreram mortes durante o estudo. Pacientes tratados com 10 g de CZS relataram maior incidência de edema (15,2%) e constipação (9,1%) comparativamente à dose de 5 g. Todos os eventos relacionados ao edema foram leves ou moderados, e nenhum paciente foi hospitalizado devido à insuficiência cardíaca.

### **Evidências adicionais sobre a eficácia**

Roger et al. 2019 (HARMONIZE-OLE, NCT021070920) (49)

A publicação de Roger et al. (49) relata os resultados de uma extensão de braço único não cega (OLE, do inglês, *single-arm open-label extension*) do estudo HARMONIZE em que os pacientes da fase randomizada foram acompanhados por até 11 meses. Os pacientes eram elegíveis para extensão se (1) concluíssem o HARMONIZE e apresentassem K<sup>+</sup> sérico entre 3,5 e 6,2 mEq/l, ou (2) interrompessem o HARMONIZE devido à hipo ou HK e alcançassem K<sup>+</sup> sérico médio entre 3,5 e 6,2 mEq/l no dia 1 do OLE.

No dia 1 do OLE, os pacientes com K<sup>+</sup> > 5,5 mEq/l entraram na fase de correção da extensão, quando

receberam 10 g de CZS três vezes ao dia por 24 horas (3 doses) ou 48 horas (6 doses). Os pacientes com K<sup>+</sup> sérico entre 3,5 e 5,5 mEq/l entraram imediatamente na fase de manutenção da extensão, mantendo 10 g de CZS uma vez ao dia. Se necessário, a dose de CZS poderia ser ajustada em incrementos de 5 g a fim de manter o K<sup>+</sup> sérico entre 3,5 e 5,0 mEq/l (mínimo de 5 g a cada dois dias; máximo de 15 g). Os desfechos primário e secundário de eficácia foram a proporção de pacientes que alcançaram médias de K<sup>+</sup> sérico iguais a 5,1 e 5,5 mEq/l, respectivamente, durante os dias 8 a 337 do estudo.

Um total de 215 pacientes foram elegíveis ao OLE, incluindo 208 pacientes que completaram a fase de manutenção do HARMONIZE e 7 dos 20 pacientes que foram excluídos do HARMONIZE devido à hipocalcemia (n = 6) ou HK (n = 14). Destes 215 pacientes, 123 participaram da OLE, dos quais 48 provenientes do grupo placebo do HARMONIZE, 21 do grupo CZS 5 g, 21 do grupo CZS 10 g e 33 do grupo 15 g. Do total de pacientes que participaram da OLE, dois precisaram passar pela fase de correção em que tomavam 10 g de CZS três vezes ao dia. Para estes dois pacientes, a normopotassemia foi alcançada em 1 dia quando passaram, então, para a fase de manutenção do OLE.

A maioria dos pacientes era do sexo masculino, de etnia branca, com doença renal crônica e diabetes e faziam uso de iSRAA (Tabela 6). Um total de 79 pacientes (64,2%) concluiu a OLE de 11 meses, enquanto os demais interromperam o acompanhamento antes do final do estudo.

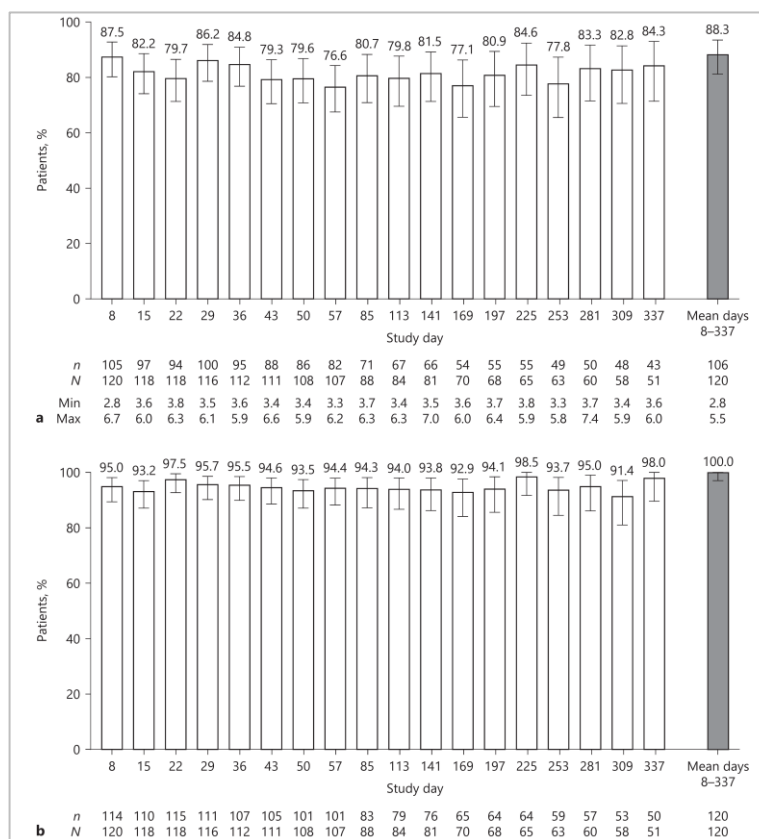
**Tabela 6** – Principais características demográficas e clínicas dos participantes no estudo HARMONIZE-OLE.

| Parâmetro                           | Fase de correção<br>(N = 121) | Fase de extensão<br>(N = 121) |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Idade, anos, Média (DP)             | 63,7 (12,3)                   | 63,7 (12,3)                   |
| Homem, n (%)                        | 70 (57,9)                     | 70 (57,9)                     |
| Raça, n (%)                         | 107 (88,4)                    | 107 (88,4)                    |
| Branco                              |                               |                               |
| Preto                               | 11 (9,1)                      | 11 (9,1)                      |
| Asiático                            | 2 (1,7)                       | 2 (1,7)                       |
| Outro                               | 1 (0,8)                       | 1 (0,8)                       |
| Etnia, n (%)                        | 48 (39,7)                     | 48 (39,7)                     |
| Hispanico                           |                               |                               |
| Não-Hispanico                       | 73 (60,3)                     | 73 (60,3)                     |
| Região geográfica, n (%)            | 94 (77,7)                     | 94 (77,7)                     |
| Estados Unidos                      |                               |                               |
| Australia                           | 11 (9,1)                      | 11 (9,1)                      |
| África do Sul                       | 16 (13,2)                     | 16 (13,2)                     |
| Peso, kg, média (DP)                | 88,7 (22,0)                   | 89,0 (22,1)                   |
| K <sup>+</sup> sérico, mEq/l, n (%) |                               |                               |
| <5,5                                | 54 (44,6)                     | 108 (89,3)                    |
| 5,5 a <6,0                          | 53 (43,8)                     | 11 (9,1)                      |
| ≥6,0                                | 14 (11,6)                     | 2 (1,7)                       |
| <5,5                                | 67 (55,4)                     | 118 (97,5)                    |
| 5,5 a <6,0                          | 50 (41,3)                     | 3 (2,5)                       |

|                                              |             |             |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|
| ≥6,0                                         | 4 (3,3)     | 0 (0,0)     |
| TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , média (DP) | 46,2 (31,8) | 47,0 (32,6) |
| <15                                          | 18 (14,9)   | 14 (11,6)   |
| 15 a <30                                     | 25 (20,7)   | 25 (20,7)   |
| 30 a <45                                     | 25 (20,7)   | 32 (26,4)   |
| 45 a <60                                     | 22 (18,2)   | 18 (14,9)   |
| ≥60                                          | 31 (25,6)   | 32 (26,4)   |
| Doença renal crônica                         | 74 (61,2)   | 78 (64,5)   |
| Insuficiência cardíaca                       | 15 (12,4)   | 16 (13,2)   |
| Diabetes mellitus                            | 80 (66,1)   | 81 (66,9)   |
| Uso de medicamentos, <i>n</i> (%)            | 82 (67,8)   | 83 (68,6)   |
| IECA                                         | 58 (47,9)   | 58 (47,9)   |
| BRA                                          | 27 (22,3)   | 29 (24,0)   |
| ARM                                          | 5 (4,1)     | 6 (5,0)     |
| Uso de diuréticos                            | 47 (38,8)   | 51 (42,1)   |
| Bloqueadores de canais de cálcio             | 43 (35,5)   | 49 (40,5)   |
| Bicarbonato de sódio                         | 10 (8,3)    | 10 (8,3)    |

Fonte: Adaptado de Roger et al. (49). DP, desvio padrão; TFG, taxa de filtração glomerular; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA, bloqueador do receptor de angiotensina; ARM, antagonista do receptor mineralocorticoide.

A concentração plasmática de K<sup>+</sup> no início da fase de manutenção da OLE foi de 4,8± mmol/l. A média de K<sup>+</sup> sérico ≤5,1 mmol/L foi alcançada e mantida por 76,6% a 87,5% dos pacientes no período de estudo (Figura 17A) enquanto 91,4 a 98,5% dos pacientes apresentaram potássio sérico ≤5,5 mmol/L (Figura 17B). A proporção ajustada de pacientes que alcançaram uma K<sup>+</sup> sérico médio ≤5,1 mmol/L (desfecho primário) foi de 92,8% (IC95% 84,7 a 96,8%). A prevalência de uso de iSRAA manteve-se estável ou aumentou para a maioria dos pacientes (90,3%) enquanto apenas poucos pacientes (3,6%) interromperam o uso de iSRAA.

**Figura 17** - Proporção de paciente de acordo com K+ sérico médio no estudo HARMONIZE-OLE.

Fonte: Reproduzido de Roger et al. (49). (a)  $\leq 5,1$  mmol/L e (b)  $\leq 5,5$  mmol/L na fase de manutenção. As barras de erro representam intervalos de confiança de 95%.

Um total de 82 (66,7%) pacientes relataram eventos adversos (EA). Dentre os distúrbios gastrointestinais, os mais frequentes foram a constipação (5,7%) e náuseas, vômitos e diarreia (3,3% cada). EAs relatados por  $\geq 5\%$  dos pacientes incluíram hipertensão (12,2%), infecção do trato urinário (8,9%) e edema periférico (8,1%). Em 15 pacientes com hipertensão, a gravidade foi considerada leve ( $n = 7$ ; 46,7%) ou moderada ( $n = 8$ ; 53,3%); apenas um caso foi considerado relacionado ao CZS. Nenhum paciente interrompeu o uso de CZS devido à hipertensão. EAs graves ocorreram em 24 pacientes (19,5%), sendo os mais comuns a doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca congestiva, pneumonia e infecção do trato urinário ( $n = 2$  cada), porém nenhum deles foi considerado relacionado a CZS. Seis pacientes (4,9%) interromperam o CZS devido a EA grave, incluindo insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio, hiperpotassemia, doença pulmonar obstrutiva crônica, infecção localizada e infecção do pé diabético. Dentre os EAs considerados possivelmente relacionados ao CZS, citam-se o prolongamento do intervalo QT ( $n = 2$ ; nenhum dos pacientes tinha hipocalcemia) e hipersensibilidade ao medicamento ( $n = 1$ ). Nenhuma morte ocorreu.

Os resultados do OLE confirmam aqueles já obtidos com o estudo HARMONIZE (32) que demonstrou a rápida normalização dos níveis de K<sup>+</sup> na maioria dos pacientes após a administração de CZS 10 g três vezes ao dia por 48 horas e mostrou que os benefícios do tratamento de manutenção perduram a longo prazo e possibilitam a manutenção da terapia com iSRAA.

Spinowitz *et al.* 2019 (ZS-005, NCT02163499) (50).

Este é um estudo prospectivo, internacional, de braço único, não cego, fase 3, que teve por objetivo avaliar a eficácia do CZS na correção da HK durante um período de 24 a 72h e a manutenção da normopotassemia por 12 meses. Foram incluídos pacientes ambulatoriais com HK (K<sup>+</sup> >5,1 mEq/l) com idade ≥ 18 anos. Na fase inicial de correção de 24 a 72 horas, os participantes receberam CZS 10 g três vezes ao dia. Aqueles que alcançaram normopotassemia (K<sup>+</sup> = 3,5 a 5,0 mEq/l) foram elegíveis à fase subsequente de manutenção de 12 meses em que recebiam terapia oral com CZS iniciada com 5 g uma vez ao dia e titulada em incrementos ou decrementos de 5 g, com máximo de 15 g uma vez ao dia e mínimo de 5 g a cada dois dias a fim de manter K<sup>+</sup> sérico entre 3,5 e 5,0 mEq/l.

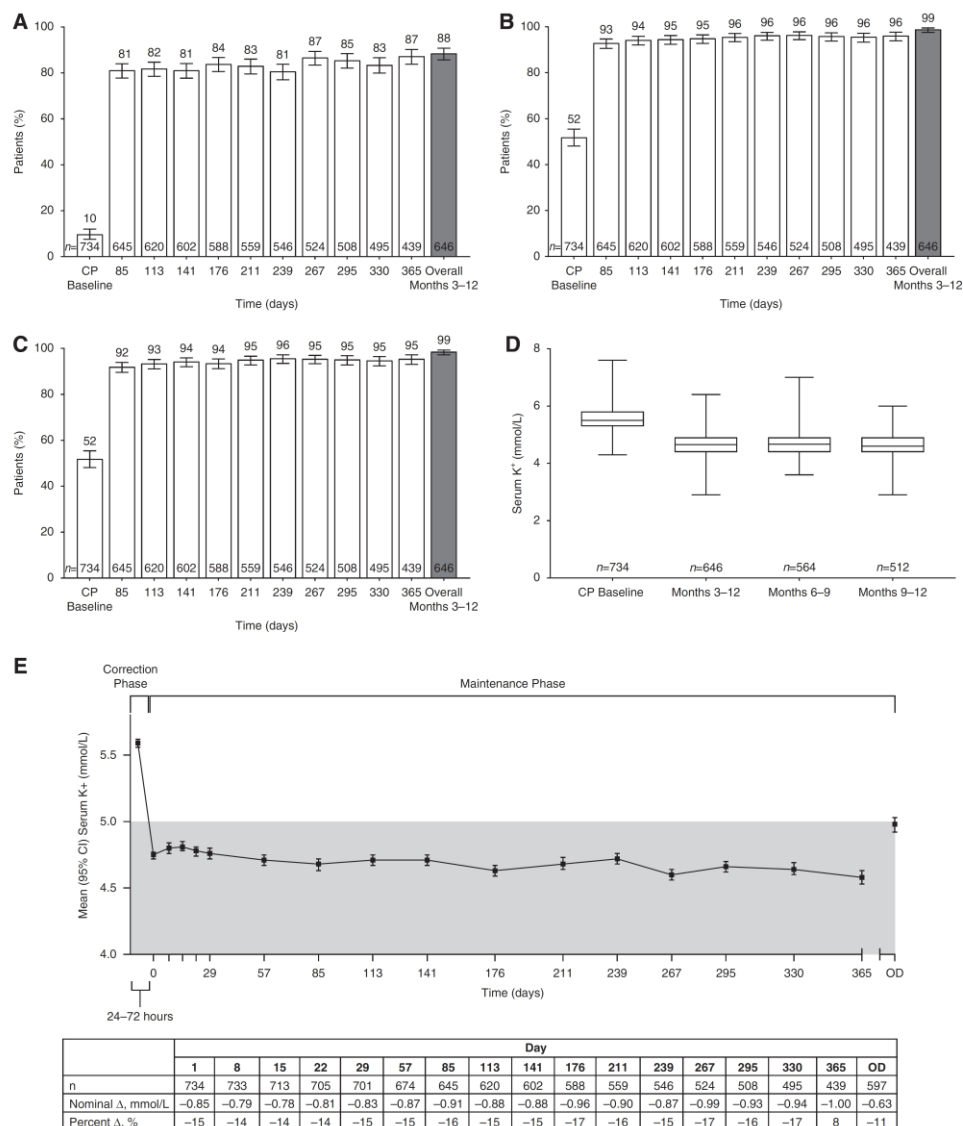
Um total de 751 pacientes participaram da fase de correção e 746 ingressaram na fase de manutenção. A maioria dos participantes apresentava múltiplas comorbidades e fazia terapia com iSRAA (Tabela 7). Nas primeiras 24 horas da fase de correção, 613 (82%) atingiram K<sup>+</sup> entre 3,5 e 5,0 mEq/l, 104 (14%) participantes necessitaram de 48 horas de tratamento, e 28 (4%) de 72 horas de tratamento para atingir a normopotassemia. Ao final da fase de correção, 99,9% (IC95%, 99,3% a 100,0%) dos participantes apresentavam níveis normais de K<sup>+</sup>. O nível sérico de K<sup>+</sup> médio da fase de manutenção foi de 4,8 mEq/l (IC95% 4,7 a 4,8), uma redução média de 0,9 mEq/l (215%) em relação ao início da fase de correção. Valores médios de K<sup>+</sup> sérico ≤ 5,1, ≤ 5,5 e entre 3,0 e 5,5 mEq/l foram alcançados por 88%, 99% e 99% dos participantes, respectivamente, ao longo dos meses 3 a 12 (Figura 18). Dos 483 participantes que receberam iSRAAs no início da fase de correção, 74% mantiveram suas doses. Cerca de 13% tiveram sua dose aumentada, 14% diminuída e 11% descontinuaram os iSRAA. Após a descontinuação do CZS (7 dias após a interrupção do tratamento), o nível sérico de K<sup>+</sup> médio aumentou de 4,6 mEq/l (IC95%, 4,53 a 4,63) para 5,0 mEq/l (IC95%, 4,9 a 5,0) no dia 365. O perfil de segurança foi similar ao observado nos demais ensaios clínicos.

