

Brasília, DF | Dezembro de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº

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

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saud.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB)

Daniela Ponce

Juliana Machado Rugolo

Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso

Silvana Andrea Molina Lima

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thaís Conceição BorgesCMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Patente

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária –(Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar – (ANS), Conselho Nacional de Saúde – (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde – (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina – (CFM), Associação Médica Brasileira –(AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	19
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	20
Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas realizada pelo demandante.	21
Quadro 5. Avaliação do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), sobre os estudos apresentados pelo demandante.	23
Quadro 6. Características dos estudos incluídos na síntese de evidência clínica.	25
Quadro 7. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2, utilizando o ROBVIS (https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool).	32
Quadro 8. Perfil de evidências sobre a eficácia do CZS no tratamento da hipercalemia de pacientes com DRC -Elaboração NATS-HCFMB.	33
Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	35
Quadro 10. População elegível ao tratamento com CZS utilizando o método epidemiológico, de acordo com dados do IBGE.	42
Quadro 11. Projeção de market share do CZS no cenário referência.	43
Quadro 12. Projeção de market share do CZS no cenário alternativo.	43

TABELAS

Tabela 1. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).	13
Tabela 2. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a razão albumina/creatinina (RAC) urinária.	14
Tabela 3. Estimativa do custo do tratamento farmacológico anual com CZS por paciente.	39
Tabela 4. Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade do CZS para tratamento da HK na DRC.	40
Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.	41
Tabela 6. Estimativa do impacto orçamentário ao final do horizonte de cinco anos.	44
Tabela 7. Análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.	44
Tabela 8. Documento de patente do medicamento ciclossilicato de zircônio sódico depositados no INPI.	54

FIGURAS

Figura 1. Seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.	22
Figura 2. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS em relação ao grupo controle na redução do nível de K+ sérico em 48h.	26
Figura 3. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao grupo controle nos níveis séricos de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).	27
Figura 4. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao grupo controle nos níveis séricos de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).	28
Figura 5. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção.	28
Figura 6. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção.	29
Figura 7. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na incidência de qualquer evento adverso.	29
Figura 8. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na incidência de qualquer evento adverso.	30

Figura 9. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na incidência de eventos adversos graves.....	31
Figura 10. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na incidência de eventos adversos graves.....	31
Figura 11. A. Estrutura do modelo econômico utilizado para representar a doença renal crônica. B. Estrutura do modelo de Markov para a análise de custo-efetividade do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante. Legenda: DRC; doença crônica renal, HD; hemodiálise, TX; transplante renal.....	37
Figura 12. Gráfico de Tornado (análise de sensibilidade determinística univariada) da incorporação do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.....	40
Figura 13. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.....	41

Relatório preliminar

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	13
4.2 TRATAMENTO RECOMENDADO.....	15
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	18
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	19
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	19
6.1 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE	20
6.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	24
6.3 SÍNTSE DOS RESULTADOS.....	26
6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	26
6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	29
6.3.3 Avaliação do risco de viés	31
6.3.4 Certeza geral das evidências (GRADE)	32
6.3.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	35
7.1 AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	35
7.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	42
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	45
9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	46
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
11 . PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	47
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
13. REFERÊNCIAS.....	49
ANEXOS.....	53
APÊNDICE.....	54

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante AstraZeneca do Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do ciclossilicato de zircônio sódico utilizado na prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS). Esse documento foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em parceria com a Secretaria-Executiva da CONITEC.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ciclossilicato de zircônio sódico.

Indicação: Prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5.

Demandante: AstraZeneca do Brasil Ltda.

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública devido à sua crescente prevalência, alta morbimortalidade e custos elevados. No Brasil, estima-se que cerca de 10 milhões de pessoas apresentem alguma disfunção renal, com uma prevalência de DRC de 50/100.000 habitantes. A hipercalemia (HK), caracterizada pela elevação sérica de potássio (K+), é uma condição grave associada a riscos de arritmia, hospitalização e morte, além de limitar o uso de medicamentos nefro e cardioprotetores. No SUS, o manejo atual da HK inclui ajuste dietético e uso de medicações como diuréticos.

Pergunta: Ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) é eficaz e seguro no tratamento da HK em pacientes adultos com DRC estágio 4 em acompanhamento ambulatorial?

Evidências clínicas: As evidências clínicas foram baseadas em 4 ensaios clínicos randomizados (ECRs). Os estudos indicaram que o CZS é bem tolerado e eficaz na redução dos níveis séricos de K+, promovendo normopotassemia, independentemente do uso de inibidores do Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona (iSRAA) ou da causa subjacente. Resultados significativos na redução do K+ foram observados nas primeiras horas após a administração, com normalização na maioria dos pacientes em até 48 horas. Embora os estudos tenham sido avaliados pelo demandante como de baixo risco de viés e alta certeza da evidência, após avaliação realizada pelo NATS-HCFMB, todos os ECR incluídos apresentaram algumas preocupações. E a certeza da evidência foi considerada de moderada a baixa com penalização no domínio imprecisão.