**Tabela 7** – Principais características demográficas e clínicas dos participantes do estudo de Spinowitz et al.

| Características                                | População (N = 746) |
|------------------------------------------------|---------------------|
| Idade, anos, média (DP)                        | 64 (13)             |
| Homens, n (%)                                  | 446 (60)            |
| Raça, n (%)                                    |                     |
| Branco                                         | 620 (83)            |
| Preto                                          | 88 (12)             |
| Asiático                                       | 25 (3)              |
| Outro                                          | 13 (5)              |
| Peso, kg, média (DP)                           | 86 (22)             |
| K <sup>+</sup> sérico, mg/dL, média (mín, máx) | 4,8 (3,3–6,6)       |
| K <sup>+</sup> sérico, mEq/l, N (%)            |                     |
| < 3.5                                          | 1 (0.1)             |
| 3.5 a < 5.0                                    | 582 (78)            |
| 5.1 a < 5.5                                    | 146 (20)            |
| 5.5 a < 6.0                                    | 16 (2)              |
| > 6.0                                          | 1 (0.1)             |
| TFG, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , N (%)        |                     |
| < 15                                           | 43 (6)              |
| 15 a < 30                                      | 243 (33)            |
| 30 a < 45                                      | 173 (23)            |
| 45 a 60                                        | 90 (12)             |
| > 60                                           | 188 (25)            |
| Não reportado                                  | 9 (1)               |
| Doença renal crônica                           | 483 (65)            |
| Insuficiência cardíaca                         | 111 (15)            |
| Diabetes mellitus                              | 474 (64)            |
| Uso de iSRAA                                   | 483 (65)            |

Fonte: Adaptado de Spinowitz et al. (50). DP, desvio padrão; TFG, taxa de filtração glomerular; iSRAA, inibidor do sistema renina angiotensina.



**Figura 18** - Proporção de participantes com valores médios de K<sup>+</sup> no estudo de Spinowitz et al.

Fonte: Adaptado de Spinowitz et al. (50). (A)  $\leq 5,1$ , (B)  $\leq 5,5$  e (C)  $3,5-5,5$  mEq/l durante a fase de manutenção; (D) Box plot dos níveis séricos de K<sup>+</sup> na fase de manutenção; e (E) K<sup>+</sup> sérico médio ao longo do tempo de seguimento.

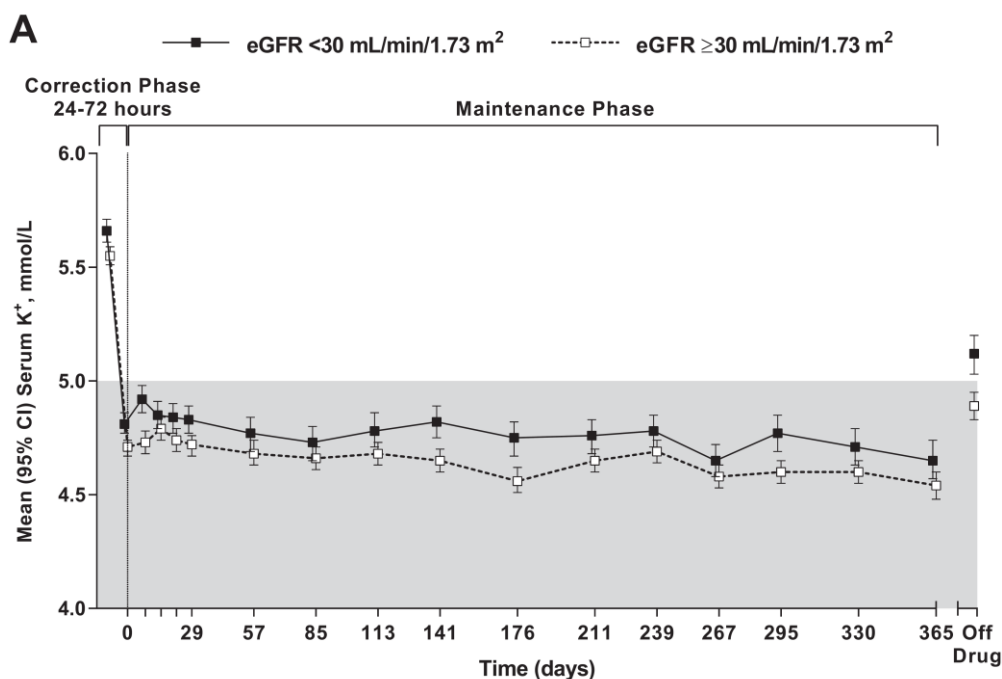
*Roger et al. 2021* (51)

A publicação de Roger et al. (51) apresenta os resultados de uma análise post hoc do estudo de Spinowitz et al. 2019 (ZS-005) (50) descrito anteriormente. O objetivo das análises foi comparar a eficácia e segurança de longo prazo do CZS para tratamento da HK em pacientes ambulatoriais com DRC de acordo com a TFG. Dos 751 pacientes que participaram da fase de correção do estudo de Spinowitz et al, 289 (39%) tinham TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 453 (60%)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre os pacientes com TFG  $<30$

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 46 (16%) estavam em estágio 5 da DRC (TFG <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 243 (84%) em estágio 4 da DRC. Comorbidades, incluindo insuficiência cardíaca, diabetes e hipertensão, foram mais frequentes entre os pacientes com TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Além disso, o uso de medicamentos concomitantes foi mais comum por pacientes com TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incluindo bloqueadores de canais de cálcio, iSRAA e diuréticos.

Durante a fase de correção, 82% dos pacientes com TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> alcançaram normopotassemia em até 24 horas após iniciarem 10 g de CZS três vezes ao dia e 100% alcançaram normopotassemia até 72 horas (Figura 19). Nos pacientes com TFG ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 82% e 95% alcançaram normopotassemia até 24 e 72 horas, respectivamente (Figura 19). Em ambos os grupos, o nível de K<sup>+</sup> diminuiu significativamente nas fases de correção e manutenção (Figura 19). Durante a fase de manutenção, as alterações médias em relação ao baseline da fase de correção foram -0,87 (IC95% -0,93 a -0,82) e -0,86 (IC95% -0,91 a -0,81) nos grupos com TFG < e ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. A proporção de pacientes com TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em normopotassemia no dia 365 foi 82%.

**Figura 19** - Níveis séricos de K<sup>+</sup> de acordo com a taxa de filtração glomerular no estudo de Roger et al.



Fonte: Roger et al (51). eGFR, taxa de filtração glomerular estimada

A maioria dos pacientes em ambos os subgrupos (81 e 82%) alcançou normopotassemia após receber apenas 30 g de CZS (administrado como três doses de 10 g) em 24 horas. Durante a fase de manutenção, a dose média diária de CZS foi 7,8 ± 2,6 g e 6,8 g ± 2,5 g para os subgrupos TFG <30 e ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente (p<0,001). Após a interrupção do tratamento com CZS, o K<sup>+</sup> sérico médio aumentou nos

subgrupos TFG <30 e ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de 4,7 para 5,1 mEq/l e de 4,5 para 4,9 mEq/l, respectivamente, mas permaneceu diminuída em relação ao baseline da fase de correção.

Agiro et al. 2024 (52)

O estudo de mundo real GALVANIZE apresentado recentemente no Congresso European Renal Association 2024 (ERA 2024) analisou o impacto da terapia com CZS sobre taxas de hospitalização e/ou visitas ao pronto-socorro relacionadas a episódios de HK, e por todas as causas em pacientes com histórico de hiperpotassemia. As análises envolveram 02 coortes: população iniciando tratamento de curto ≤30 dias) e longo prazo (>90 dias) com CZS. Foi um estudo observacional, retrospectivo (2019-2022) que aplicou um escore de propensão para balancear as características das duas coortes.

O estudo demonstrou que o uso CSZ a longo prazo foi associado a uma redução estatisticamente significativa ( $P<0.001$ ) de 43% (IC 95%: 48 – 67) e 35% (IC 95%: 58 – 72) de incidência de hospitalizações ou visitas ao pronto socorro relacionadas a HK e todas as causas, respectivamente.

Agiro et al. 2023 (53)

Estudo observacional retrospectivo (2019-2021) que utilizou uma base de dados de faturamento para comparar duas coortes de pacientes adultos com diagnóstico de hiperpotassemia, uma em uso de CZS e outra não. O objetivo foi avaliar o impacto do tratamento com CZS nos custos em saúde relacionados à hiperpotassemia (internações, consultas de emergência e consultas ambulatoriais) e por todas as causas. Todos os pacientes da coorte recebendo CZS tiveram pelo menos um pedido de prescrição de SZC na farmácia e tiveram um fornecimento maior que 3 meses durante o período de acompanhamento de 6 meses.

A maioria dos custos relacionados à HK foram decorrentes de internações, sendo 65,2% na coorte CZS e 76,9% na coorte não-CZS. A média de custos em saúde foi estatisticamente menor na coorte de CZS, representando uma redução de 49.5%. Esta, também apresentou uma redução dos custos médicos por todas as causas, no valor de 21%.

Assim, o estudo RECOGNIZE II demonstrou que em pacientes com hiperpotassemia o tratamento prolongado com SZC (por >3 meses durante um período de acompanhamento de 6 meses) foi associado a uma redução significativa nos custos em saúde relacionados à hiperpotassemia e por todas as causas em comparação com nenhum tratamento.

## 4.2 Análise da qualidade da evidência

Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, foi utilizada a ferramenta RoB2 da Cochrane (46). A avaliação da certeza do corpo da evidência foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE (54). Foram avaliados os desfechos primários e principais desfechos secundários dos estudos incluídos. Todos os ensaios clínicos selecionados (31,45,46,48) foram considerados como de baixo risco de viés para os desfechos avaliados (Figura 20). A certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE (Quadro 4) foi considerada alta para os desfechos avaliados.

**Figura 20** - Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2.

| Estudo                              | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Total |                                                |
|-------------------------------------|----|----|----|----|----|-------|------------------------------------------------|
| Ash et al (ZS-002)                  |    |    |    |    |    |       | Baixo risco                                    |
| Packham et al (ZS-003)              |    |    |    |    |    |       | Algumas preocupações                           |
| Kosiborod et al (ZS-004, HARMONIZE) |    |    |    |    |    |       | Alto risco                                     |
| Zannad et al (HARMONIZE-Global)     |    |    |    |    |    |       |                                                |
|                                     |    |    |    |    |    |       | D1 Randomização                                |
|                                     |    |    |    |    |    |       | D2 Desvios das intervenções pretendidas        |
|                                     |    |    |    |    |    |       | D3 Dados faltantes (todos os desfechos)        |
|                                     |    |    |    |    |    |       | D4 Mensuração do desfecho (todos os desfechos) |
|                                     |    |    |    |    |    |       | D5 Seleção de resultados reportados            |

Fonte: confecção própria

**Quadro 4 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.**

| Avaliação da certeza                                                                                        |                               |               |                |                    |            |                      | Impacto <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Certeza      | Importância |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| Nº dos estudos                                                                                              | Delineamento do estudo        | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |             |
| Declínio do nível K+ sérico em 48 h                                                                         |                               |               |                |                    |            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |             |
| 2 (45,46)                                                                                                   | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  |                      | Ash et al (45)<br>grupo CZS 10 g: -0,92±0,52 mEq/l<br>grupo placebo: -0,26±0,4 mEq/l<br>p=0,001<br><br>Packham et al (46)<br>grupo CZS 5 g: -0,54 mEq/l (IC95% -0,62 a -0,47)<br>grupo CZS 10 g: -0,73 mEq/l (IC95% -0,82 a -0,65)<br>grupo placebo: -0,25 mEq/l (IC95% -0,32 a -0,19)<br>p=0,001                                                                                                                  | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRÍTICO     |
| Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção em 48 h                       |                               |               |                |                    |            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |             |
| 1 (46)                                                                                                      | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  |                      | grupo CZS 5 g: -0,21%/h<br>grupo CZS 10 g: -0,30%/h<br>grupo placebo: -0,09%/h<br>(P<0.001)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | IMPORTANTE  |
| Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 12 dias) |                               |               |                |                    |            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |             |
| 1 (46)                                                                                                      | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  |                      | grupo CZS 5 g: +0,09%/hora<br>grupo placebo: +0,47%/hora<br>p=0,008<br><br>grupo CZS 10 g: +0,14%/hora<br>grupo placebo: +1,04%/hora<br>p<0,001                                                                                                                                                                                                                                                                    | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | IMPORTANTE  |
| Nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias)                                      |                               |               |                |                    |            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |             |
| 2 (31,48)                                                                                                   | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave  |                      | Kosiborod et al. (31)<br>grupo CZS 5 g: 4,8 mEq/l (IC95%CI, 4,6-4,9)<br>grupo CZS 10 g: 4,5 mEq/l (IC95%CI, 4,4-4,6)<br>grupo CZS 15 g: 4,4 mEq/l (IC95%CI, 4,3-4,5)<br>grupo placebo: 5,1 mEq/l (IC95%CI, 5,0-5,2)<br>p<0,001<br><br>Zannad et al. (48)<br>grupo ZS 5 g: 4,81 mEq/l (IC95% 4,69, 4,94)<br>grupo ZS 10 g: 4,38 mEq/l (IC95% 4,27, 4,50)<br>grupo placebo: 5,32 mEq/l (IC95% 5,16, 5,49)<br>p<0,001 | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | IMPORTANTE  |

| Avaliação da certeza                                                             |                               |                        |                |                    |            |                      | Nº de pacientes |                | Efeito                   |                                                 | Certeza   | Importância |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|----------------|--------------------------|-------------------------------------------------|-----------|-------------|
| Nº dos estudos                                                                   | Delineamento do estudo        | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | CZS             | Placebo        | Relativo (95% CI)        | Absoluto (95% CI)                               |           |             |
| Proporção de pacientes normocalêmicos no dia 29 da fase de manutenção (CZS 5 g)  |                               |                        |                |                    |            |                      |                 |                |                          |                                                 |           |             |
| 2 (31,48)                                                                        | ensaios clínicos randomizados | não grave              | não grave      | não grave          | não grave  |                      | 90/144 (62,5%)  | 50/132 (37,9%) | RR 1,83 (1,10 para 3,07) | 314 mais por 1,000 (de 38 mais para 784 mais)   | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |
| Proporção de pacientes normocalêmicos no dia 29 da fase de manutenção (CZS 10 g) |                               |                        |                |                    |            |                      |                 |                |                          |                                                 |           |             |
| 2 (31,48)                                                                        | ensaios clínicos randomizados | não grave              | não grave      | não grave          | não grave  |                      | 113/147 (76,9%) | 51/132 (38,6%) | RR 2,21 (1,03 para 4,73) | 467 mais por 1,000 (de 12 mais para 1,000 mais) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |
| Qualquer evento adverso em 29 dias (CZS 5 g)                                     |                               |                        |                |                    |            |                      |                 |                |                          |                                                 |           |             |
| 2 (31,48)                                                                        | ensaios clínicos randomizados | não grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave  |                      | 52/144 (36,1%)  | 37/135 (27,4%) | RR 1.56 (1,13 para 2,15) | 153 mais por 1.000 (de 36 mais para 315 mais)   | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |
| Qualquer evento adverso em 29 dias (CZS 10 g)                                    |                               |                        |                |                    |            |                      |                 |                |                          |                                                 |           |             |

| Avaliação da certeza                       |                               |               |                |                    |                        |                      | Nº de pacientes |                | Efeito                    |                                                 | Certeza   | Importância |
|--------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------|-----------|-------------|
| Nº dos estudos                             | Delineamento do estudo        | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão             | Outras considerações | CZS             | Placebo        | Relativo (95% CI)         | Absoluto (95% CI)                               |           |             |
| 2 (31,48)                                  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave              |                      | 59/150 (39,3%)  | 37/135 (27,4%) | RR 1,42 (0,60 para 3,37)  | 115 mais por 1.000 (de 110 menos para 650 mais) | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |
| Evento adverso grave em 29 dias (CZS 5 g)  |                               |               |                |                    |                        |                      |                 |                |                           |                                                 |           |             |
| 2 (31,48)                                  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave <sup>b</sup> |                      | 9/144 (6,3%)    | 1/135 (0,7%)   | RR 5,32 (0,54 para 52,44) | 32 mais por 1.000 (de 3 menos para 381 mais)    | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |
| Evento adverso grave em 29 dias (CZS 10 g) |                               |               |                |                    |                        |                      |                 |                |                           |                                                 |           |             |
| 2 (31,48)                                  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | não grave          | não grave <sup>b</sup> |                      | 5/150 (3,3%)    | 1/135 (0,7%)   | RR 2,77 (0,46 para 16,69) | 13 mais por 1.000 (de 4 menos para 116 mais)    | ⊕⊕⊕⊕ Alta | IMPORTANTE  |

Fonte: confecção própria

CZS, ciclossilicato de sódio; IC95%, intervalo de confiança de 95%; RR, risco relativo

<sup>a</sup>Apenas os resultados relativos às doses previstas em bula estão descritos.

<sup>b</sup>Não penalizado por imprecisão devido ao número de eventos reduzido.

### 4.3 Discussão sobre as evidências clínicas

O CZS foi altamente eficaz na redução do K<sup>+</sup> sérico em pacientes com HK demonstrando melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base. Os estudos apresentaram baixo risco de viés e a certeza da evidência foi considerada alta. O efeito do tratamento com CZS foi rápido, observando-se uma redução significativa e clinicamente relevante já nas primeiras horas após a sua administração, sendo que a maioria dos pacientes apresentam normopotassemia após 48 horas do uso. Além disso, os pacientes com níveis mais altos de K<sup>+</sup> apresentaram maiores reduções em seu nível sérico. Essa característica faz do CZS uma alternativa muito útil no manejo da HK, evitando a interrupção completa da terapia com iSRAA e contribuindo para redução de internações hospitalares, morbidade e mortalidade.

O tratamento com CZS se mostrou superior ao placebo para os desfechos secundários predefinidos como a proporção de pacientes normocalêmicos. Pacientes tratados com CZS mantiveram valores médios de K<sup>+</sup> sérico inferiores ao placebo durante a fase de manutenção e estudos de extensão demonstraram que esse efeito se mantém a longo prazo. Além disso, em todos os estudos, a suspensão do tratamento levou os níveis de K<sup>+</sup> sérico a valores próximos aos basais o que demonstra a necessidade de controle contínuo do K<sup>+</sup> sérico.

Não houve requisitos específicos em relação à etiologia subjacente da HK nos critérios de inclusão dos estudos, e diversas doenças e tratamentos concomitantes foram permitidos, pois se reconhece que muitos pacientes com HK sofrem de diferentes condições subjacentes. Além disso, não foram impostas restrições dietéticas ou quanto ao uso concomitante de iSRAA, de forma que a população avaliada nos estudos é provavelmente representativa de pacientes que receberiam o medicamento na prática clínica. Os

resultados foram consistentes em subgrupos pré-estabelecidos como a DRC. Cerca de 50% a 70% dos pacientes que participaram dos estudos apresentavam DRC e as análises de subgrupo demonstraram que a eficácia do medicamento se mantém nesta população, incluído pacientes com doença em estágio 4 (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Os três ensaios clínicos de fase 3 apresentados demonstraram que o CZS é eficaz em pacientes adultos com HK, tanto na fase aguda quanto na manutenção da normopotassemia durante 12 meses, sendo um tratamento bem tolerado. Não foi observado efeito na pressão arterial média dos pacientes, incluindo nos casos em que a pressão arterial foi relatada como um evento adverso. As taxas de edema foram baixas e comparáveis ao placebo e, embora o edema tenha sido relatado nos ensaios de longo prazo, ocorreu em pacientes com fatores de risco para edema. Além disso, foi observada baixa frequência de redução de dose ou suspensão do tratamento com ISRAA entre os pacientes que utilizavam estes medicamentos, o que corrobora o benefício do controle sérico de K<sup>+</sup> com o CZS na manutenção da terapia com ISRAA.

## 6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS E OUTROS ÓRGÃOS GOVERNAMENTAIS

Em 2019, a agência *The National Institute for Health and Care Excellence- NICE* do Reino Unido recomendou o uso do CZS para tratamento agudo da HK em pacientes adultos com risco de vida devido à hiperpotassemia. O CZS também foi recomendado para o tratamento de pacientes com HK persistente e DRC em estágios 3b a 5 (exceto pacientes em diálise) ou insuficiência cardíaca que apresentem nível sérico de K<sup>+</sup> superior a 6,0 mEq/l e que, devido à HK, estejam impedidos de receber doses ótimas de ISRAA (39).

Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium (SMC)* recomenda o uso do CZS desde 2020 para pacientes com nível de K<sup>+</sup> sérico superior a 6,0 mEq/l e DRC em estágios 3b a 5 ou insuficiência cardíaca que de outra forma precisariam reduzir a dose ou suspender o uso de ISRAA a fim de manter normopotassemia (55).

## 7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1 Análise de custo-efetividade

Nesta seção será apresentado o modelo de custo-utilidade elaborado para avaliar os custos e benefícios advindos da incorporação do medicamento CZS no SUS a ser apreciado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.

De acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde do tratamento da DRC, a avaliação da função renal, bem como a dosagem de K<sup>+</sup> sérico devem ser realizadas de maneira trimestral como parte do monitoramento destes pacientes. A dosagem do K<sup>+</sup> sérico justifica-se pelo fato de que a redução da TFG está

associada à redução da capacidade da excreção deste eletrólito, além do fato de que pacientes com DRC frequentemente fazem uso de iSRAA, que são medicamentos reconhecidos por retardar a progressão da DRC, porém, elevarem o risco da HK, principalmente quando a TFG é reduzida (22).

O presente modelo visa avaliar a custo-utilidade de CZS para a redução dos níveis de K<sup>+</sup> como estratégia para manutenção dos iSRAA e consequentemente redução da perda da função renal ou morte. É importante ressaltar que para simplificar e diminuir as incertezas no modelo, optou-se por não avaliar os desfechos de hospitalização e MACE associados com a descontinuação do uso de iSRAA, o que provavelmente está subestimando o efeito de CZS para ganhos de QALY e redução de custos com esses eventos. De igual forma, optou-se também por não avaliar os efeitos dos eventos agudos de hiperpotassemia.

A estrutura do modelo proposto visa representar a história natural da DRC em que ocorre uma perda gradual da função renal caracterizada pela redução da TFG e que, em estágios avançados da doença, culmina na necessidade de terapias renais substitutivas (TRS) como a diálise (HD) e o transplante renal (Tx). O modelo compara dois cenários. O cenário referência reflete o contexto atual em que pacientes com DRC e HK atendidos no SUS ficam impossibilitados de utilizar iSRAA por conta da HK e o cenário alternativo em que o CZS estaria disponível para esses pacientes e possibilitaria o tratamento com iSRAA, o que resultaria na lentificação da perda da função renal.

O modelo foi desenvolvido no Microsoft Excel. Os cálculos principais do modelo foram realizados no Visual Basic for Applications (VBA) e suas principais características e resultados são apresentados a seguir.

#### **7.1.1 Características do modelo**

##### **a) Perspectiva**

Seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (56), foi adotada a perspectiva do SUS como pagador de forma que apenas custos médicos diretos foram considerados.

##### **b) População**

A população alvo considerada no modelo são pacientes adultos com DRC estágio 4 (pré-diálise) com TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, com HK ( $\geq 6.0$  mmol/l) que precisam interromper o tratamento com iSRAA. A escolha desta subpopulação se justifica pelo fato de que os pacientes com menor TFG apresentam maior risco de desenvolver HK configurando-se como uma população em que os benefícios do uso do CZS seriam potencializados e por ser uma população que o uso de iSRAA poderia retardar a perda da função renal.



### **c) Intervenção e comparador**

As intervenções comparadas são terapia padrão em associação com ZS e iSRAA *versus* terapia padrão (sem CZS e sem iSRAA).

### **d) Horizonte temporal**

A fim de capturar adequadamente o impacto das intervenções nos custos e benefícios do tratamento adotou-se um horizonte temporal *lifetime*.

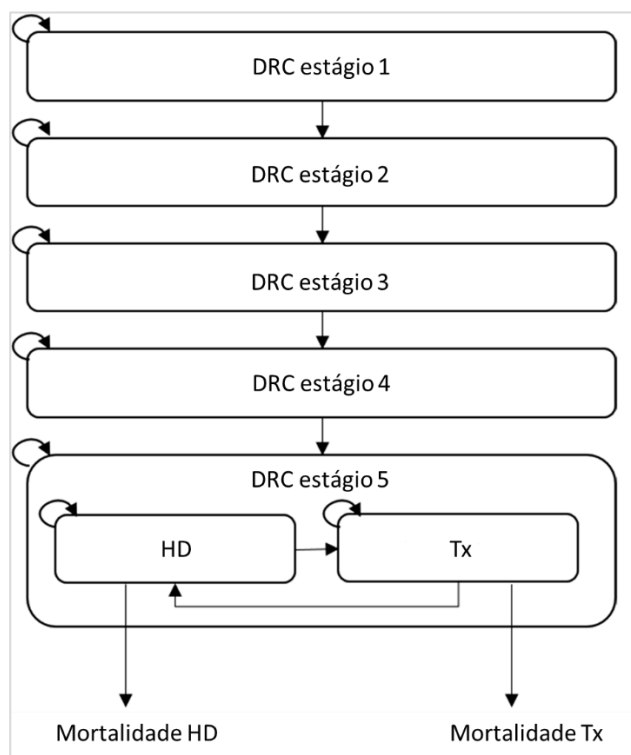
### **e) Taxa de desconto**

Seguindo as recomendações da Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (56) foi adotada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.

### **f) Estrutura do modelo**

Para a escolha da estrutura do modelo, foi realizada uma busca na literatura para identificar opções de modelagem econômica empregadas no cenário da DRC. A base de dados Medline via Pubmed foi consultada com a seguinte estratégia de busca: ((review[Title]) AND (model design[Title])) AND (kidney OR renal) AND (failure OR disease)).

Foi selecionada uma revisão sistemática sobre modelos econômicos em pacientes com DRC (57). Dentre os 13 modelos econômicos identificados na revisão, a maioria (77%) empregou cadeias de Markov e destes, 69% definiram estados de saúde de acordo com a TFG segundo a escala de NKF KDOQI (58). Nestes modelos, o paciente pode permanecer no mesmo estado de saúde ou experimentar a progressão da doença e migrar para os estados de saúde seguintes na medida em que a TFG se reduz (figura 21). A partir de qualquer estado de saúde o indivíduo pode morrer e a partir do momento em que o paciente atinge o estágio 5 da doença ele pode iniciar a HD ou se submeter a um transplante renal.

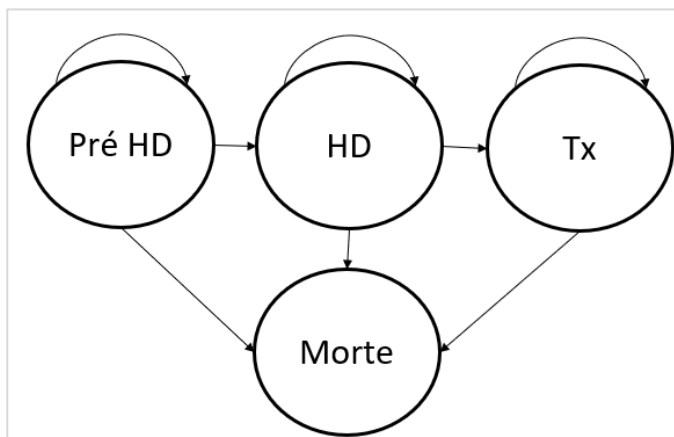
**Figura 21** - Exemplo de estrutura comum em modelos econômicos sobre doença renal crônica.

Fonte: Adaptado de Sugrue et al (57). DRC, Doença renal crônica; HD, diálise; Tx, transplante.

De acordo com esta revisão sistemática, a progressão entre os estados de saúde foi modelada com base na taxa de declínio anual na TFG em cinco (38%) modelos enquanto quatro (31%) usaram probabilidades de transição entre os estados e dois (15%) probabilidades de transição de acordo com a albuminúria. A maioria dos modelos (69%) avaliou a associação entre DRC e infarto do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC). Um estudo modelou o impacto do uso de iSRAA na redução da morte (RR 0,67; [IC95% 0,40 a 1,12] e em eventos cardiovasculares (RR 0,59 [IC95% 0,38 a 0,91] (59).

Para a presente análise econômica, optou-se por elaborar um modelo de Markov constituído por quatro estados de saúde conforme apresentado na figura 22. Tendo em vista que a população alvo definida para esta análise são pacientes com DRC estágio 4, todos iniciam o modelo no estado de saúde “pré HD”, caracterizado por uma TFG inicial de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A cada ciclo anual, o paciente sofre uma perda gradual da função renal, caracterizada pela redução da TFG. A taxa de redução da TFG ocorrerá de acordo com o tratamento recebido pelo paciente, ou seja, apenas terapia padrão (comparador) ou terapia padrão associada a CZS e iSRAA (intervenção). Os pacientes em pré HD que atingem uma TFG < 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> evoluem para HD. Os pacientes em HD podem permanecer em HD ou evoluírem para Tx. A partir de qualquer estado de saúde é possível evoluírem a óbito (figura 22).

**Figura 22** - Estrutura do modelo de Markov elaborado para a análise de custo-utilidade do Lokelma para o tratamento da HK em pacientes com doença renal crônica



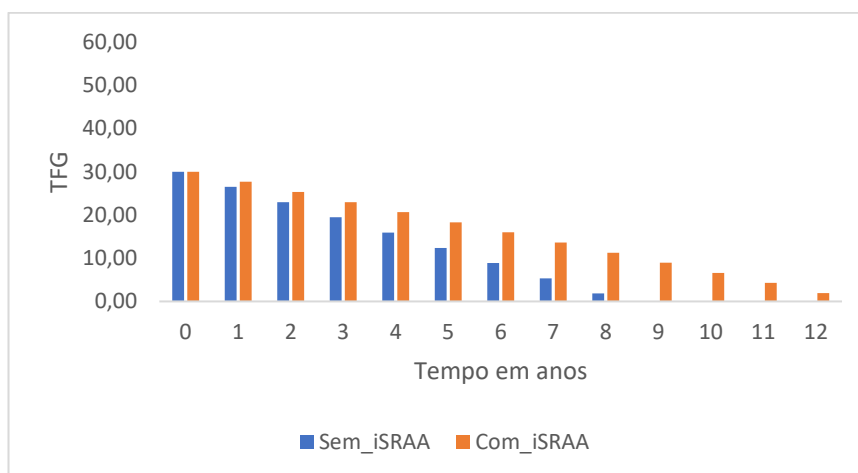
Fonte: Elaboração própria. HD, diálise; Tx, transplante renal.

### 7.1.2 Probabilidades de transição

#### a) Progressão entre os estágios da doença renal crônica

Como em outros modelos que avaliaram a história natural da DRC (57), a taxa de queda anual da TFG foi modelada de maneira linear (figura 23). Para pacientes não tratados com iSRAA e CZS assumiu-se uma redução absoluta anual da TFG de 3,52 ml/min/1,73m<sup>2</sup> enquanto em pacientes tratados com iSRAA e CZS essa redução absoluta foi definida como 2,34 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de acordo com dados da literatura (60). Assume-se que ao atingirem uma taxa inferior a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> os pacientes progridem para o estado de saúde “HD” (figura 22).

**Figura 23** - Redução anual linear na taxa de filtração glomerular em pacientes com e sem o tratamento com inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona.

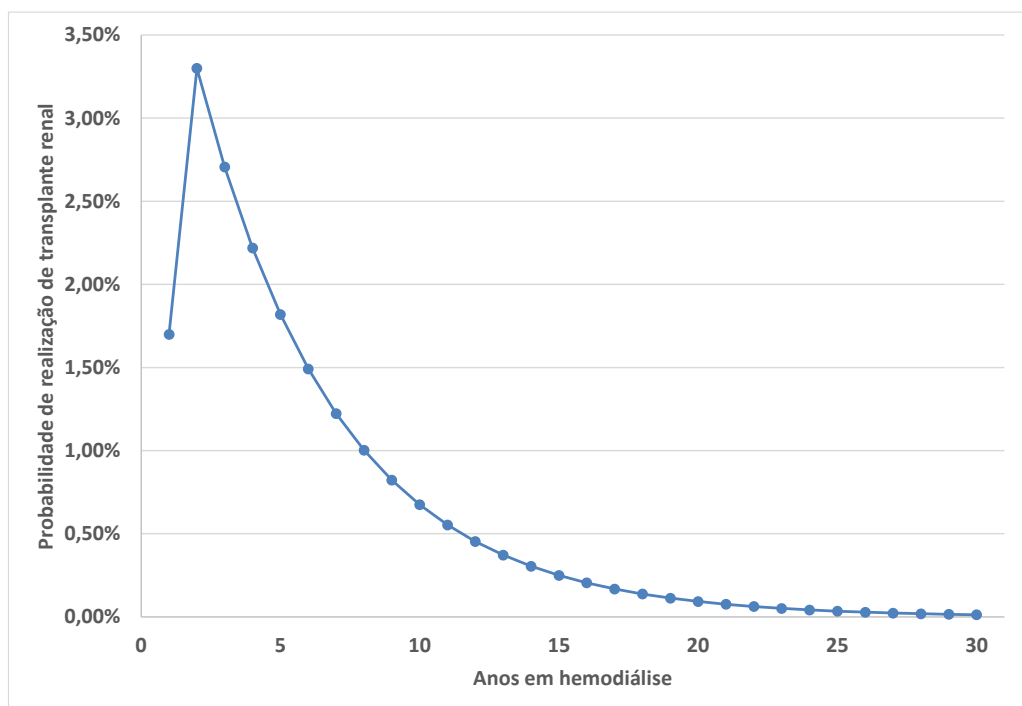


Fonte: Elaboração própria. TGF, taxa de filtração glomerular; iSRAA, inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona.

#### b) Progressão a partir da HD

Os pacientes em HD podem transitar em três diferentes estágios: permanecer na HD, migrar para o estado de saúde Transplante ("Tx") ou até mesmo vir a óbito. Na revisão sistemática de Sugrue et al. (57), os autores observaram que a probabilidade de transição entre HD e Tx foi modelada de maneira heterogênea entre os diferentes modelos. Alguns autores (57) consideraram que todos os pacientes com TFG abaixo de 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> fariam transplante de maneira imediata, outros modelaram de forma conjunta os estados HD e Tx enquanto outros utilizaram diferentes probabilidades de transição.

Para respeitar o cenário brasileiro, foram utilizados dados nacionais para a probabilidade de transição do estado HD para Tx. Por meio de uma busca na literatura, foi identificada uma tese intitulada "Avaliação da qualidade de vida e análise de custo-utilidade das terapias renais substitutivas no Brasil" da autora Juliana Alvares. Neste estudo transversal, 3.036 pacientes com DRC foram entrevistados. Buscou-se uma amostra representativa da população de pacientes em diálise e em centros de transplante conveniados com o SUS através de uma amostra estratificada por conglomerados de acordo com a localização geográfica das unidades de diálise e centros de transplante no Brasil. De acordo com os resultados do estudo, a probabilidade de realização de transplante renal no primeiro ano de HD no Brasil é de 1,7%, aumentando para 3,3% no segundo ano e sofrendo um decaimento de 18% ao ano a partir de então (figura 24) (61).

**Figura 24** - Probabilidade anual de transplante renal em pacientes em hemodiálise no Brasil.

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do estudo de Juliana Alvares (61)

### c) Risco de morte

Existe uma relação inversamente proporcional entre a TFG e o risco de morbidade cardiovascular, mortalidade por todas as causas e, especialmente, mortalidade cardiovascular. O risco de morte aumenta conforme progressão da doença renal (13) e esse aumento de risco foi modelado de acordo com uma metanálise que avaliou o risco de morte em 105.872 participantes (62). Em comparação com pacientes com TFG normal, os pacientes com TFG entre 15 e 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> apresentam um *hazard ratio* para ocorrência de morte igual a 3,14 (IC95% 2,39 a 4,13) (62). Como esta metanálise não avaliou a mortalidade para pacientes em HD e transplantados, o risco anual de morte destes estados de saúde foi obtido a partir de um estudo de coorte nacional (61) sendo definidos como 27,2% (IC95% 24,4% a 30,0%) para o estado HD e 5,0% (IC95% 0 a 19,2%) para pacientes transplantados.