Avaliação econômica: O demandante realizou um estudo de custo-utilidade para avaliar o uso de iECA ou BRA associado ao CZS em comparação à ausência dessas terapias em pacientes com DRC estágio 4. O modelo propôs que a redução dos níveis de potássio com CZS permite a manutenção do uso de iSRAA, retardando a progressão da doença e reduzindo o risco de morte, com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 39.394,65 por QALY ganho. O uso de iSRAA e CZS adiou a necessidade de TRS em dois anos, sendo considerado custo-efetivo no Brasil. Apesar da robustez econômica do modelo, o NATS-HCFMB destaca a ausência de evidências clínicas diretas que comprovem o impacto da redução do potássio em desfechos como progressão para hemodiálise (HD) ou mortalidade, limitando a extrapolação e a validade das conclusões apresentadas.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) estimou a população-alvo com base na projeção populacional de adultos para 2025, identificando 4.818 pacientes elegíveis no primeiro ano. Foram considerados dois cenários: no cenário de referência, nenhum paciente utilizaria o medicamento; no cenário alternativo, foi projetada uma difusão gradual do uso do CZS, alcançando 80% dos pacientes em cinco anos. A incorporação do CZS para pacientes com HK e DRC estágio 4 foi associada a uma economia de R\$ 68.191.508,03 ao final de cinco anos, devido à postergação do início de terapias renais substitutivas (TRS). Apesar da robustez metodológica, o NATS-HCFMB destacou a falta de evidências clínicas diretas que confirmem a efetividade da redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, limitando a validade das projeções apresentadas.

Experiências internacionais: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), recomendou o uso do CZS para tratamento agudo da HK em pacientes adultos com risco de vida devido à hiperpotassemia, em 2019. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso do CZS desde 2020 para pacientes com nível de K+ 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.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada 1 tecnologia para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos com doença renal crônica em acompanhamento ambulatorial e hiperpotassemia. O patirómero sorbitex cálcico é um modulador do metabolismo de potássio, que está registrado na EMA e FDA.

Considerações finais: CZS é uma opção eficaz e segura para o tratamento da HK em pacientes com DRC. Contudo, até o momento não há evidências que sustentem um impacto desse medicamento em desfechos clínicos mais significativos, como, por exemplo, na redução da progressão da DRC, eventos cardiovasculares ou mortalidade por meio da manutenção do uso de iECA ou BRA.

Perspectiva do paciente: Chamada Pública nº 63/2024 esteve aberta durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024 e recebeu sete inscrições. A participante relatou que começou a sentir muita dor na região lombar e que passou por vários médicos até chegar ao diagnóstico da DRC, em 2010. Em 2022 começou a usar o CZS, pois seus níveis de potássio no sangue estavam muito altos. Passou por um período em que deixou de fazer uso do CZS, o que levou a aumentar seus níveis de potássio no sangue. Em setembro de 2024, foi recomendado o retorno do uso do CZS e suas taxas de potássio voltaram a diminuir. Ela relatou que começou a usar um envelope do medicamento por semana, após um mês depois passou a usar três envelopes por semana e, atualmente, faz uso de um envelope por dia. Contou que não tem dificuldades no uso e que percebeu que os sintomas melhoraram.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia cinco de dezembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento CZS para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5. Para essa recomendação, os membros apontaram incertezas atreladas à avaliação econômica, especialmente quanto à falta de evidências clínicas diretas que confirmem a efetividade da redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, limitando a validade das conclusões apresentadas.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A DRC é atualmente entendida como um problema de saúde pública, devido a sua prevalência crescente, morbimortalidade elevada e altos custos demandados para a manutenção dos pacientes renais crônicos dialíticos nas diversas modalidades de terapia renal substitutiva (TRS) existentes (hemodiálise, diálise peritoneal e transplante renal).¹⁻³

A DRC é uma condição clínica definida pela presença de anormalidade estrutural ou funcional renal durante um período de pelo menos três meses. A anormalidade funcional é estabelecida pela eTFG inferior a 60 mL/min/1.73 m², enquanto as alterações estruturais incluem albuminúria ≥30 mg por 24 horas ou razão albumina/creatinina (RAC) urinária ≥30 mg/g; anormalidades no sedimento urinário, na histologia ou na imagem, sugerindo dano renal; distúrbios tubulares renais; ou histórico de transplante renal.¹ A tabela 1 mostra a definição e classificação da DRC.¹

Tabela 1. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).

Estágio	TFG (mL/min por 1,73m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal e presença de anormalidades estruturais (albuminúria ≥30 mg ou alterações na imagem, histologia renal ou sedimento urinário)
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída e presença de anormalidades estruturais (albuminúria ≥30 mg ou alterações na imagem, histologia renal ou sedimento urinário)
3 (a e b)	30-59	TFG moderadamente diminuída
4	15-29	TFG gravemente diminuída
5	< 15	Falência renal
5D	< 15 em diálise	Falência renal em terapia substitutiva

Fonte: Adaptado do KDIGO 2024.

A DRC também é classificada de acordo com a presença e intensidade da RAC urinária, conforme mostra a tabela 2.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

13

Tabela 2. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a razão albumina/creatininina (RAC) urinária.

Estágio	RAC urinária (mg/g)	Descrição
A1	<30	Normal a leve
A2	30- 299	Moderada
A3	> 300	Grave

Fonte: Adaptado do KDIGO 2024.

Em 2017, um total de 697,5 milhões de casos de DRC foram constatados em todo o mundo, gerando uma prevalência estimada da doença de 9,1%. Cerca de um terço de todos esses casos era procedente da China (132,3 milhões) e da Índia (115,1 milhões). Países como Bangladesh, Brasil, Indonésia, Japão, México, Nigéria, Paquistão, Rússia, Estados Unidos da América (EUA) e Vietnã contribuíram, cada um, com mais de 10 milhões de casos da doença.⁴

Estratificando a DRC de acordo com seus estágios e condições clínicas, a prevalência mundial em 2017 para cada um deles foi de 5% (DRC em estágios 1-2), 3,9% (estágio 3), 0,16% (estágio 4), 0,07% (estágio 5), 0,041% (pacientes em diálise) e 0,011% (transplantados renais).^{4,5} Ainda na análise dos dados de 2017, constatou-se mortalidade global ocasionada pela DRC de 1,2 milhões, sendo que sua taxa em todas as idades aumentou em 41,5% durante o período de 1990 a 2017. Ao observar determinadas regiões, foi possível detectar que a taxa de mortalidade por DRC ajustada por idade aumentou em torno de 60% nas regiões da América Latina central, Ásia central e América do Norte de alta renda, respectivamente.^{4,5}

Os dados sobre a incidência e prevalência da DRC no Brasil são muito esparsos, diferindo mediante as características dos estudos realizados. Cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal e a prevalência de DRC é de 50/100.000 habitantes, inferior ao que é visto nos Estados Unidos (110/100.000) e no Japão (205/100.000), sugerindo a possibilidade de sub diagnóstico da doença no país.⁵ Um estudo prospectivo multicêntrico (2008-2010) que envolveu seis capitais brasileiras (Belo Horizonte, Porto Alegre, Rio de Janeiro, Salvador, São Paulo e Vitória) e mais de 14.500 trabalhadores ativos ou aposentados (idade: 35-74 anos) apontou uma prevalência geral da DRC no país de 8,9%, sendo maior em indivíduos de menor nível socioeconômico, assim como em negros e indígenas.^{6,7}

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2023, atualmente, 157.000 brasileiros encontram-se em TRS, ou seja, no estágio 5D da DRC.⁴⁴ Em estudo recentemente publicado, Moraes e cols mostraram que os custos médios envolvidos no manejo dos pacientes com DRC aumentam de forma substancial à medida que a doença progride. Por

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

14

exemplo, no estágio G1, este valor acumulado ao longo de quatro anos gira em torno de R\$7.100, enquanto para o estágio G5 esse número ultrapassa R\$26.800, pois o paciente apresenta maiores chances de ser encaminhado ao tratamento dialítico dentro deste período. Apesar de apresentar uma carga econômica relevante, o tratamento aplicado na etapa de pré-diálise pode reduzir em mais de R\$ 33 mil o custo médio para cada ano de tratamento dialítico evitado.⁸

No geral, os pacientes com DRC apresentam sinais e sintomas mais evidentes nos estágios mais avançados da doença. Entre os sintomas destacam-se anemia, fraqueza, fadiga, emagrecimento, prurido, síndrome das pernas inquietas, dor crônica, sintomas gastrintestinais (inapetência, náusea, vômito, constipação), edema e dispneia.^{9,10} Já as alterações laboratoriais decorrentes da DRC, como anemia, distúrbio do cálcio, fósforo e paratormônio, também chamada de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (DMO), acidose e hipercalemia, podem estar presentes a partir do estágio 3B da DRC.^{9,10}

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia e progressão da DRC. Sabe-se que, apesar de os néfrons suportarem aumento transitório na carga de filtração glomerular, elevações persistentes na TFG e da pressão de filtração (hipertensão glomerular) desencadeiam processos inflamatórios e estresse oxidativo que culminam com a esclerose glomerular.¹⁰⁻¹²

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com diretrizes e recomendações para prática clínica, o objetivo do tratamento de pacientes com DRC deve ser a prevenção da progressão da doença e o tratamento de suas complicações.^{1, 12,13} Especificamente, deve-se buscar retardar a perda da função renal e postergar a necessidade de TRS.¹³⁻¹⁶

O tratamento conservador compreende o tratamento não dialítico e envolve cuidados abrangentes com foco em retardar a progressão da doença renal, tratar as complicações da DRC como anemia, DMO, acidose, hipercalemia e doença cardiovascular e o seguimento multiprofissional e compartilhamento de decisões.^{1,12-17} Dentre o tratamento não medicamentoso, encontra-se a mudança no estilo de vida, incluindo a cessação do tabagismo, a prática de exercícios físicos, a redução de peso e as orientações nutricionais como restrição de sal, de fósforo e proteínas da dieta.