#### 7.1.3 Custos

Os seguintes custos foram estimados para o modelo considerando um mês com 30,42 dias e 12 meses ao ano.

**CONFIDENCIAL**

**a) Custo do tratamento com iSRAA**

Para fins de estimação dos custos com o tratamento com iSRAA, considerou-se o uso regular de dois comprimidos diários de losartana 50 mg ou enalapril 20 mg. A escolha destes iSRAA se justifica pelo fato de serem os medicamentos iSRAA mais amplamente utilizados no SUS. De acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) (63), o custo unitário médio por comprimido destes medicamentos é R\$ 0,05, resultando em um custo anual estimado de R\$ 36,53.

**b) Custo do Lokelma® (CZS):**

Para estimar os custos do tratamento com CZS, consideraram-se as recomendações da bula do medicamento (40). Assim, utilizariam uma dose de ataque de 15 mg diários (um envelope de 5 mg três vezes ao dia) por dois dias seguidos pelo uso regular de 5 gramas diários (um envelope) até a progressão para HD ou transplante, quando o tratamento seria suspenso.

O quadro abaixo apresenta o preço proposto em relação ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com ICMS 18%

**Quadro 5 - Preço da tecnologia proposta**

| Apresentação                                                            | Preço proposto para incorporação | Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Lokelma® (Ciclossilicato de Zircônio Sódico)                            | R\$ 903                          | R\$ 1310,35                                          |
| Sachês com 5g de pó para suspensão oral em embalagem contendo 30 sachês |                                  |                                                      |

<sup>1</sup> Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%. Acesso em 02/07/2024

Desta forma o custo unitário do envelope de 5 gramas proposto é de R\$ 30,10, o que representa um desconto de 31% em relação ao PMVG 18%, o que resultou em um custo anual no primeiro ano de tratamento estimado em R\$ 11.114,43 e R\$ 10.994,03 nos anos seguintes (tabela 8).

**CONFIDENCIAL**

**Tabela 8** – Estimativa do custo do tratamento anual com Lokelma®

| Item                                | Custo (R\$) | Observação                                                  |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------|
| Custo unitário envelope 5 g         | 30,10       | Preço proposto pela empresa                                 |
| Custo dose de ataque                | 180,60      | Dose de ataque de 30 g ao dia por 2 dias                    |
| Custo anual no primeiro ano         | 11.114,43   | Dose de ataque seguida por dose de manutenção de 5 g ao dia |
| Custo anual a partir do segundo ano | 10.994,03   | Dose de manutenção de 5 g ao dia                            |

**c) Custo do acompanhamento de pacientes no estado pré-dialise**

Os custos do seguimento de pacientes em pré-diálise foram estimados considerando que o paciente faria 12 consultas médicas por ano ao valor de R\$ 10,00 cada uma de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (64) , totalizando um custo anual de R\$ 120,00. A esse custo somaram-se os custos de exames laboratoriais no valor de R\$ 944,00 anuais conforme estimado em um estudo brasileiro que avaliou o impacto da doença renal crônica nos custos do SUS (35) já atualizado para o valor presente de acordo com o índice IPCA. Com isso, os custos do acompanhamento de pacientes com DRC no estado pré-dialise totalizou R\$ 1.064,00 ao ano.

**d) Custo da hemodiálise e transplante**

Os custos da HD e Tx foram obtidos a partir de um estudo brasileiro que avaliou os custos da assistência ao paciente com DRC no SUS (35), os quais foram atualizados para valor presente de acordo com o índice IPCA. No caso da hemodiálise, os custos no primeiro ano foram estimados em R\$ 63.429,33 reduzindo-se nos anos seguintes para R\$ 61.999,46 (valores já atualizados).

Já para o Tx, o estudo brasileiro (35) estimou um custo total no primeiro ano igual a R\$ 79.569,32 para transplantes de doadores falecidos e R\$ 76.337,66 no caso de doadores vivos. Considerando-se o percentual de doadores vivos igual a 17,8% estimado com base no Registro Brasileiro de Transplantes de 2020 (65), o custo médio ponderado do Tx no primeiro ano foi estimado em R\$ 78.993,93. Para os anos seguintes, o mesmo estudo estimou um custo médio anual de R\$ 27.516,39 (já atualizado) para pacientes transplantados independentemente do tipo de doador.

**7.1.4 Valores de utilidade empregados no modelo**

A definição dos valores de utilidade atribuídos para cada um dos estados de saúde do modelo foi baseada em uma revisão rápida da literatura realizada na base de dados *Medline* via *Pubmed*. A estratégia de busca utilizada está apresentada no quadro 5.

**Quadro 6** - Estratégia de busca utilizada para revisão rápida da literatura sobre os valores de utilidade empregados no modelo.

```
("renal insufficiency, chronic"[MeSH] OR "Kidney Failure, Chronic"[Mesh] OR "chronic renal*" [Title/Abstract] OR "chronic kidney*" [Title/Abstract] OR "end stage kidney disease" [Title/Abstract] OR "end stage renal disease" [Title/Abstract] OR "hemodialysis" [Title/Abstract] OR "CKF" [Title/Abstract] OR "CKD" [Title/Abstract] OR "CRF" [Title/Abstract] OR "CRD" [Title/Abstract] OR "ESRD" [Title/Abstract] OR "ESKD" [Title/Abstract]) AND (("quality adjusted life years" [MeSH Terms] OR ("quality adjusted life year*" [Title/Abstract] OR "QALY" [Title/Abstract]) OR "quality of life measure*" [Title/Abstract] OR ("EuroQol" [Title/Abstract] OR "eq-5d" [Title/Abstract] OR "eq-5d" [Title/Abstract] OR "EQ5D" [Title/Abstract]) OR ("sf6" [Title/Abstract] OR "sf 6" [Title/Abstract] OR "sf6d" [Title/Abstract] OR "sf 6d" [Title/Abstract]) OR ("hql" [Title/Abstract] OR "hqol" [Title/Abstract] OR "hrqol" [Title/Abstract] OR "hrql" [Title/Abstract]) OR ("utility value*" [Title/Abstract] OR "utility score*" [Title/Abstract] OR "utility index" [Title/Abstract] OR "utility measur*" [Title/Abstract]))
```

Fonte: confecção própria

De um total de 1.677 artigos resultantes da busca, foram selecionadas para a leitura apenas revisões sistemáticas, o que totalizou 135 publicações. Destas, 7 revisões foram selecionadas para leitura do texto completo e os valores de utilidade foram obtidos a partir dos estudos individuais identificados a partir destas revisões selecionadas (apêndice 3). Apenas estudos que utilizaram o instrumento EQ-5D-3L foram considerados tendo em vista que este é validado no Brasil, sendo o mais recomendado para mensuração de utilidades (66,67).

Para o estágio pré-dialise foi utilizado o valor de 0,74 (IC95% 0,62 a 0,85) obtido a partir do estudo de Jesky et al (68). Foi observada grande variabilidade entre os resultados de utilidade para a diálise com valores variando entre 0,44 e 0,75. Diante disso, optou-se por utilizar o valor de utilidade do único estudo longitudinal identificado na busca com tempo de seguimento de 12 meses e que obteve um valor de utilidade igual a  $0,62 \pm 0,03$  para pacientes em HD (69). No caso do transplante, foram identificados três estudos longitudinais que empregaram o EQ-5D-3L cujos resultados variaram entre 0,710 e 0,87. O valor intermediário (0,82) (70) foi utilizado no modelo como estimativa pontual e os demais foram utilizados na análise de sensibilidade como os valores do limite inferior e superior.

### 7.1.5 Análise de sensibilidade

A fim de avaliar a robustez do modelo, foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise determinística, os parâmetros utilizados no modelo foram variados em seus limites inferior e superior de acordo com os intervalos de confiança ou, na ausência destes, foram utilizadas faixas de variação pré-determinadas, como por exemplo, todos os custos foram variados em 20%. Na análise probabilística, os parâmetros foram variados aleatoriamente conforme as distribuições de probabilidade atribuídas a cada um. A tabela 9 apresenta as estimativas pontuais dos parâmetros empregados no modelo



bem como os limites e distribuições de probabilidade utilizados na análise de sensibilidade.

**Tabela 9** Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

| Parâmetros                                                   | Estimativa pontual | Limite Inferior | Limite Superior | Distribuição |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------|
| Probabilidade anual de transplante renal no primeiro ano     | 1,7%               | 0,0%            | 3,8%            | Beta         |
| Probabilidade anual de transplante renal após o primeiro ano | 3,3%               | 1,0%            | 6,5%            | Beta         |
| Probabilidade anual de morte no transplante renal            | 5,00%              | 1,0%            | 19,2%           | Beta         |
| Probabilidade anual de morte em hemodiálise                  | 18,2%              | 14,6%           | 21,8%           | Beta         |
| HR mortalidade TFG 15-29 em relação ao normal                | 3,11               | 2,26            | 4,27            | Lognormal    |
| Idade inicial                                                | 49                 | 39              | 59              | Gamma        |
| Utilidade pré HD                                             | 0,74               | 0,62            | 0,85            | Beta         |
| Utilidade HD                                                 | 0,62               | 0,56            | 0,68            | Beta         |
| Utilidade transplantados                                     | 0,82               | 0,74            | 0,86            | Beta         |
| Custo lokelma no primeiro ano (R\$)                          | 11.114,43          | 8.891,54        | 13.337,31       | Gamma        |
| Custo lokelma após o primeiro ano (R\$)                      | 10.994,03          | 8.795,22        | 13.192,83       | Gamma        |
| Custo seguimento (R\$)                                       | 1.064,00           | 851,20          | 1.276,80        | Gamma        |
| Custo IECA (R\$)                                             | 36,53              | 29,22           | 43,83           | Gamma        |
| Custo hemodiálise no primeiro ano (R\$)                      | 63.429,33          | 50.743,46       | 76.115,20       | Gamma        |
| Custo hemodiálise após o primeiro ano (R\$)                  | 61.999,46          | 49.599,57       | 74.399,35       | Gamma        |
| Custo transplante no primeiro ano (R\$)                      | 78.993,93          | 63.195,15       | 94.792,72       | Gamma        |
| Custo transplante após o primeiro ano (R\$)                  | 27.516,39          | 22.013,11       | 33.019,67       | Gamma        |

Fonte: confecção própria. TFG, taxa de filtração glomerular; HD, diálise; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina

### 7.1.6 Resultados do modelo econômico

O uso combinado de iSRAA e CZS retardou a progressão da doença renal. Em média, os pacientes não tratados com iSRAA e CZS evoluíram para TRS em cinco anos enquanto aqueles em uso de iSRAA e CZS permaneceram livres da TRS por sete anos. Ainda que seja um modelo econômico conservador, já que não foram considerados os impactos negativos da HK na qualidade de vida dos pacientes ou na ocorrência de eventos agudos desfavoráveis como arritmias cardíacas e hospitalização por HK, o CZS demonstrou ser custo-efetivo para o Brasil, considerando um limiar de custo-efetividade de 40 mil por QALY.

**Tabela 10** - Resultados da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

| Comparador | Custos (R\$) | Custo | QALYs | Efetividade | RCEI (R\$) |
|------------|--------------|-------|-------|-------------|------------|
|------------|--------------|-------|-------|-------------|------------|

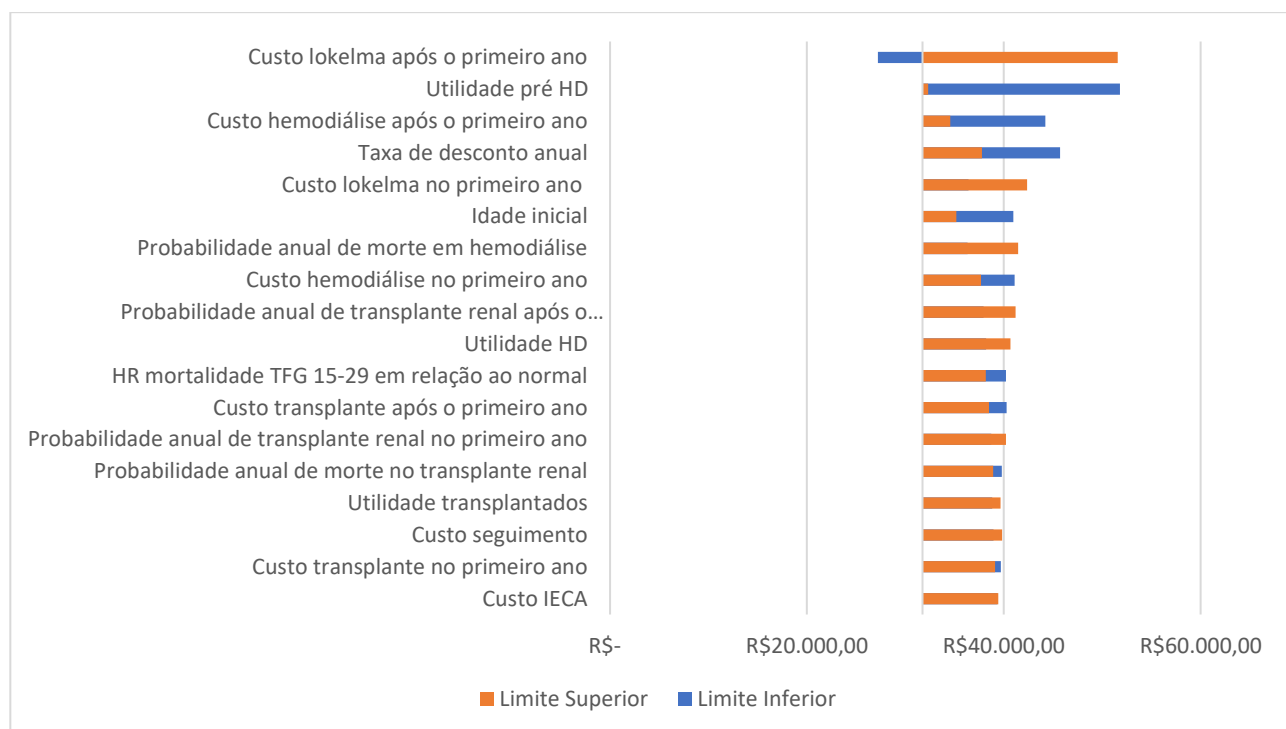
|               |            | incremental (R\$) |      | incremental |           |
|---------------|------------|-------------------|------|-------------|-----------|
| Sem iSRAA/CZS | 209.260,10 |                   | 4,87 |             |           |
| Com iSRAA/CZS | 236.873,89 | 27.613,79         | 5,57 | 0,7         | 39.394,65 |

iSRAA, inibidor do sistema renina angiotensina aldosterona; ZS, ciclossilicato de zircônio sódico; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

### 7.1.7 Análise de sensibilidade determinística univariada

Na análise de sensibilidade determinística univariada, o parâmetro com maior impacto no modelo foi o custo do CZS. Os resultados estão apresentados na Figura 25.

**Figura 25** - Gráfico de Tornado da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min.

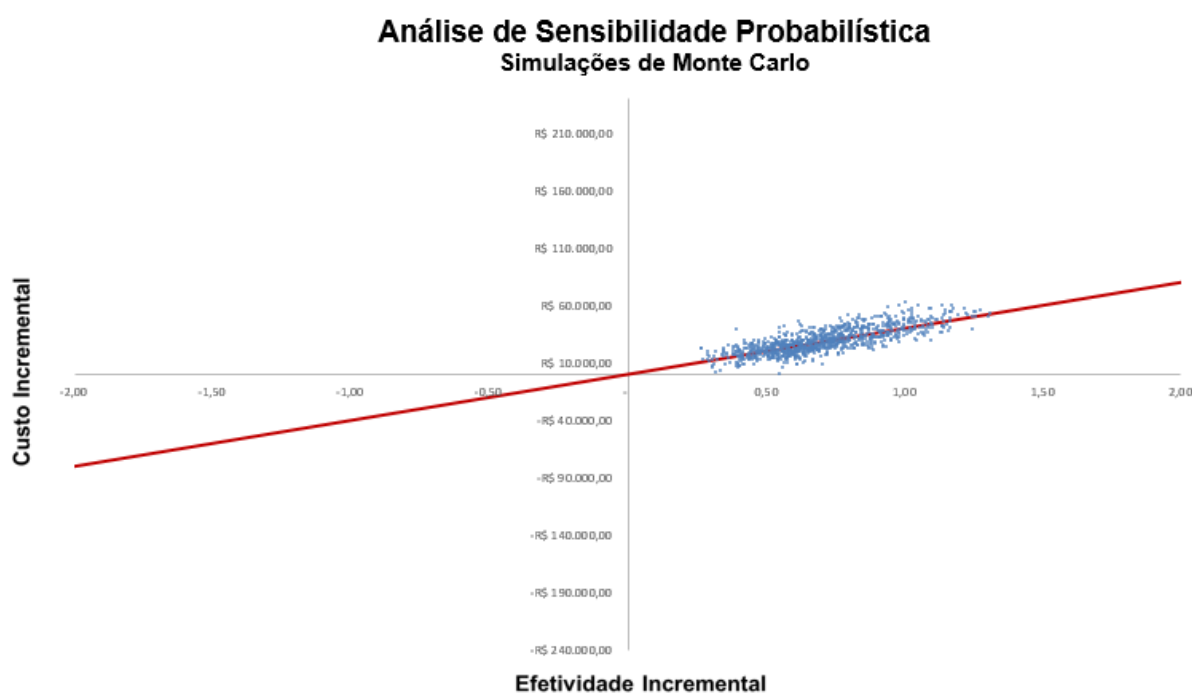


Fonte: confecção própria

### 7.1.8 Análise de sensibilidade probabilística

Em todas as 1.000 simulações realizada na análise probabilística, o uso de CZS foi mais efetivo na em mais da metade dos cenários, considerando o limiar de custo-efetividade de 40.000/QALY (Figura 26). A curva de aceitabilidade da probabilidade de o CZS ser custo-efetivo de acordo com a disposição a pagar por QALY é apresentada na figura 27.