Quanto à terapia farmacológica envolvida no tratamento conservador da DRC tem como foco o tratamento e prevenção das complicações cardiovasculares e da própria doença renal e inclui o manejo da hipertensão, com o uso de anti-hipertensivos (inibidores da enzima conversora da angiotensina – iECA, bloqueadores de receptores da angiotensina – BRA, antagonistas da aldosterona, betabloqueadores) para diminuir o número de mortes e eventos cardiovasculares nos pacientes com DRC; a correção da anemia, com suplementação de ferro ou uso de eritropoietina; o controle glicêmico (ou seja, manejo do DM), com a administração de hipoglicemiantes orais (p.ex. inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2, inibidores da dipeptidil peptidase-4) e/ou insulina; o uso de quelantes de fósforo, calcimiméticos e/ou análogos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

15

de vitamina D para as desordens minerais e ósseas; o manejo da dislipidemia, com o uso de estatinas, podendo haver associação com ezetemibe; e o tratamento da acidose metabólica, principalmente através do uso de bicarbonato e o tratamento da hipercalemia.^{1, 14-17} As drogas disponíveis no sistema único de saúde de saúde (SUS) para atenuar a progressão da DRC são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGTL-2).¹³⁻¹⁷ O uso de iECA e BRA pode representar um desafio adicional para pacientes com DRC, uma vez que o uso desses medicamentos acarreta o aumento do risco de HK.

O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) desempenha 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, medicamentos inibidores do SRAA (iSRAA), como é o caso dos IECA e BRA, são recomendados para tratamento de pacientes com DRC em primeira linha, tanto em diretrizes internacionais quanto brasileiras.^{12,13}

As diretrizes internacionais, como *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)¹ e *European Society of Cardiology* (ESC)⁴⁵ 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 confirma o benefício dos medicamentos iSRAA para pacientes com DRC. A metanálise em rede de Zhang e colaboradores¹³ 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+ e o aumento do risco de HK.⁹⁻²¹ 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 medicamentos¹⁷. 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 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.⁴⁶

A hipercalemia (HK) é uma condição potencialmente ameaçadora à vida caracterizada pela elevação do potássio (K+) sérico decorrente da ingestão excessiva de K+, desvio de K+ do líquido intracelular para o extracelular, eventos adversos de medicamentos ou eliminação ineficaz de K+. Geralmente, aceita-se que a normopotassemia (ou seja, níveis

normais de K+) é alcançada quando o K+ 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.^{46,47} 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.^{47,48} 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+ sérico pode causar alterações graves na eletrofisiologia cardíaca.^{48,49}

A prevalência e incidência da HK são difíceis de estimar e variam de acordo com os limites de K+ sérico adotados para sua definição, frequência de monitoramento dos níveis de K+ sérico e heterogeneidade da população estudada.⁴⁹⁻⁵⁰ Humphrey e colaboradores⁵¹ 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 de 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 colaboradores⁵², que inclui 157.766 portadores de DRC (taxa de filtração glomerular, TFG <60 ml/min/1,73 m²), 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. Pocoits-Filho et al.⁴¹ descreveram que a prevalência de HK em pacientes brasileiros com DRC acompanhados por nefrologistas variou de 25 a 41%, de acordo com o estágio da DRC.

As estratégias disponíveis no SUS usadas atualmente para o manejo de HK são a adequação do consumo de potássio na dieta e o uso de medicações como diuréticos. Outras estratégias não incorporadas pelo SUS incluem uso de bicarbonato de sódio (em caso de acidose metabólica associada) e de quelantes (resinas de troca de potássio). Como última opção, a redução ou suspensão dos iECA ou BRA, o que sabidamente contribui para piores desfechos cardiorrenais em pacientes com DRC. Todas essas opções terapêuticas, entretanto, são limitadas em termos de eficácia e efeitos adversos. Neste contexto, a demandante sugere que novos agentes trocadores de K+, como o CZS, já recomendados por Consensos e Diretrizes de Sociedades Médicas, por promoverem o manejo adequado da HK através do controle dos níveis séricos de K+ a longo prazo, possam ser incorporados pelo SUS, prevenindo os desfechos desfavoráveis associados à HK e permitindo que pacientes com DRC possam se beneficiar dos efeitos protetores cardíacos e renais dos iECA ou BRA.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ciclossilicato de Zircônio Sódico
Nome comercial	Lokelma®
Apresentação	Sachês com 5 g de pó para suspensão oral em embalagens contendo 30 ou 3 sachês.
Detentor do registro	Anderson Brecon Inc. – Rockford – Estados Unidos da América
Fabricante	AstraZeneca do Brasil Ltda
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de hipercalemia em pacientes adultos
Indicação proposta	Tratamento de hipercalemia em pacientes adultos
Posologia e Forma de Administração	Caixas de 3 sachês de 5g e 30 sachês de 5g.
Patente	BR112015008962 (formulação, vigência prevista até 22/10/2033), BR112015025438 (novo uso, vigência prevista até 03/04/2034) e BR112018007189 (formulação e novo uso, vigência prevista até 10/10/2036)*

Fonte: Bula do medicamento e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Contraindicações: CZS é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a substância ativa. Em relação as precauções e advertências, pode ser observada hipocalemia com o uso do CZS. A titulação de dose pode ser necessária nestes casos para prevenir hipocalemia moderada ou grave. Em pacientes com níveis de potássio sérico < 3,0 mmol/L, o CZS 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 iSRAA ou diuréticos), e a dose de CZS titulada, se necessário. Não foram conduzidos estudos clínicos em mulheres grávidas ou lactantes.

Eventos adversos: Em relação aos eventos adversos, as reações classificadas como comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) incluíram: hipocalemia, constipação, o qual foi resolvido com o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento e por fim, na fase de manutenção, eventos relacionados a edema como retenção de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema periférico e inchaço periférico.