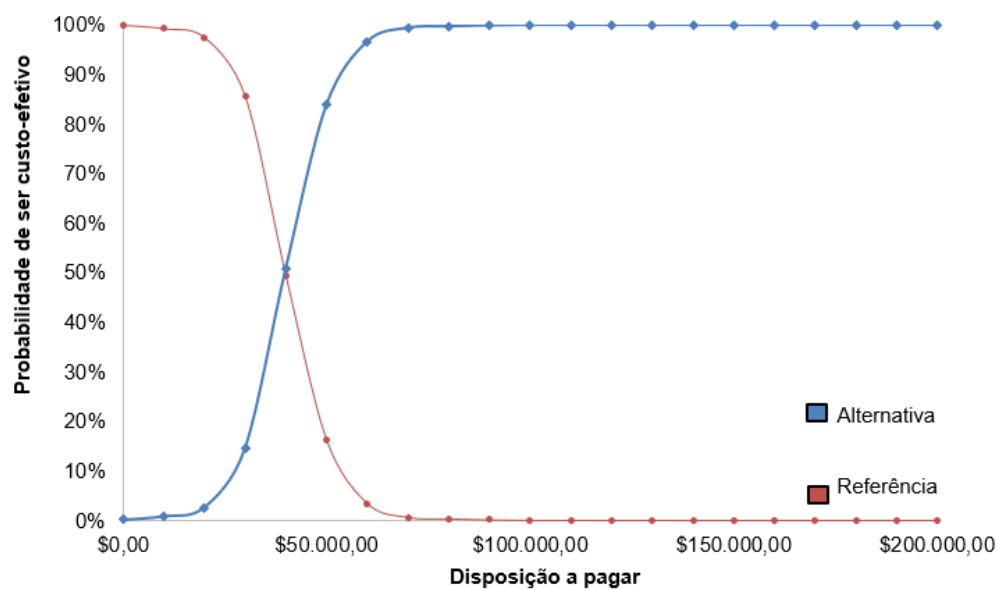
**Figura 26** - Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min.



Fonte: confecção própria

**CONFIDENCIAL**

**Figura 27** - Curva de aceitabilidade do modelo de custo-efetividade da incorporação do Lokelma para tratamento da HK em pacientes com doença crônica renal e taxa de filtração glomerular entre 15 e 29 ml/min/1,73m2.



Fonte: confecção própria

## 7.2 Análise de impacto orçamentário

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário incremental da incorporação do CZS para tratamento da HK em pacientes com DRC e TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. A elaboração da análise seguiu as recomendações das Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil do Ministério da Saúde (71), desta forma, adotou-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de 5 anos. Trata-se de uma análise dinâmica realizada a partir do modelo de Markov empregado na análise de custo-utilidade.

### 7.2.1 População elegível

Para o cálculo da população elegível, foi empregado o método epidemiológico. O número de pacientes elegíveis ao tratamento no ano 1 foi estimado a partir da projeção populacional de adultos para o ano de 2025 de acordo com dados do IBGE. Aplicou-se a prevalência da DRC em estágio 4 (TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) que é de 0,1% de acordo com o estudo de Malta et al (72). Em seguida, considerou-se que 3,0% destes pacientes apresentariam HK com nível sérico de potássio  $\geq 6,0$  mmol/l (9). Com isso, a população prevalente elegível ao tratamento estimada para o ano 1 da análise foi de 4.818 pacientes (tabela 11). Os custos associados a esta coorte de pacientes ao longo do horizonte temporal de 5 anos foi estimado a partir do modelo de Markov elaborado para análise de custo-utilidade. Além disso, foram estimadas 4 coortes adicionais de pacientes incidentes a cada ano consecutivo do horizonte temporal cujos custos associados também foram estimados a partir do modelo de Markov para o horizonte temporal da análise.

**Tabela 11** - População estimada no impacto orçamentário.

| Parâmetro                                        | Anos        |             |             |             |             |
|--------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                  | 2025        | 2026        | 2027        | 2028        | 2029        |
| População adultos brasileira                     | 160.600.523 | 161.435.646 | 162.275.111 | 163.118.942 | 163.967.160 |
| Prevalência de DRC estágio 4 (0,1%)              | 160.437     |             |             |             |             |
| Prevalência de K+ $\geq 6.0$ mmol/l)<br>(3,0%)   | 4.818       |             |             |             |             |
| Total coorte ano 1                               | 4.818       | -           |             | -           | -           |
| Total coortes incidentes anos 2 a 5 <sup>1</sup> | -           | 25          | 25          | 25          | 25          |

<sup>1</sup> Calculado sobre o incremento populacional a cada ano do horizonte temporal.

### 7.2.2 Cenários analisados e market share

A análise de impacto orçamentário considerou dois cenários. No cenário referência, que reflete o cenário atual no SUS em que o CZS não se encontra incorporado para a indicação proposta, foi considerado que 100% dos pacientes não fariam tratamento com CZS associado ao iSRAA. No cenário alternativo, que reflete a incorporação do CZS, foi considerada uma difusão gradual do uso do CZS com um *market share* estimado de 40% no primeiro ano e crescimento anual de 10%, chegando a 80% no quinto ano.

### 7.2.3 Custos

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram aqueles estimados no modelo econômico, seja para os pacientes tratados com CZS e iSRAA quanto para aqueles que receberam apenas tratamento padrão. Estes custos incluíram aqueles relacionados aos medicamentos, acompanhamento médico, hemodiálise e transplante e estão descritos na seção 7.1.

Como foi apresentado no modelo econômico de custo-utilidade, os custos foram apurados de acordo com a história natural da doença, ou seja, segundo o tempo de permanência da paciente em cada um dos estados de saúde do modelo econômico. Todos os custos foram estimados até o óbito do paciente ou o término do horizonte temporal, o que ocorresse primeiro. Não foi aplicada taxa de desconto, conforme recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde para Análise de Impacto Orçamentário (71).

### 7.2.4 Resultados

A incorporação do CZS para tratamento de pacientes com HK e DRC estágio 4 resulta em um impacto orçamentário incremental negativo em cinco anos, de R\$ 68.191.508,03 ao final do horizonte temporal (tabela 12). Vale destacar que, conforme explicado anteriormente, os custos foram apurados de acordo com a história natural da doença, a economia de recursos no ano 5 é em razão da postergação do início da TRS em pacientes tratados com CZS e iSRAA. Logo, em horizontes de tempo maiores, a incorporação de CZS não acarretaria uma economia de recursos, porém, cabe destacar que ainda assim o impacto orçamentário incremental seria semelhante a outras incorporações feitas pela CONITEC, além de trazer um importante benefício para a gestão do sistema de saúde que é retardar a progressão renal e, consequentemente diálise e morte.

**Tabela 12** - Impacto orçamentário total por cenário e impacto orçamentário incremental da incorporação do Lokelma®

|                     | Anos          |               |               |               |                |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|                     | 2025          | 2026          | 2027          | 2028          | 2029           |
| Cenário referência  | 5.056.115,57  | 5.007.794,36  | 4.954.678,52  | 4.896.631,08  | 282.076.429,09 |
| Cenário Alternativo | 26.251.757,47 | 30.967.291,01 | 35.775.691,27 | 40.433.243,96 | 100.372.156,88 |
| Incremental         | 21.195.641    | 25.959.496    | 30.821.012    | 35.536.612    | -181.704.272   |

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Lokelma® (CZS) é um trocador de potássio pioneiro, com um perfil clínico comprovado e tolerabilidade favorável, o que foi demonstrado em diferentes ensaios clínicos de fase 3 randomizados e controlados considerados de baixo risco de viés. A evidência gerada a partir destes estudos foi considerada como de alta certeza. Além disso, dois estudos de extensão comprovam a manutenção dos efeitos benéficos do CZS a longo prazo e a sua importância para manutenção de níveis normais de K<sup>+</sup> em pacientes com risco aumentado de HK.

Atualmente, a HK é uma condição debilitante a longo prazo, geralmente causada como resultado direto de comorbidades subjacentes, como doença renal crônica (DRC) e piora da função renal. Evidências de diferentes estudos demonstraram consistentemente um aumento estatisticamente significativo no risco de eventos cardiovasculares e morte devido à HK.

Pacientes com DRC são especialmente suscetíveis ao desenvolvimento da HK tanto pela natureza de sua doença quanto pelo uso frequente de iSRAA que reconhecidamente aumentam os riscos da HK. Embora esses tratamentos estejam associados a uma redução de risco em eventos cardiovasculares, morte e progressão para terapia renal substitutiva (TRS), também estão associados a um aumento do risco de desenvolver HK. Diretrizes internacionais recomendam a suspensão ou redução da dose dos iSRAA em pacientes com níveis séricos de K<sup>+</sup> aumentados o que resulta a um número menor de pacientes recebendo tratamento adequado com medicamentos comprovadamente eficazes na preservação da função renal.

Desta forma, existe uma demanda não atendida importante de disponibilização de uma alternativa terapêutica eficaz e de efeito rápido capaz de controlar os níveis de K<sup>+</sup> sérico de forma que a terapia com iSRAA seja viabilizada. O CZS possui ação rápida de até 1 h, é eficaz, bem tolerado e permite o controle sustentado dos níveis de K<sup>+</sup> permitindo um melhor manejo da DRC sem a necessidade de suspensão de medicamentos cardio e renoprotetores como os iSRAA. Esse efeito duplo do CZS significa que os pacientes terão um risco reduzido de hospitalização, morbidade e mortalidade, o que contribui para a qualidade de vida em saúde dos pacientes e para eficiência na aplicação de recursos.

De fato, o modelo econômico elaborado demonstrou que o CZS é uma intervenção custo-efetiva com resultado incremental de R\$ 39.394,65/QALY e com um custo orçamentário incremental de 21.195.641,90 no primeiro ano e valor negativo, ou seja, economia de recursos na ordem de 68.191.508,03 em cinco anos. A postergação do início das terapias renais substitutivas graças a CZS e iSRAA fez com que houvesse essa economia de recursos em 5 anos, porém em horizontes maiores de tempo, a incorporação volta a acarretar um impacto incremental. Porém, cabe destacar que ainda assim o impacto orçamentário incremental seria semelhante a outras incorporações feitas pela CONITEC, além de trazer um importante benefício para a gestão do sistema de saúde que é retardar a progressão renal e, consequentemente diálise e morte.



## REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde Secretaria de Ciência T e IE. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida. Brasília; 2020. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-no-17- diretrizes-brasileiras-icfer -1.pdf>
2. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. Am J Manag Care. 2015 Nov;21(15 Suppl):s307-15.
3. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? Journal of the American Society of Nephrology. 2017 Nov;28(11):3155–65.
4. Campese VM, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. Kidney Int Suppl (2011). 2016 Apr;6(1):16–9.
5. Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Qin L, LoCasale R, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. BMC Nephrol. 2019 Dec 6;20(1):85.
6. Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and meta-analysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. Clin Kidney J. 2022 Mar 31;15(4):727–37.
7. Thomsen RW, Nicolaisen SK, Hasvold P, Sanchez RG, Pedersen L, Adelborg K, et al. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes—a Danish population-based cohort study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018 Sep 1;33(9):1610–20.
8. Nerbass FB, Lima H do N, Sesso R, Lugon JR. High prevalence of hyperkalemia in Brazilian chronic dialysis patients and differences across geographic regions. Brazilian Journal of Nephrology. 2023 Mar;45(1):106–9.
9. Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, Port F, Combe C, Lopes AA, Reichel H, Narita I, Stengel B, Robinson BM, Massy Z; CKDopps Investigators. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Jul;21(7):991-1001.
10. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. Int J Cardiol. 2017 Oct;245:277–84.
11. Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc. 2021 Mar;96(3):744–62.

12. Larivée NL, Michaud JB, More KM, Wilson JA, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. *Cardiol Ther.* 2023 Mar 12;12(1):35–63.
13. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica: Estratégias para Atenuar a Progressão da Doença Renal Crônica [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2023 Dec 12]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418\\_relatorio\\_pcdt\\_estrategias\\_para\\_atenuar\\_a\\_progre ssao\\_da\\_drc\\_cp\\_11.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/20230418_relatorio_pcdt_estrategias_para_atenuar_a_progre ssao_da_drc_cp_11.pdf)
14. KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE EVALUATION AND MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE- Kidney International (2024) 105 (Suppl 4S, S117-S314). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253823007664?via%3Dihub>
15. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639,
16. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE Inhibitor Benefit to Kidney and Cardiovascular Outcomes for Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stages 3–5: A Network Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Drugs.* 2020 Jun 24;80(8):797–811.
17. Albasri A, Hattle M, Koshariis C, Dunnigan A, Paxton B, Fox SE, et al. Association between antihypertensive treatment and adverse events: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021 Feb 10;n189.
18. Kanda E, Rastogi A, Murohara T, Lesén E, Agiro A, Arnold M, et al. Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. *BMC Nephrol.* 2023 Jan 19;24(1):18.
19. Linde C, Bakhai A, Furuland H, Evans M, McEwan P, Ayoubkhani D, et al. Real-World Associations of Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc.* 2019 Nov 19;8(22).
20. Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016 Apr;6(1):20–8.
21. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Jan;11(1):90–100.
22. Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and

- adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018 May 1;39(17):1535–42.
23. Neuenschwander JF, Silverstein AR, Teigland CL, Kumar S, Zeng EY, Agiro AT, et al. The Increased Clinical and Economic Burden of Hyperkalemia in Medicare Patients Admitted to Long-Term Care Settings. *Adv Ther*. 2023 Mar 18;40(3):1204–23.
  24. Desai NR, Reed P, Alvarez PJ, Fogli J, Woods SD, Owens MK. The Economic Implications of Hyperkalemia in a Medicaid Managed Care Population. *Am Health Drug Benefits*. 2019 Nov;12(7):352–61.
  25. Bakris G et al. REVOLUTIONIZE III Consequences of Recurrent Hyperkalemia on Healthcare Resource Utilization and Cost. Abstract TH-PO355. *J Am Soc Nephrol* 34: 2023
  26. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Dapagliflozina para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em uso de terapia padrão. [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2023 Dec 12]. Available from: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927\\_relatorio\\_773\\_dapagliflozina\\_doenca\\_renal\\_cronica\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_relatorio_773_dapagliflozina_doenca_renal_cronica_final.pdf)
  27. CANAL DA CONITEC. 119a Reunião da Conitec dia 31/05/2023 - Manhã. [Internet] Available from: [https://www.youtube.com/watch?v=RjB7ddHIkxk&list=PLb2QyzHEnaQDIENP9bCv46\\_PC5-WE0pUZ&index=14&ab\\_channel=CanaldaConitec](https://www.youtube.com/watch?v=RjB7ddHIkxk&list=PLb2QyzHEnaQDIENP9bCv46_PC5-WE0pUZ&index=14&ab_channel=CanaldaConitec).
  28. CM Clase et al.: Potassium hemostasis and disorders: a KDIGO conference report. *Kidney International* (2020) 97, 42–61
  29. Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, Pitt B, Lafayette R, Butler J, et al. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Apr;23(4-a Suppl):S10–9.
  30. Eurofarma. Bula CALNATE.
  31. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, Qunibi WY, Spinowitz B, Packham D, et al. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia. *JAMA*. 2014 Dec 3;312(21):2223.
  32. Guedes M, Tu C, Bieber B, Silva VC, Lopes A, Sesso R, De Pinho NA, Pecoits-Filho R; CKDopps Investigators. Risk of Kidney Failure and Mortality in Patients Under Nephrology Care in NonHigh-Income Settings. *Kidney Int Rep*. 2023 Dec 1;9(2):486-490.
  33. Bauer, A. et al. Chronic Kidney Disease in Brazil: Current Status and Recommended Improvements. *Kidney diseases* 1-11, 29 fev. 2024.
  34. Nistor I, De Sutter J, Drechsler C, Goldsmith D, Soler MJ, Tomson C, et al. Effect of renin–angiotensin–

- aldosterone system blockade in adults with diabetes mellitus and advanced chronic kidney disease not on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Jan 1;33(1):12–22.
35. Gouveia DS e S, Bignelli AT, Hokazono SR, Danucalov I, Siemens TA, Meyer F, et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2017;39(2).
  36. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Sociedade Brasileira de Nefrologia. 2023 [cited 2023 Dec 12]. Editorial do Estadão repercute a crise humanitária da diálise. Available from: <https://sbn.org.br/medicos/sbn-acontece/noticias/editorial-do-estadao-repercute-a-crise-humanitaria-da-dialise/>
  37. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015 Sep;21(11 Suppl):S212-20
  38. Fonseca C, Brito D, Branco P, Frazão JM, Silva-Cardoso J, Bettencourt P. Hyperkalemia and management of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in chronic heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2020 Sep;39(9):517–41.
  39. National Institute for Health and Care Excellence. Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia: guidance. 2019.
  40. ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. Bula Lokelma.
  41. Food and Drugs Administration (FDA). FDA. 2018 [cited 2023 Dec 12]. Novel Drug Approvals for 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>
  42. European Medicines Agency (EMA). EMA. 2020 [cited 2023 Dec 12]. Lokelma. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma>
  43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). ANVISA. 2020 [cited 2023 Dec 12]. Lokelma® (Ciclossilicato de zircônio sódico hidratado): novo registro. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/lokelma-r-ciclossilicato-de-zirconio-sodico-hidratado-novo-registro>
  44. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
  45. Ash SR, Singh B, Lavin PT, Stavros F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2):404–11.

46. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jan 15;372(3):222–31.
47. Amin AN, Menoyo J, Singh B, Kim CS. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate in patients with baseline serum potassium level  $\geq 5.5$  mmol/L: pooled analysis from two phase 3 trials. *BMC Nephrol*. 2019 Dec 2;20(1):440.
48. Zannad F, Hsu B, Maeda Y, Shin SK, Vishneva EM, Rensfeldt M, et al. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. *ESC Heart Fail*. 2020 Feb 15;7(1):55–65.
49. Roger SD, Spinowitz BS, Lerma EV, Singh B, Packham DK, Al-Shurbaji A, et al. Efficacy and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *Am J Nephrol*. 2019;50(6):473–80.
50. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma E V., Butler J, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Jun;14(6):798–809.
51. Roger SD, Lavin PT, Lerma E V, McCullough PA, Butler J, Spinowitz BS, et al. Long-term safety and efficacy of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: comparative results from an open-label, Phase 3 study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Jan 1;36(1):137–50.
52. Agiro A et al. Reduced hospitalisations or emergency department visits with long- versus short-term SZC in patients with history of hyperkalaemia: The GALVANIZE Outcome study. Presented at Presented at 61 ERA congress May 23-26.
53. Agiro A, Dwyer JP, Oluwatosin Y, Desai P. Medical Costs in Patients with Hyperkalemia on Long-Term Sodium Zirconium Cyclosilicate Therapy: The RECOGNIZE II Study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023 Sep 21;15:691-702
54. Schünemann H BJGGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
55. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC. 2020 [cited 2023 Dec 12]. sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-resub-smc2288>
56. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2014 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
57. Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney

- Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019 Dec 30;37(12):1451–68.
58. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013 Aug;62(2):201–13.
  59. Howard K, White S, Salkeld G, McDonald S, Craig JC, Chadban S, et al. Cost-Effectiveness of Screening and Optimal Management for Diabetes, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: A Modeled Analysis. *Value in Health*. 2010 Mar;13(2):196–208.
  60. Evans M, Bain SC, Hogan S, Bilous RW. Irbesartan delays progression of nephropathy as measured by estimated glomerular filtration rate: post hoc analysis of the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012 Jun;27(6):2255–63.
  61. Juliana Alvares. Avaliação da qualidade de vida e análise de custo-utilidades das terapias renais substitutivas no Brasil. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
  62. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Kunihiro Matsushita, Marije van der Velde, Brad C Astor, Mark Woodward, Andrew S Levey, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010 Jun;375(9731):2073–81.
  63. Banco de preços em saúde. BPS. Available from: <https://bps.saude.gov.br/login.jsf>
  64. Brasil. Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
  65. Associação Brasileira de Transplantes. 2020. 2020 [cited 2023 Dec 12]. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). Available from: <https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/2020-ANUAL-naoassociados-1-1.pdf>
  66. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
  67. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JGG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Dec 21;18(1):310.
  68. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0165675.
  69. Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, et al. Quality of life on chronic

- dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 Jun 1;19(6):1594–9.
70. Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. *Quality of Life Research*. 2011 Dec 11;20(10):1689–98.
  71. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 .
  72. Malta DC, Machado ÍE, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK de, Almeida W da S de, et al. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2019;22(suppl 2).
  73. Batterink J, Cessford TA, Taylor RA. Pharmacological interventions for the acute management of hyperkalaemia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Oct 27;2015(10).
  74. Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016 Jun 23;50(6):502–10.
  75. Meaney CJ, Beccari M V., Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2017 Apr;37(4):401–11.
  76. Varallo FR, Trombotto V, Lucchetta RC, Mastroianni PC. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: a systematic review. *Pharm Pract (Granada)*. 2019 Mar 31;17(1):1361.
  77. Kashihara N, Nishio T, Osonoi T, Saka Y, Imasawa T, Ohtake T, et al. Correction of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate in Japanese patients with hyperkalemia: a randomized, dose–response, phase 2/3 study. *Clin Exp Nephrol*. 2020 Dec 10;24(12):1144–53.
  78. Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Strippoli GF. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jun 26;
  79. Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease—Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Feb;95(2):339–54.
  80. Kashihara N, Yamasaki Y, Osonoi T, Harada H, Shibagaki Y, Zhao J, et al. A phase 3 multicenter open-label maintenance study to investigate the long-term safety of sodium zirconium cyclosilicate in Japanese subjects with hyperkalemia. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Feb 24;25(2):140–9.
  81. Lizaraso-Soto F, Gutiérrez-Abejón E, Bustamante-Munguira J, Martín-García D, Chimeno MM, Nava-

- Rebollo Á, et al. Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 19;8.
82. Zhang Y, Xu R, Wang F, Liu Y, Xu J, Zhao N, et al. Effects and Safety of a Novel Oral Potassium-Lowering Drug-Sodium Zirconium Cyclosilicate for the Treatment of Hyperkalemia: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Oct 18;35(5):1057–66.
  83. Någård M, Kramer WG, Boulton DW. Evaluation of potential drug interactions with sodium zirconium cyclosilicate: a single-center, open-label, one sequence crossover study in healthy adults. *Clin Kidney J*. 2020 Dec 29;14(7):1808-1816
  84. Dong L, Xu W, Deng Y, Tan J, Qin W. Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Eur J Pharmacol*. 2022 Sep;931:175174.
  85. Cheung T, Sun F, Zhao J, Qin Y, Någård M. Phase I Study of the Pharmacodynamics and Safety of Sodium Zirconium Cyclosilicate in Healthy Chinese Adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 Mar 8;11(3):348–57.
  86. Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, et al. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2022 Apr 6;19(4):e1003954.
  87. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Dec 21;18(1):310.
  88. Bonenkamp AA, van Eck van der Sluijs A, Hoekstra T, Verhaar MC, van Ittersum FJ, Abrahams AC, et al. Health-Related Quality of Life in Home Dialysis Patients Compared to In-Center Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2020 Mar;2(2):139–54.
  89. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkestian A, Ingsathit A, Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Dec 18;18(1):191.
  90. Verberne WR, van den Wittenboer ID, Voorend CGN, Abrahams AC, van Buren M, Dekker FW, et al. Health-related quality of life and symptoms of conservative care versus dialysis in patients with end-stage kidney disease: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Jul 23;36(8):1418–33.
  91. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A Systematic Review and Meta-Analysis of Utility-Based Quality of Life in Chronic Kidney Disease Treatments. *PLoS Med*. 2012 Sep 11;9(9):e1001307.



92. Liem YS, Bosch JL, Myriam Hunink MG. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Value in Health. 2008 Jul;11(4):733–41.

**APÊNDICE 1** - Estudos excluídos após leitura do texto completo

| Estudo                         | Justificativa da exclusão                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Batterink et al, 2015 (73)     | Intervenção em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                    |
| Schaefer & Gales, 2016 (74)    | Revisão sistemática sem metanálise que incluiu estudos individuais já fazem parte da seleção deste dossiê                                                                                         |
| Meaney et al, 2017 (75)        | Revisão sistemática cuja metanálise agrupou resultados com doses de ZS variando de 0,3 g a 10 g. Todos os estudos individuais incluídos foram selecionados já fazem parte da seleção deste dossiê |
| Roger et al, 2019 (49)         | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO (Estudo incluído como evidência adicional)                                                                                                      |
| Spinowitz et al, 2019 (50)     | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO (Estudo incluído como evidência adicional)                                                                                                      |
| Varallo et al, 2019 (76)       | Revisão sistemática sem metanálise que incluiu estudos individuais já fazem parte da seleção deste dossiê                                                                                         |
| Kashihara et al, 2020 (77)     | Ensaio clínico de fase 2 e 3 que incluiu apenas pacientes japoneses                                                                                                                               |
| Natale et al 2020 (78)         | Revisão sistemática cuja metanálise agrupou resultados de diferentes agentes trocadores de K+                                                                                                     |
| Palmer, 2020 (79)              | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                 |
| Kashihara et al, 2021 (80)     | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                 |
| Roger et al 2021 (51)          | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO (Estudo incluído como evidência adicional)                                                                                                      |
| Lizaraso-Soto et al, 2021 (81) | Desfecho em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                       |
| Zhang et al 2021 (82)          | Revisão sistemática que incluiu estudos com população em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                          |
| Någård et al (83)              | População em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                      |
| Dong et al, 2022 (84)          | Revisão sistemática cuja metanálise agrupou resultados de estudos com população em desacordo com a estratégia PICO                                                                                |
| Cheung et al, 2022 (85)        | Tipo de estudo em desacordo com a estratégia PICO                                                                                                                                                 |

**APÊNDICE 2** – Resumo das principais características dos estudos incluídos

| Autor, data                           | Ash et al<br>ZS-002 (45)                                                                                                                                                                    | Packham et al<br>ZS-003 (46)                                                                                                                                                                                 | Kosiborod et al<br>HARMONIZE (31)                                                                                                                                                        | Zannad et al<br>HARMONIZE-Global (48)                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>País onde estudo foi realizado</b> | Estados Unidos                                                                                                                                                                              | Total de 65 localidades nos Estados Unidos, Austrália e África do Sul.                                                                                                                                       | Total de 44 localidades nos Estados Unidos, Austrália e África do Sul.                                                                                                                   | Japão, Rússia, Coreia do Sul e Taiwan                                                                                                                                                            |
| <b>Desenho</b>                        | Ensaio clínico randomizado de fase II, duplo-cego, controlado por placebo.                                                                                                                  | Ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.                                                                                                                   | Ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.                                                                                               | Ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo.                                                                                                       |
| <b>População</b>                      | Pacientes com idade ≥18 anos com doença renal crônica estágio 3 (TFG 30 a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) e HK (K+ entre 5 e 6 mEq/l)                                                       | Pacientes com idade ≥18 anos com HK (K+ entre 5,0 e 6,5 mEq/l)                                                                                                                                               | Pacientes com idade ≥18 anos com HK (K+ ≥ 5,1 mEq/l)                                                                                                                                     | Pacientes com idade ≥18 anos com HK (K+ ≥ 5,1 mEq/l)                                                                                                                                             |
| <b>Intervenção e comparadores</b>     | ZS 0,3 g, 3 g, 5g ou 10 g 3 vezes ao dia por 48h<br><i>versus</i><br>placebo.                                                                                                               | <u>Fase de ataque:</u><br>ZS 1,25 g ou 2,5 g, ou 5 g ou 10 g por 48 h<br><u>Fase de manutenção:</u><br>ZS 1,25 g ou 2,5 g, ou 5 g ou 10 g por 12 dias<br><i>versus</i><br>placebo                            | <u>Fase de ataque:</u><br>ZS 10 g por 48 h<br><u>Fase de manutenção:</u><br>ZS 5 g ou 10 g por 28 dias<br><i>versus</i><br>placebo                                                       | <u>Fase de ataque:</u><br>ZS 10 g por 48 h<br><u>Fase de manutenção:</u><br>ZS 5 ou 10 g por 28 dias<br><i>versus</i><br>placebo                                                                 |
| <b>Desfechos principais</b>           | <u>Primário:</u> declínio do nível sérico de K+ em 48 h.<br><u>Secundários principais:</u> Taxa de redução do nível sérico de K+ em varios pontos no tempo, ocorrência de eventos adversos. | <u>Primário:</u> taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção em 48 h.<br><u>Secundários principais:</u> Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de | <u>Primário:</u> comparação do nível sérico de K+ médio na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).<br><u>Secundários principais:</u> proporção de pacientes em normopotassemia | <u>Primário:</u> nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).<br><u>Secundários principais:</u> proporção de pacientes em normopotassemia (K+ entre 3.5 a 5.0 mEq/L), |

|            |                                                                                                                    | manutenção em em 12 dias,<br>ocorrência de eventos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | (K+ entre 3.5 a 5.0 mEq/L),<br>ocorrência de eventos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ocorrência de eventos adversos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Resultados | <u>Declínio do nível sérico de K+ em 48 h.</u><br>ZS 10 g: -0,92±0,52 mEq/l<br>Placebo: -0,26±0,4 mEq/l<br>p=0,001 | <u>Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção em 48 h.</u><br>ZS 5 g: -0,54 mEq/l (IC95% -0,62 a -0,47)<br>ZS 10 g: -0,73 mEq/l (IC95% -0,82 a -0,65)<br>Placebo: -0,25 mEq/l (IC95% -0,32 a -0,19)<br>p=0,001<br><u>Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção em 48 h.</u><br>ZS 5 g: -0,21%/h<br>ZS 10 g: -0,30%/h<br>Placebo: -0,0,09%/h<br>(P<0.001)<br><u>Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 12 dias).</u><br>ZS 5 g: +0,09%/h<br>Placebo: +0,47%/h<br>p=0,008<br>ZS 10 g: +0,14%/h<br>Placebo: +1,04%/h | <u>Comparação do nível sérico de K+ médio na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).</u><br>ZS 5 g:<br>4,8 mEq/l (IC95% 4, a -4,9)<br>ZS 10 g:<br>4,5 mEq/l (IC95% 4,4 a 4,6)<br>ZS 15 g:<br>4,4 mEq/l (IC95% 4,3 a 4,5)<br>Placebo:<br>5,1 mEq/l (IC95% 5,0 a 5,2)<br>p<0,001<br><u>Proporção de pacientes normocalêmicos no dia 29 da fase de manutenção</u><br>ZS 5 g: 32/45 (71,1%)<br>ZS 10 g: 38/50 (76,0%)<br>ZS 15 g: 45/54 (85,2%)<br>Placebo: 39/82 (47,6%)<br><u>Qualquer evento adverso:</u><br>ZS 5 g: 24/45(53,3%)<br>ZS 10 g: 15/51 (29,4%)<br>ZS 15 g: 25/56 (44,6%)<br>Placebo: 27/85 (31,8%) | <u>Comparação do nível sérico de K+ médio na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).</u><br>ZS 5 g:<br>4,81 mEq/l (IC95% 4,69 a 4,94)<br>ZS 10 g:<br>4,38 mEq/l (IC95% 4,27 a 4,50)<br>Placebo:<br>5,32 mEq/l (IC95% 5,16 a 5,49)<br>p<0,001<br><u>Proporção de pacientes normocalêmicos no dia 29 da fase de manutenção</u><br>ZS 5 g: 58/99 (58,6%)<br>ZS 10 g: 75/97 (77,3%)<br>Placebo: 12/50 (24%)<br><u>Qualquer evento adverso:</u><br>ZS 5 g: 28/99 (28,3%)<br>ZS 10 g: 44/99 (44,4%)<br>Placebo: 10/50 (20,0%)<br><u>Evento adverso grave</u><br>ZS 5 g: 4/99 (3,0%)<br>ZS 10 g: 3/99 (4,0%)<br>Placebo: 1/50 (2,0%) |

|  |  |         |                                                                                                                           |  |
|--|--|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | p<0,001 | <u>Evento adverso grave</u><br>ZS 5 g: 5/45 (11,1%)<br>ZS 10 g: 2/51 (3,9%)<br>ZS 15 g: 3/56 (5,4%)<br>Placebo: 0/85 (0%) |  |
|--|--|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

**APÊNDICE 3** – Revisões sistemáticas selecionadas na revisão rápida da literatura sobre utilidades.

| Estudos                      |
|------------------------------|
| Fletcher et al., 2023 (86)   |
| Cooper et al., 2020 (87)     |
| Bonenkamp et al., 2020 (88)  |
| Chuasuwana et al., 2020 (89) |
| Verberne et al., 2021 (90)   |
| Wyld et al., 2012 (91)       |
| Liem et al., 2008 (92)       |

**ANEXO I** – Cópia da Bula do medicamento

**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**AstraZeneca do Brasil Ltda.**

**Sachês de pó para suspensão oral**

**5 g**



**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**LOKELMA<sup>®</sup>**  
**ciclossilicato de zircônio sódico hidratado**

**APRESENTAÇÕES**

Sachês com 5 g de pó para suspensão oral em embalagens contendo 30 ou 3 sachês.

**VIA ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

**LOKELMA<sup>®</sup> 5 g**

Cada sachê contém 5 g de ciclossilicato de zircônio sódico hidratado (contém aproximadamente 400 mg de sódio). Não há excipientes.

**II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

LOKELMA<sup>®</sup> é indicado para o tratamento da hipercalemia em pacientes adultos.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Eficácia e segurança clínica**

Os efeitos redutores de potássio de LOKELMA<sup>®</sup> foram demonstrados em três ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com hipercalemia. Os três estudos avaliaram o efeito inicial de LOKELMA<sup>®</sup> para corrigir a hipercalemia durante um período de 48 horas e dois dos estudos também avaliaram

a manutenção do efeito da normocalemia obtida. Os estudos de manutenção incluíram pacientes com doença renal crônica (58%), insuficiência cardíaca (10%), diabetes mellitus (62%) e em terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona - SRAA (68%). O total de 1760 pacientes receberam doses de LOKELMA®, sendo 507 pacientes expostos por pelo menos 360 dias. Além disso, a eficácia e segurança de LOKELMA® foi estudada em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 196 pacientes em hemodiálise crônica com hipercalemia, que receberam doses de LOKELMA® por 8 semanas. Nos estudos, LOKELMA® reduziu o potássio sérico e manteve a normocalemia independentemente da causa subjacente da hipercalemia, idade, sexo, raça, comorbidades ou utilização concomitante de inibidores do SRAA. Não foram impostas restrições na dieta; os pacientes foram instruídos a continuar a sua dieta normal sem quaisquer alterações específicas.

### **Um estudo com duas etapas randomizado, duplo-cego, controlado por placebo**

Neste estudo, 753 pacientes (idade média de 66 anos, intervalo de 22 a 93 anos) com hipercalemia ( $5,0 - \leq 6,5$  mmol/L, valor basal médio de potássio de 5,3 mmol/L) foram randomizados para receber LOKELMA® 1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g ou placebo três vezes ao dia nas 48 horas iniciais.