Posologia e modo de administração

- Fase de correção do tratamento de hiperpotassemia**

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

18

Em pacientes cujos níveis de potássio sérico são > 5,0 (mEq/l), a dose inicial recomendada de CZS 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.⁵³

- **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.⁵³

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.⁵³

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para incorporação foi menor do que o valor para a venda ao Governo em 31%, conforme mostrado no **Quadro 2**.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%	Preço praticado em compras públicas
Ciclossilicato de Zircônio Sódico Sachês com 5g de pó para suspensão oral em embalagem contendo 30 sachês	R\$ 903,00 ^a R\$ 30,10 (valor unitário)	R\$ 1.310,35 ^a	R\$ 0,00 ^b

Fonte: ^aAdaptado do dossier do demandante; ^b O NATS-HCFMB não encontrou compras públicas realizadas via Painel de Preços da Saúde (https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html)

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante AstraZeneca do Brasil Ltda sobre a eficácia e segurança do Ciclossilicato de Zircônio de Sódio para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com DRC.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante formulou a seguinte pergunta de pesquisa para a busca e seleção de evidências, conforme apresentado no Quadro 3: "O ciclossilicato de zircônio sódico (CZS) é eficaz e seguro no tratamento da hiperpotassemia (HK) em pacientes adultos com doença renal crônica (DRC) em acompanhamento ambulatorial?" O NATS-HCFMB avaliou a pergunta como satisfatória, não havendo necessidade de ajustes ou reformulação.

Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com doença renal crônica em acompanhamento ambulatorial e hiperpotassemia
Intervenção (tecnologia)	Ciclossilicato de zircônio sódico
Comparador	Placebo
Desfechos (Outcomes)	Desfecho Primário: níveis séricos de potássio Desfechos Secundários: proporção de pacientes que atingem normopotassemia e desfechos de segurança
Tipo de estudo	Revisão Sistemática (RS), Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs)

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante.

A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante e os critérios de inclusão incluíram os componentes da estratégia PICO apresentada. Foram realizadas buscas em três bases de dados em 27 de agosto de 2023 e atualizadas em 28 de junho de 2024, sem limite temporal e sem restrição de idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), Embase e Cochrane Library (Wiley). Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (Quadro 4). O NATS-HCFMB considerou adequadas tanto as bases de dados selecionadas quanto as estratégias de busca utilizadas para cada uma delas, já que atendem satisfatoriamente à pergunta de pesquisa. Após novas buscas realizadas pelo NATS-HCFMB, não foram identificadas novas publicações relevantes a PICO proposta pelo demandante.

Quadro 4. Estratégia de busca nas plataformas consultadas realizada pelo demandante.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via 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 "lokelma"[Title/Abstract]	589
Embase	#1 'sodium zirconium cyclosilicate'/exp #1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	353
Cochrane 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 "lokelma"	2

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

O demandante define como critérios de elegibilidade: ensaios clínicos randomizados (ECRs) e revisões sistemáticas, porém não apresenta dados de nenhuma revisão sistemática e, por fim, inclui estudos observacionais adicionais sobre a eficácia da tecnologia.

A população-alvo selecionada consistiu de pacientes com DRC em estágio 4 (pré-dialítico). E como critérios de exclusão: estudos *in vitro* ou com modelos animais, opiniões de especialistas, resumos de congressos, revisões narrativas e estudos que não possuíam braço comparador ou que apresentassem qualquer outra característica fora do especificado na pergunta PICO.

O demandante não incluiu, em sua análise, desfechos clínicos de eficácia, como necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), taxa de filtração glomerular, eventos cardiovasculares e mortalidade. No entanto, o NATS-HCFMB comprehende que a ausência de análise de desfechos clínicos mais robustos (desfechos duros) deve-se à inexistência, até o momento, de estudos clínicos que os abordem. Já os desfechos de segurança avaliados foram a incidência de eventos adversos e complicações graves.

Em relação ao processo de seleção dos estudos, relata-se que o processo de seleção foi realizado por pares, de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para inclusão na revisão.

O processo de seleção foi apresentado na forma de fluxograma PRISMA, mostrado na Figura 1. Também foi apresentada uma lista de registros excluídos após leitura na íntegra, assim como as justificativas para as exclusões. Na fase de extração dos dados, o demandante não relata se a extração de dados foi conduzida de forma pareada e não menciona com detalhes quais dados foram extraídos. Os dados extraídos foram apresentados na forma descritiva e em tabelas. O demandante apresentou as evidências científicas a partir dos dados de quatro ensaios clínicos: Ash *et al.*, 2015,

Packham *et al.*, 2015, Kosiborod *et al.*, 2014 e Zannad *et al.*, 2020, além de estudos observacionais e análises *post-hoc*: Amin *et al.*, 2019, Roger *et al.* 2019, Spinowitz *et al.* 2019, Roger *et al.* 2021, Agiro *et al.* 2023 e Agiro *et al.* 2024.

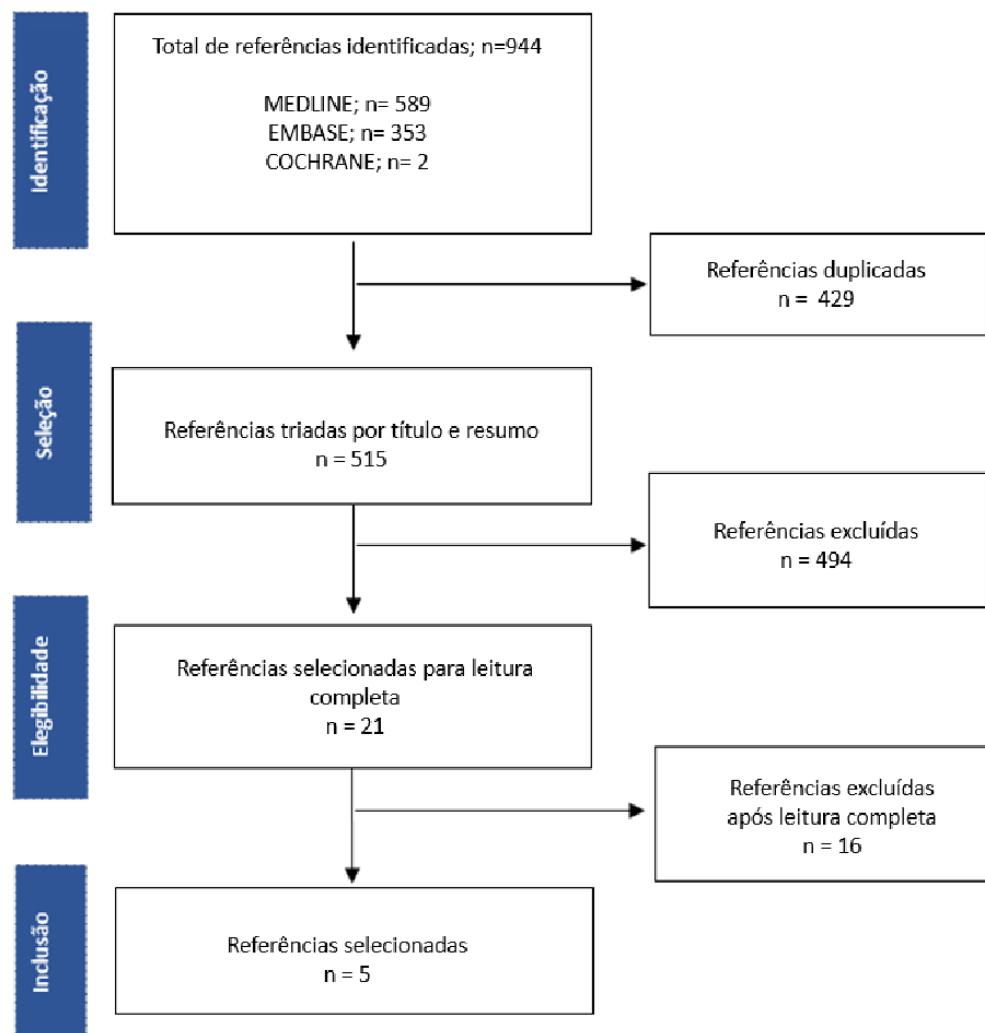


Figura 1. Seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Conforme avaliação do NATS-HCFMB, somente os ECRs apresentados pelo demandante foram devidamente incluídos, atendendo aos critérios de elegibilidade estabelecidos pelo próprio solicitante: ensaios clínicos randomizados de fase 2 ou 3, além de revisões sistemáticas, com ou sem metanálise. Os estudos apresentados pelo demandante e os motivos de exclusão estão descritos no Quadro 5 abaixo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

22

Quadro 5. Avaliação do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Ash et al., 2015	X	
Packham et al., 2015	X	
Kosiborod et al. 2014 (HARMONIZE)	X	
Amin et al., 2019		Análise <i>post-hoc</i> de dois estudos anteriores (Packham et al., 2015 e Kosiborod et al. 2014 (HARMONIZE); não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.
Zannad et al., 2020 (HARMONIZE-Global)	X	
Roger et al. 2019		Extensão de braço único não cego do estudo HARMONIZE; não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.
Spinowitz et al. 2019		Estudo prospectivo, internacional, de braço único, não cego, fase 3; não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.
Roger et al. 2021		Análise <i>post-hoc</i> do estudo de Spinowitz et al. 2019; não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.
Agiro et al. 2024		Estudo observacional, resumo de congresso; não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.
Agiro et al. 2023		Estudo observacional, não atende aos critérios de inclusão, mas foi apresentado como evidência adicional por apresentar dados sobre a eficácia da intervenção a longo prazo.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

23

6.2 Caracterização dos estudos incluídos

Para avaliar a eficácia da tecnologia, o demandante selecionou como desfechos a redução e a normalização dos níveis séricos de potássio, além da proporção de pacientes que alcançam a normopotassemia. Os dados dos ECRs relacionados a esses desfechos foram apresentados de forma descritiva, mas com pouca clareza, dificultando a compreensão geral das evidências clínicas disponíveis. Além dos dados dos ECR, o demandante incluiu seis estudos observacionais ou análises *post-hoc*, que, em sua maioria, não acrescentaram informações novas aos dados previamente apresentados, exceto pela observação da manutenção da hipercalemia a longo prazo com o uso contínuo da droga. Dessa forma, o NATS-HCFMB elaborou um quadro resumo contendo as informações dos estudos incluídos, de modo a facilitar o entendimento dos principais resultados (Quadro 6).