LOKELMA® mostrou reduções dose-dependentes nos níveis de potássio sérico nas concentrações de 2,5 g, 5 g e 10 g dentro de horas da administração da primeira dose (Tabela 1). Reduções estatisticamente significantes nos níveis de potássio foram observadas 1 hora após a primeira dose de 10 g de LOKELMA®. A redução média no potássio sérico foi de -0.7 mmol/L e 86% dos pacientes apresentaram valores de potássio normais dentro de 48 horas com uma dose de 10 g. Os pacientes com níveis basais de potássio mais elevados apresentaram uma maior resposta a LOKELMA®. Os pacientes com níveis de potássio pré-tratamento superiores a 5,5 mmol/L (média do valor basal de 5,8 mmol/L) obtiveram um decréscimo médio de 1,1 mmol/l em 48 horas, enquanto os pacientes com níveis de potássio basais inferiores ou iguais a 5,3 mmol/L obtiveram um decréscimo médio de 0,6 mmol/l com a dose mais elevada. A redução dos níveis de potássio foi semelhante entre os pacientes com doença renal crônica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e entre aqueles em terapia com inibidores do SRAA (bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas da aldosterona).

**Tabela 1** Alteração dos níveis de potássio na fase aguda a partir da avaliação basal em 48 horas

| Alteração média no potássio sérico em mmol/L<br>(Intervalos de confiança de 95%) Tamanho da amostra | Placebo                       | 1,25g 3x/dia                  | 2,5g 3x/dia                    | 5g 3x/dia                      | 10g 3x/dia                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Todos os Pacientes                                                                                  | -0,2<br>(-0,3, -0,2)<br>n=158 | -0,3<br>(-0,4, -0,2)<br>n=150 | -0,5*<br>(-0,5, -0,4)<br>n=137 | -0,5*<br>(-0,6, -0,5)<br>n=152 | -0,7*<br>(-0,8, -0,7)<br>n=140 |
| Potássio sérico basal <5,3 mmol/L                                                                   | -0,2<br>(-0,2, -0,1)<br>n=95  | -0,2<br>(-0,3, -0,1)<br>n=73  | -0,4*<br>(-0,5, -0,3)<br>n=71  | -0,4*<br>(-0,5, -0,3)<br>n=87  | -0,6*<br>(-0,7, -0,5)<br>n=92  |
| Potássio sérico basal 5,4-5,5 mmol/L                                                                | -0,4<br>(-0,5, -0,2)<br>n=22  | -0,4<br>(-0,5, -0,2)<br>n=37  | -0,5<br>(-0,6, -0,4)<br>n=29   | -0,7*<br>(-0,8, -0,5)<br>n=36  | -1,0*<br>(-1,1, -0,8)<br>n=26  |
| Potássio sérico basal >5,5 mmol/L                                                                   | -0,4<br>(-0,6, -0,3)<br>n=40  | -0,3<br>(-0,5, -0,2)<br>n=40  | -0,6<br>(-0,7, -0,4)<br>n=37   | -0,9*<br>(-1,0, -0,7)<br>n=29  | -1,1*<br>(-1,3, -0,9)<br>n=22  |

\*= valor-p <0,05

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram novamente randomizados para a mesma concentração da droga ativa ou para placebo administrados uma vez por dia durante 12 dias. Esta etapa do estudo atendeu aos desfechos de eficácia pré-definidos com as doses de 2,5 g, 5 g e 10 g comparado aos seus respectivos grupos de placebo. A eficácia foi consistente entre os subgrupos pré-especificados com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes mellitus ou em pacientes sob terapia com inibidores do SRAA. Ao final do período de tratamento, quando LOKELMA® deixou de ser administrado, os níveis de potássio aumentaram para valores próximos aos basais.

#### Um estudo de manutenção com extensão, com múltiplas etapas, controlado com placebo

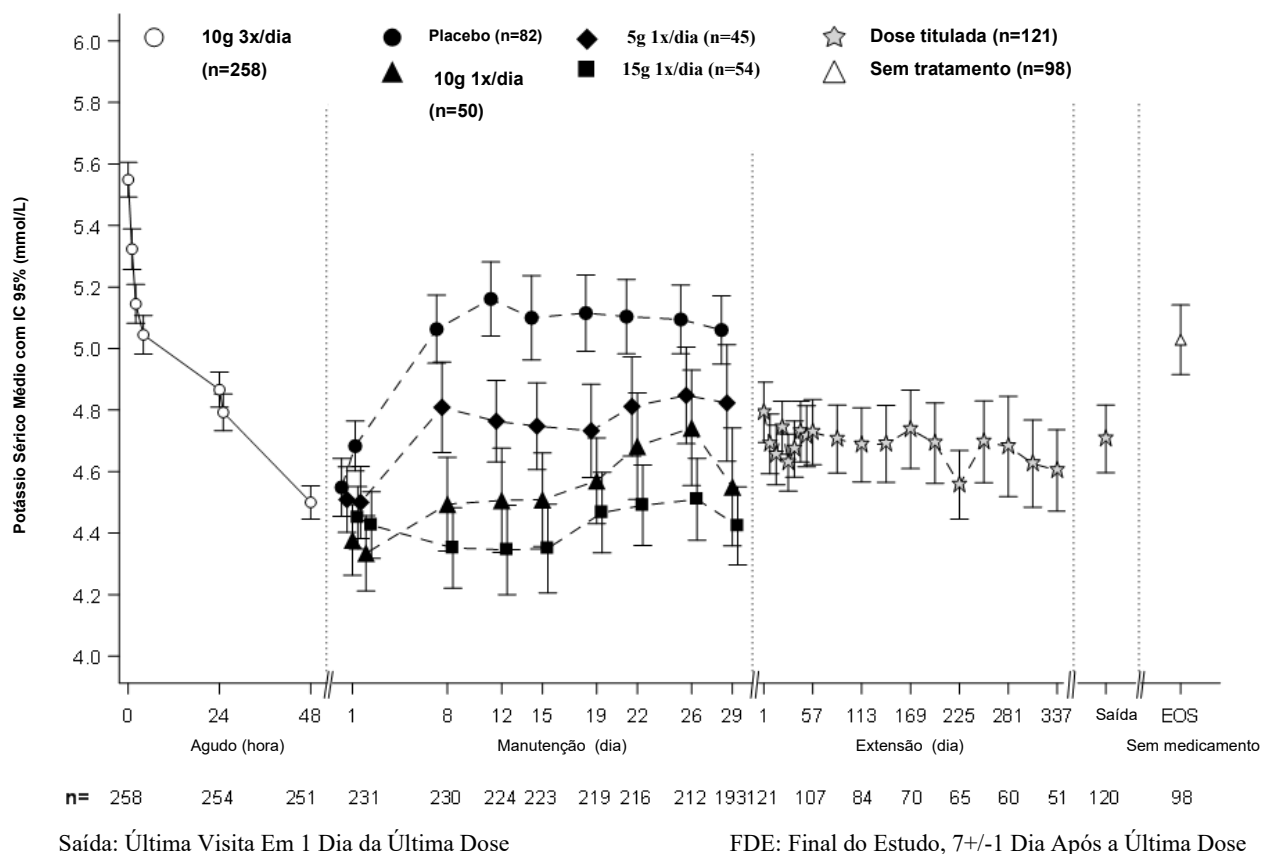
Na etapa de correção do estudo, 258 pacientes com hipercalemia (média do valor basal de 5,6; intervalo de 4,1-7,2 mmol/L) receberam 10 g de LOKELMA® administrado três vezes ao dia durante 48 horas. Foram observadas reduções no potássio 1 hora após a administração da primeira dose de 10 g de LOKELMA®. O tempo médio para atingir a normocalemia foi de 2,2 horas, com 84% dos pacientes atingindo a normocalemia dentro de 24 horas e 98% dentro de 48 horas. As respostas foram maiores em pacientes com hipercalemia mais grave; o potássio sérico

diminuiu 0,8, 1,2 e 1,5 mmol/L em pacientes com valores basais de potássio sérico  $< 5,5$ ,  $5,5-5,9$  e  $\geq 6,0$  mmol/L, respectivamente.

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram randomizados, de forma duplo-cega, para uma das três doses de LOKELMA® (5 g (n=45), 10 g (n=51) ou 15 g (n=56)) ou placebo (n=85) administrado uma vez ao dia durante 28 dias (etapa de descontinuação da randomização duplo-cega).

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico  $< 5,1$  mmol/L do 8º ao 29º Dia do Estudo foi maior com doses de 5 g, 10 g e 15 g de LOKELMA® uma vez ao dia (80%, 90% e 94%, respectivamente), comparado com o placebo (46%). Houve uma redução média no potássio sérico de 0,77 mmol/L, 1,10 mmol/L, 1,19 mmol/L e 0,44 mmol/L nos grupos tratados com as doses de 5 g, 10 g, 15 g de LOKELMA® uma vez por dia e placebo, respectivamente. Resultados da etapa de manutenção estendida (aberta): 123 pacientes participaram da etapa aberta de 11 meses. Os níveis médios de potássio sérico foram de 4,66 mmol/L ao longo do período de extensão. O tratamento foi descontinuado no fim do estudo (Dia 365). A Figura 1 apresenta os níveis médios de potássio sérico durante as etapas de correção e manutenção do estudo.

**Figura 1: Etapas de correção e manutenção: Níveis médios de potássio sérico**



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

### Um estudo de eficácia e segurança, em duas etapas, multicêntrico, aberto, com doses múltiplas

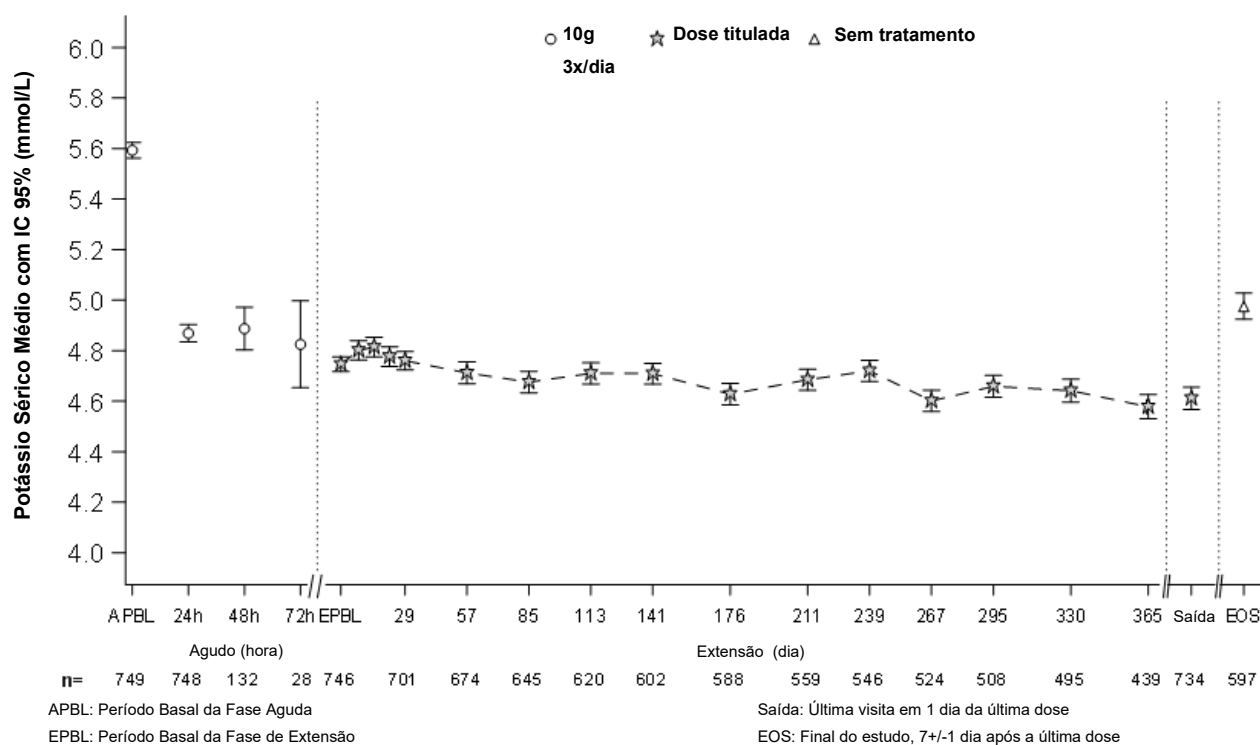
Os efeitos a longo prazo (até 12 meses) de LOKELMA® foram avaliados neste estudo em 751 indivíduos com hipercalemia (média basal de 5,59 mmol/L; intervalo de 4,3 - 7,6 mmol/L). As condições de comorbidade incluíram doença renal crônica (65%), diabetes mellitus (64%), insuficiência cardíaca (15%) e hipertensão (83%). O uso de diuréticos e inibidores do SRAA foi reportado por 51% e 70% dos indivíduos, respectivamente. Durante a etapa de correção, LOKELMA® foi administrado em uma dose de 10 g 3 vezes ao dia por um período de no mínimo 24 horas e até 72 horas. Os indivíduos que atingiram normocalemia (3,5-5,0 mmol/L, inclusive) dentro de 72 horas (n=746; 99%) foram incluídos na etapa de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na etapa de manutenção receberam LOKELMA® em uma dose inicial diária de 5 g, que pode ser aumentada em

incrementos de 5 g ao dia (até o máximo de 15 g uma vez ao dia) ou diminuída (até o mínimo de 5 g em dias alternados) com base no regime de titulação.

A redução média do potássio sérico foi de 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L e 1,10 mmol/L em 24 (n=748), 48 (n=104) e 72 (n=28) horas, respectivamente. O total de 126 pacientes apresentavam níveis basais de potássio sérico  $\geq 6.0$  mmol/L (potássio basal médio de 6,28 mmol/L) e estes pacientes apresentaram uma redução média de 1.37 mmol/L ao final da etapa aguda.

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico  $\leq 5,1$  mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 88% (IC 95% 0,857, 0,908) e  $\leq 5,5$  mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 99% (IC 95% 0,976, 0,995). A normocalemia foi mantida enquanto os pacientes permaneceram em tratamento com o medicamento e a média do potássio sérico aumentou após a descontinuação. Entre aqueles pacientes em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 89% não descontinuaram a terapia com inibidores do SRAA, 74% puderam manter a mesma dose durante a etapa de manutenção, e entre aqueles que não estavam em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 14% puderam iniciar esta terapia.

**Figura 2: Estudo Aberto de 12 Meses com Etapas de Correção e Manutenção - Média do Potássio Sérico**



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

### **Um estudo em pacientes com doença renal crônica com hipercalemia**

Este estudo foi um estudo de escalonamento de dose, duplo-cego, controlado com placebo em 90 pacientes (60 pacientes com LOKELMA®; 30 controles) com TFGe entre 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e hipercalemia (valor basal de potássio sérico de 5,2 mmol/l, intervalo de 4,6-6,0 mmol/L). Os pacientes foram randomizados para receber doses crescentes de LOKELMA® (0,3 g, 3 g e 10 g) ou placebo, administrado três vezes ao dia com alimentos durante dois a quatro dias. O desfecho primário foi a taxa de alteração no potássio sérico a partir da avaliação basal até os 2 primeiros dias de tratamento. O estudo atingiu o desfecho primário de eficácia com as doses de 3 g e 10 g de LOKELMA® comparado com o placebo. LOKELMA® na dose de 10 g e na dose de 3 g resultou em reduções máximas médias de 0,92 mmol/l e 0,43 mmol/l, respectivamente. As coletas de urina de 24 horas mostraram que LOKELMA® diminuiu a excreção urinária de potássio a partir da avaliação basal em 15,8 mmol/24 h em comparação com o aumento do placebo de 8,9 mmol/24 horas ( $p < 0,001$ ). A excreção de sódio manteve-se inalterada relativamente ao placebo (10 g 3x/dia, aumento de 25,4 mmol/24 horas comparado com o placebo que aumentou em 36,9 mmol/24 horas (não significativo)).

### **Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes em hemodiálise crônica**

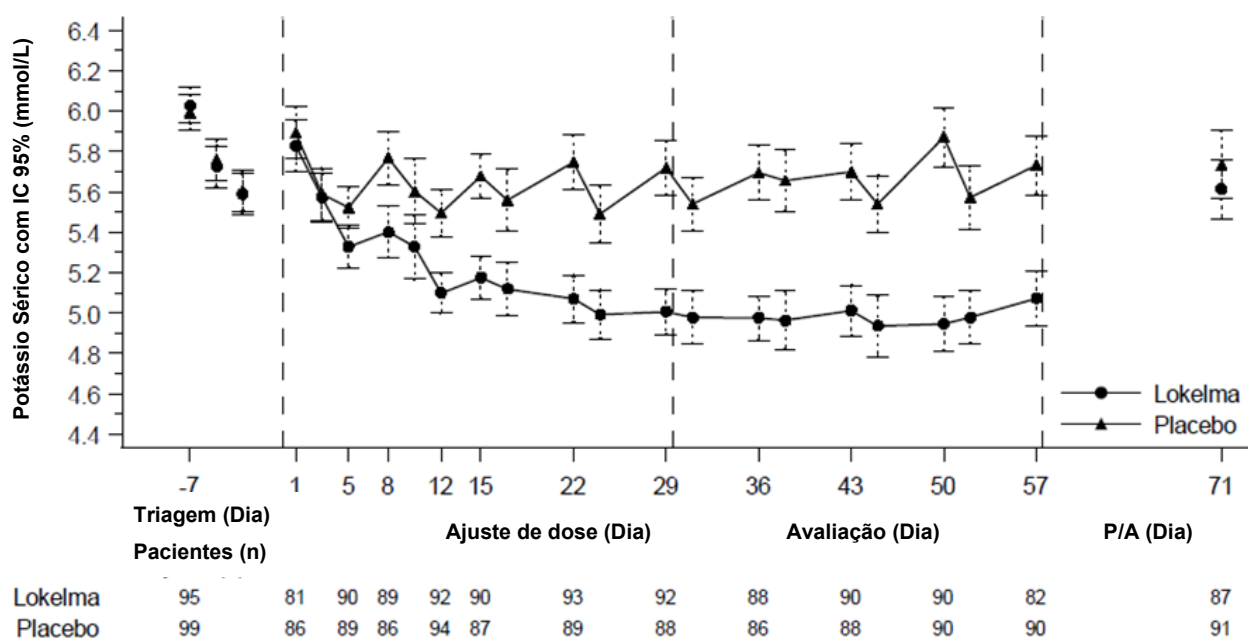
Neste estudo, 196 pacientes (idade média de 58 anos, faixa de 20 a 86 anos) com doença renal estágio terminal em diálise estável por pelo menos 3 meses e hipercalemia pré-diálise persistente foram randomizados para receber LOKELMA® 5 g ou placebo uma vez ao dia em dias em que não realizam diálise. Na randomização, os níveis séricos médios de potássio foram 5,8 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e 5,9 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Para alcançar o nível sérico de potássio pré-diálise entre 4,0 - 5,0 mmol/L durante o período de ajuste da dose (4 semanas iniciais), a dose poderia ser ajustada semanalmente em incrementos de 5 g até 15 g uma vez ao dia com base na dosagem de potássio pré-diálise aferida após o longo intervalo interdialítico. A dose atingida ao final do período de ajuste de dose foi mantida ao longo do período de avaliação subsequente de 4 semanas. A proporção de respondedores, definidos como aqueles que mantiveram um potássio sérico pré-diálise entre 4,0 e 5,0 mmol/L em pelo menos 3 de 4 tratamentos de diálise após o longo intervalo interdialítico e que não receberam terapia de resgate durante o período de avaliação, foi de 41% no grupo de LOKELMA® e 1% no grupo do placebo ( $p < 0,001$ ) (veja a Figura 3).

Em análises *post-hoc*, o número de vezes que os pacientes apresentaram potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação, foi maior no grupo de LOKELMA®. 24% dos pacientes estavam dentro deste intervalo em todas as 4 visitas no grupo de LOKELMA® e nenhum no grupo

do placebo. O número de pacientes que mantiveram o nível sérico de potássio entre 3,5 e 5,5 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação foi maior no grupo de LOKELMA®. Em todas as 4 visitas, o valor sérico de potássio estava dentro dessa faixa para 52% dos pacientes no grupo de LOKELMA® e para 5% dos pacientes no grupo do placebo, e por pelo menos 3 visitas o valor sérico de potássio estava dentro desse intervalo para 70% dos pacientes do grupo de LOKELMA® e 21% dos pacientes no grupo do placebo.

No final do tratamento, o nível sérico médio de potássio após a diálise foi de 3,6 mmol/L (intervalo 2,6 - 5,7 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e de 3,9 mmol/L (intervalo 2,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Não houve diferença entre os grupos de LOKELMA® e de placebo no ganho de peso interdialítico, um marcador da retenção de sódio e líquido. O ganho de peso interdialítico foi definido como o peso pré-diálise menos o peso pós-diálise da sessão de diálise anterior e foi medido após o longo intervalo interdialítico.

**Figura 3: Média dos níveis séricos de potássio pré-diálise ao longo do tempo em pacientes em diálise crônica**



P/A - período de acompanhamento

As barras de erro exibidas correspondem a intervalos de confiança de 95%.

n = Número de pacientes com a medida do nível de potássio não ausentes em uma visita particular.



## Referências Bibliográficas

Ash SR, Singh B, Lavin PT, Strovos F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015;88:404-411.

Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SA, Block G, Quinibi WY, Pergola P, Singh B. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.

Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin PT, Quinibi WY, Spinowitz B, Pakcham D, Roger S, yang A, Lerma E, Singh B. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia The HARMONIZE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312:2223-2233.

Fishbane S, Pergola P, Packham DK, Roger S, Lerma EV, Butler J, Von Haehling S, Spinowitz BS, Block G, Adler SH, Singh B, Lavin P, McCullough P, Kosiborod M. Maintained efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. *J Amer Soc Nephrol* 2017 Oct;28(Supl):390. (Poster session)

Fishbane, Steven et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, p. ASN. 2019050450, 2019.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de ação

LOKELMA® é um pó inorgânico não polimérico, não absorvido, com uma estrutura microporosa uniforme que captura preferencialmente o potássio em troca de cátions de hidrogênio e sódio. LOKELMA® é altamente seletivo para os íons de potássio, mesmo na presença de outros cátions, tais como cálcio e magnésio, *in vitro*. LOKELMA® captura o potássio ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI) e reduz a concentração de potássio livre no lúmen GI, diminuindo, desta forma, os níveis de potássio sérico e aumentando a excreção fecal de potássio para resolver a hipercalemia.

### Propriedades Farmacodinâmicas

LOKELMA® reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas. O ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não afeta as concentrações séricas de cálcio, magnésio e sódio. Em pacientes que não continuam o tratamento, os níveis de potássio aumentam. Há uma forte correlação entre os níveis iniciais de potássio sérico e a dimensão do efeito de LOKELMA®; os pacientes com níveis iniciais mais elevados de potássio sérico têm maior redução do potássio sérico.

Em um estudo realizado em indivíduos saudáveis aos quais foi dado LOKELMA® 5 g ou 10 g, uma vez ao dia durante quatro dias, uma redução dose-dependente na concentração de potássio sérico e na excreção urinária de potássio total foi acompanhada por aumentos médios na excreção fecal de potássio. Não foram observadas alterações estatisticamente significantes na excreção urinária de sódio.

Foi também demonstrado que LOKELMA® se liga ao amônio, *in vitro* e *in vivo*, removendo, deste modo, o amônio e aumentando os níveis séricos de bicarbonato. Os pacientes tratados com LOKELMA® apresentaram um aumento de bicarbonato de 1,1 mmol/L com 5 g uma vez por dia, de 2,3 mmol/L com 10 g uma vez por dia e de 2,6 mmol/L com 15 g uma vez por dia em comparação com um aumento médio de 0,6 mmol/L no grupo tratado com placebo. LOKELMA® demonstrou uma alteração nos níveis médios de aldosterona sérica (variação: -30% a -31%) em comparação com o grupo tratado com placebo (+14%). Não foram observados efeitos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica.

Além disso, foram observadas reduções médias do nitrogênio ureico sanguíneo (NUS) nos grupos de 5 g (-1,1 mg/dl) e de 10 g (-2,0 mg/dl) três vezes por dia, em comparação com pequenos aumentos médios nos grupos tratados com placebo (0,8 mg/dl) e com dose baixa de LOKELMA® (0,3 mg/dl).

### Propriedades Farmacocinéticas

LOKELMA® reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas.

### Absorção

LOKELMA® é um composto inorgânico, insolúvel, que não é sujeito a metabolismo enzimático. Além disso, estudos clínicos demonstraram que não é absorvido sistemicamente. Um estudo de balanço de massa *in vivo*, em ratos, mostrou que o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado foi recuperado nas fezes sem evidência de

absorção sistêmica. Devido a estes fatores e à sua insolubilidade, não foram realizados estudos *in vivo* ou *in vitro* para avaliar o seu efeito nas enzimas do citocromo P450 (CYP450) ou na atividade de transporte.

### **Eliminação**

LOKELMA® é eliminado pela via fecal.

### **Interações Medicamentosas**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA® (vide item “Interações Medicamentosas”).

### **Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a substância ativa.

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Hipocalemia**

Pode ser observada hipocalemia. A titulação de dose, como descrito na posologia de manutenção, pode ser necessária nestes casos para prevenir hipocalemia moderada ou grave. Em pacientes com níveis de potássio sérico < 3,0 mmol/L, LOKELMA® deve ser descontinuado e o paciente deve ser reavaliado. O potássio sérico deve ser monitorado quando for clinicamente indicado, por exemplo após alterações nos medicamentos que afetam a concentração de potássio sérico (como o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ou diuréticos), e a dose de LOKELMA® titulada, se necessário.

### **Interferência em imagem de Raio-X**

LOKELMA® pode ser opaco aos raios X e, portanto, pode afetar a interpretação dos resultados radiográficos.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

### **Uso durante a gravidez e lactação**

Não foram conduzidos estudos clínicos em mulheres grávidas ou lactantes.

Estudos de reprodução conduzidos em doses equivalentes à humana de 115 g/dia em coelhos e 58 g/dia em ratos (presumindo-se uma massa corporal de 60 kg) não indicaram efeitos nocivos diretos relacionados à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos de uma resposta humana, LOKELMA® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe justificar quaisquer riscos para o feto.

Devido às suas propriedades físico-químicas, o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não é absorvido sistemicamente e não se espera a sua excreção no leite materno.

### **Categoria B**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações Medicamentosas**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA®.

### **Efeito do LOKELMA® em outros medicamentos**

Uma vez que LOKELMA® não é absorvido ou metabolizado pelo organismo e não se liga significativamente a outros medicamentos, os efeitos sobre outros medicamentos são limitados.

LOKELMA® pode aumentar transitoriamente o pH gástrico através da absorção dos íons de hidrogênio, o que pode levar a alterações na solubilidade e na cinética de absorção de medicamentos administrados concomitantemente com biodisponibilidade dependente do pH. Portanto, LOKELMA® deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de medicamentos orais com biodisponibilidade dependente do pH gástrico clinicamente significativa.

Exemplos de medicamentos que devem ser tomados 2 horas antes ou depois de LOKELMA® para evitar a interação medicamentosa do possível aumento do pH gástrico são listados abaixo:

| Classe Medicamentosa           | Fármacos                                                                                       |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antifúngicos azólicos          | Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol                                                          |
| Medicamentos anti-HIV          | Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina |
| Inibidores da tirosina quinase | Erlotinibe, Dasatinibe, Nilotinibe                                                             |

LOKELMA® pode ser administrado concomitantemente, sem espaçamento dos horários das doses, com medicamentos orais que não exibem biodisponibilidade dependente de pH.

Em um estudo clínico de interação medicamentosa conduzido em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA® com anlodipino, dabigatрана, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipizida, varfarina, losartana ou levotiroxina não resultou em interações medicamentosas clinicamente significativas. Não foram necessários ajustes de dose ou separação do tempo de administração para estes medicamentos.

Em um outro estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA® 15 g com tacrolimo 5 mg resultou em um decréscimo da AUC e  $C_{max}$  em 37% e 29%, respectivamente. Portanto, tacrolimo deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois de LOKELMA®. No mesmo estudo, a administração concomitante de LOKELMA® e ciclosporina não mostrou interação clinicamente significativa.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

LOKELMA® tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo, administrar imediatamente (vide item “Modo de usar”).**

**Aspecto físico**

LOKELMA® pó para suspensão oral é apresentado da seguinte maneira: pó cristalino, insolúvel, de cor branca a cinza.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR****Modo de usar**

Os pacientes devem ser instruídos a esvaziar o conteúdo total do sachê, ou sachês, com base na dose prescrita, em um copo contendo aproximadamente 45 ml de água. Mexer bem e beber enquanto o pó ainda estiver suspenso, já que o produto não se dissolve. A suspensão é insípida e tem aspecto de um líquido turvo. Se o pó assentar, a água deve ser mexida novamente. Se necessário, o paciente pode enxaguar o copo com um pouco de água e beber até tomar todo o medicamento.

Deve-se assegurar que todo o produto seja ingerido.

LOKELMA® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

**Posologia****Fase de correção do tratamento de hipercalemia**

Em pacientes cujos níveis de potássio sérico são  $> 5,0$  (mmol/L), a dose inicial recomendada de LOKELMA® para atingir a normocalemia (níveis de potássio normais entre 3,5 e 5,0 mmol/L) é 10 g, administrada três vezes ao dia, sob a forma de suspensão oral em água. Em geral, a normocalemia é obtida dentro de 24 a 48 horas. Se o potássio sérico medido permanecer superior a 5,0 mmol/L ao final de 48 horas, um dia adicional (24 horas) de administração de 10 g três vezes por dia pode ser administrado, antes de iniciar a dose de manutenção. Se a normocalemia não for obtida ao final do dia 3, devem ser consideradas outras abordagens terapêuticas.

### **Fase de manutenção do tratamento de hipercalemia**

Para o tratamento de manutenção contínuo, a dose mínima efetiva para prevenir a recorrência de hipercalemia deve ser estabelecida. Recomenda-se uma dose de 5 g uma vez ao dia, com possibilidade de titulação até 10 g uma vez por dia ou redução de até 5 g em dias alternados (dia sim/dia não), conforme necessário, para manter um nível de potássio normal. Não deve ser utilizado mais de 10 g por dia durante a terapia de manutenção.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados regularmente durante o tratamento. A frequência de monitoramento depende de uma variedade de fatores, incluindo outros medicamentos concomitantes, progressão da doença renal crônica e ingestão dietética de potássio.

### **Esquecimento de dose**

Se um paciente esquecer uma dose, deve ser instruído a tomar a próxima dose no horário habitual.

### **População especial**

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Não são necessárias alterações nas doses normais para pacientes com insuficiência renal que não estejam em hemodiálise crônica.

Para pacientes em diálise, LOKELMA® deve ser administrado somente nos dias em que o paciente não for submetido à diálise. A dose inicial recomendada é de 5 g uma vez ao dia. Para estabelecer a normocalemia (4,0-5,0 mmol/L), a dose pode ser aumentada ou diminuída semanalmente com base no valor de potássio sérico pré-diálise após um longo intervalo interdialítico. A dose pode ser ajustada em intervalos de uma semana com incrementos de 5 a 15 g, uma vez ao dia, em dias em que o paciente não é submetido à diálise. Para manter a normocalemia, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (por exemplo, mensalmente).

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

#### **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

#### **Pacientes pediátricos**

A eficácia e segurança de LOKELMA® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Estudos clínicos

A segurança de LOKELMA® foi avaliada em estudos clínicos para a redução de hipercalemia que envolveram mais de 1.500 pacientes.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram eventos relacionados a edema, os quais foram reportados por 5,7% dos pacientes tratados com LOKELMA® (1,7%, 2,7%, 5,2% e 14,3% dos pacientes randomizados para placebo, LOKELMA® 5 g, 10 g ou 15 g uma vez ao dia por até um mês, respectivamente). Cinquenta e três por cento destes pacientes foram tratados com a introdução de diuréticos ou com o ajuste da dose de um diurético; os outros não precisaram de tratamento.

Nos estudos clínicos, 4,1% dos pacientes tratados com LOKELMA® desenvolveram hipocalemia com um valor de potássio sérico inferior a 3,5 mmol/L, o que foi resolvido com ajuste de dose ou com a descontinuação de LOKELMA®.

### Lista tabulada de reações adversas

Foi utilizada a seguinte convenção para a frequência das reações adversas: Muito comum ( $\geq 1/10$ ); Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muito rara ( $< 1/10.000$ ); Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 2** Lista de reações adversas em estudos clínicos

| Classe de Sistemas de Órgãos                            | Comum                                       |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Distúrbios do metabolismo e nutrição                    | Hipocalemia                                 |
| Distúrbios gastrointestinais                            | Constipação <sup>a</sup>                    |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | Eventos relacionados a edema <sup>b,c</sup> |

<sup>a</sup> Em estudos clínicos realizados em países com a população predominantemente asiática, constipação foi observado uma frequência estimada de 8,9% em pacientes que receberam LOKELMA®, o que foi resolvido com o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

<sup>b</sup> Inclui Retenção de Líquidos, Edema Generalizado, Hipervolemia, Edema Localizado, Edema, Edema Periférico, Inchaço Periférico.

<sup>c</sup> Reações adversas apenas na fase de manutenção.



**Atenção:** este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

## **10. SUPERDOSE**

A superdose de LOKELMA® pode originar hipocalcemia. O potássio sérico deve ser verificado e pode ser dado um suplemento de potássio, conforme necessário.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **III) DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1618.0282

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: AndersonBrecon Inc. – Rockford – Estados Unidos da América

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Todas as marcas registradas nesta embalagem são de propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

LOK009

**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 26/01/2024.**

**SAC**  
**@ASTRAZENECA.COM**  
**0800 014 5578**



## Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                      | Dados da petição/notificação que altera bula |                      |                                                                                      |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                  |                                                      |
|-------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do expediente | Assunto                                                                              | Data do expediente                           | Número do expediente | Assunto                                                                              | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                           |
| -                             | -                    | 10458 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO – Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 07/02/2020                                   | 0523674/18-2         | 11306 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Registro<br>de Medicamento<br>Novo                  | 10/08/2020        | Bula Inicial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | VP/VPS           | Sachês de pó para<br>suspensão oral<br><br>10g e 5 g |
|                               |                      |                                                                                      | 26/01/2024                                   | -                    | 10458 –<br>MEDICAMENTO<br>NOVO – Inclusão<br>Inicial de Texto de<br>Bula – RDC 60/12 | 26/01/2024        | Apresentações<br><br>7. Cuidados de<br>armazenamento<br>do<br>medicamento/ 5.<br>Onde, como e<br>por quanto<br>tempo posso<br>guardar este<br>medicamento?<br><br>5. Advertências<br>e precauções /4.<br>O que devo<br>saber antes de<br>usar este<br>medicamento?<br><br>8. Posologia e<br>modo de usar/6.<br>Como devo usar<br>este<br>medicamento?<br><br>6. Interações<br>medicamentosas | VP/VPS           | Sachês de pó para<br>suspensão oral<br><br>5 g       |

| Dados da submissão eletrônica |                      |                                                                                                                          | Dados da petição/notificação que altera bula |                      |                                                                                                                          |                   | Dados das alterações de bulas                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                                                |
|-------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Número do expediente | Assunto                                                                                                                  | Data do expediente                           | Número do expediente | Assunto                                                                                                                  | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                           | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                     |
| ---                           | ---                  | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação<br>de Alteração de Texto<br>de Bula – publicação<br>no Bulário RDC<br>60/12 | 26/01/2024                                   | NA                   | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO - Notificação<br>de Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | 26/01/2024        | <b>VPS</b><br>8. Posologia e<br>modo de usar<br>9. Reações<br>adversas<br><br><b>VP</b><br>4. O que devo<br>saber antes de<br>usar este<br>medicamento?<br>6. Como devo<br>usar este<br>medicamento?<br>8. Quais os<br>males que este<br>medicamento<br>pode me causar? | VP/VPS           | Sachês de pó para<br>suspensão oral<br><br>5 g |