Quadro 6. Características dos estudos incluídos na síntese de evidência clínica.

Estudo	Intervalo do estudo	Pacientes	Tempo de seguimento	Tecnologia avaliada versus comparador	Desfechos de interesse
Kosiborod <i>et al.</i> , 2014	Março 2014-	DRC estágio 4 ou 5	4 semanas	CZS Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Nível sérico de K+ na fase de manutenção (29 dias) • Proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção (29 dias) • Incidência de eventos adversos
	Agosto de 2014	Potássio sérico ≥ 5.1 mEq/L			
Ash <i>et al.</i> , 2015	Novembro 2011- Maio de 2012	DRC estágio 3 Potássio sérico 5,0 a 6,0 mEq/L	2 dias	CZS Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de redução de K+ sérico nas primeiras 48h
Packham <i>et al.</i> , 2015	Novembro 2012-	DRC estágio 3	3 semanas	CZS Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de redução de K+ sérico nas primeiras 48h • Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase inicial e de manutenção
	Novembro de 2013	Potássio sérico 5,0 a 6,5 mEq/L			
Zannad <i>et al.</i> , 2020	Março 2017-	DRC estágio 4 ou 5	29 dias	CZS Placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Nível sérico de K+ na fase de manutenção (29 dias) • Proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção (29 dias) • Incidência de eventos adversos
	Fevereiro 2018	Potássio sérico > 5.1 mEq/L			

Fonte: Confecção NATS-HCFMB. Legenda: DRC; Doença Renal Crônica, CZS; ciclossilicato de zircônio sódico.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

25

6.3 Síntese dos resultados

A síntese apresentada pelo demandante é de difícil compreensão e pouco clara, em meio a um emaranhado de dados apresentados de forma descritiva. Diante disso, o NATS-HCFMB realizou uma nova avaliação da tecnologia com o objetivo de esclarecer a potencial eficácia e segurança do CZS.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1: Redução do nível de K+ sérico em 48h (fase inicial)

Dois estudos *Ash et al. (2015)*²⁴ e *Packham et al. (2015)*²⁵ avaliaram a diferença média do nível de K+ sérico nas primeiras 48h, desta forma, foi possível realizar a metanálise para este desfecho. Na fase inicial do tratamento, foi observada uma redução média de 0,53 mEq/L (IC95% -0,70 a -0,37) nos níveis de potássio sérico nas 48 horas, favorecendo o uso de CZS em comparação ao grupo controle. O teste global apresentou um valor de $Z=6,48$ com $p<0,00001$, indicando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme mostra a Figura 2. A estatística $\chi^2=1,75$, com um grau de liberdade ($df = 1$), não foi estatisticamente significativa ($p=0,19$), indicando baixa heterogeneidade entre os estudos. Além disso, o valor de $I^2=43\%$, sugere uma heterogeneidade moderada, porém insuficiente para comprometer a consistência dos resultados. Destaca-se que foi utilizada a dose de 10g do CZS, correspondente à dose comum nos estudos incluídos na metanálise, indicada para o início do tratamento.

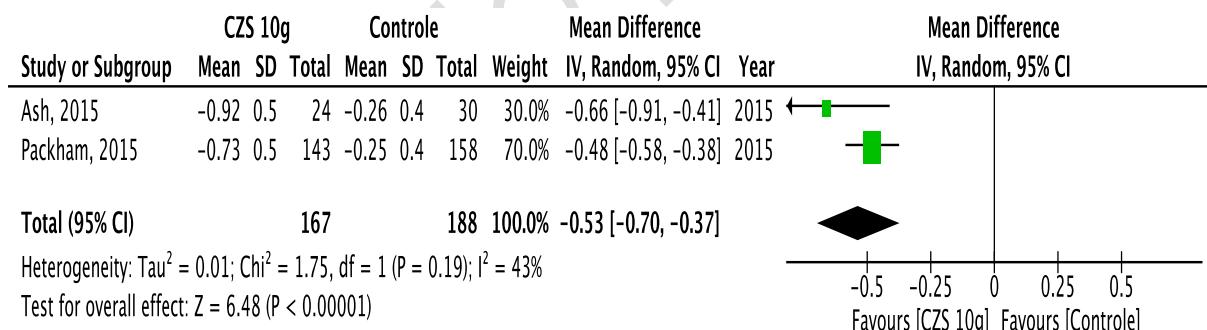


Figura 2. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS em relação ao grupo controle na redução do nível de K+ sérico em 48h.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Desfecho 2: Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase inicial e de manutenção

Apenas o estudo de *Packham et al. (2015)* avaliou a taxa média exponencial de mudança do nível sérico de K+ na fase inicial e de manutenção, em comparação à linha de base.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

26

- **Fase inicial**

Em 48 horas, as taxas exponenciais médias de mudança por hora foram de 0,11% no grupo CZS (1,25g), de 0,16% no grupo CZS (2,5g), de 0,21% no grupo CZS (5g) e 0,30% no grupo CZS (10g), enquanto o grupo placebo apresentou uma redução de apenas 0,09% por hora. Packham et al. (2015) mostra que houve significância estatística para os três grupos de dose mais altas ($p < 0,001$) em comparação ao placebo, mas não para o grupo de 1,25g ($p > 0,05$).

- **Fase de manutenção**

Durante a fase de manutenção, a taxa média exponencial de mudança foi um aumento de 0,14% por hora no grupo que recebeu 10 g de CZS versus 1,04% por hora no grupo placebo ($p < 0,001$). Também houve um aumento de 0,09% por hora com 5 g de CZS versus 0,47% por hora com placebo ($p = 0,008$). No entanto, a taxa média exponencial de mudança com as duas doses mais baixas de CZS (1,25 e 2,5g) não diferiu significativamente das taxas com placebo. Cabe destacar que quando a dose de 10g foi descontinuada após o 15º dia, a hipercalemia voltou a se desenvolver nos pacientes dentro de 1 semana.

Desfecho 3: Nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias)

Kosiborod et al. (2014)²⁶ e Zannad et al., (2020)²⁷ avaliaram o nível sérico de K+ na fase de manutenção. CZS (5g) demonstra uma eficácia superior ao placebo na redução dos níveis séricos de potássio na fase de manutenção, com uma diferença média significativa de -0,38 mEq/L (IC95%: -0,57 a -0,19) (Figura 3). O valor de p para o efeito geral é <0,0001, reforçando que a diferença é estatisticamente significativa. O teste de heterogeneidade mostra um valor de I^2 de 59%, o que sugere uma moderada heterogeneidade entre os estudos. O valor de p para a heterogeneidade é 0,12, indicando que não há uma heterogeneidade significativa.

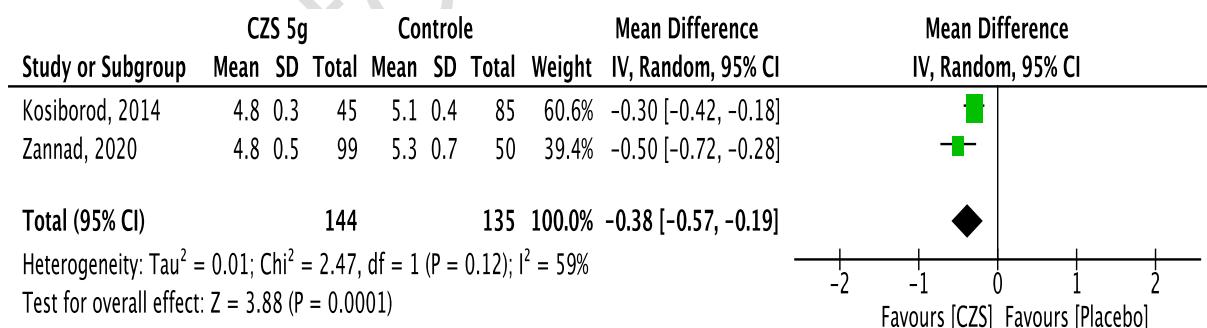


Figura 3. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao grupo controle nos níveis séricos de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Na dose de 10g, CZS demonstrou eficácia significativamente maior em comparação ao placebo na redução dos níveis séricos de potássio na fase de manutenção, com uma diferença média combinada de -0,79 mEq/L (IC 95%: -1,18 a

-0,40; $p<0,0001$). No entanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade entre os estudos com I^2 de 90%, indicando variabilidade substancial nos resultados dos estudos.

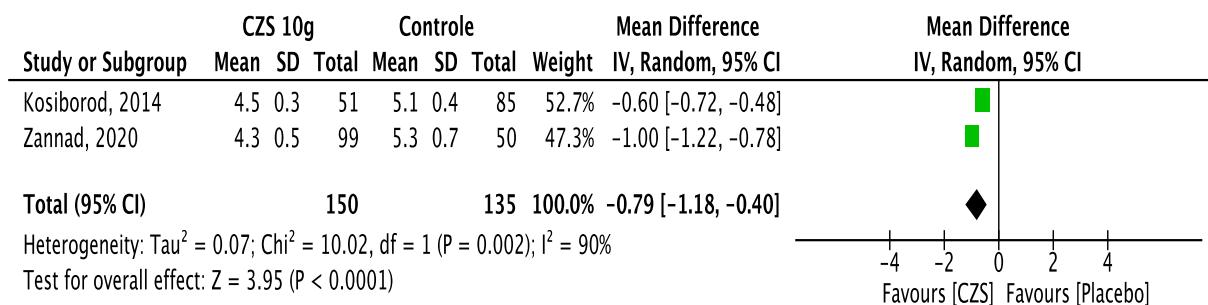


Figura 4. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao grupo controle nos níveis séricos de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias).
Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Desfecho 4: Proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias)

Kosiborod et al. (2014)²⁶ e *Zannad et al.*, (2020)²⁷ avaliaram a proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção com 29 dias de seguimento. O *risco relativo* (RR) combinado para os estudos é 1.83 (IC 95%: 1.10 a 3.07), sugerindo que, em média, o uso de Lokelma aumenta em 83% a probabilidade de os pacientes alcançarem a normocalemia em comparação com o placebo ao final do período de seguimento de 29 dias (Figura 5).

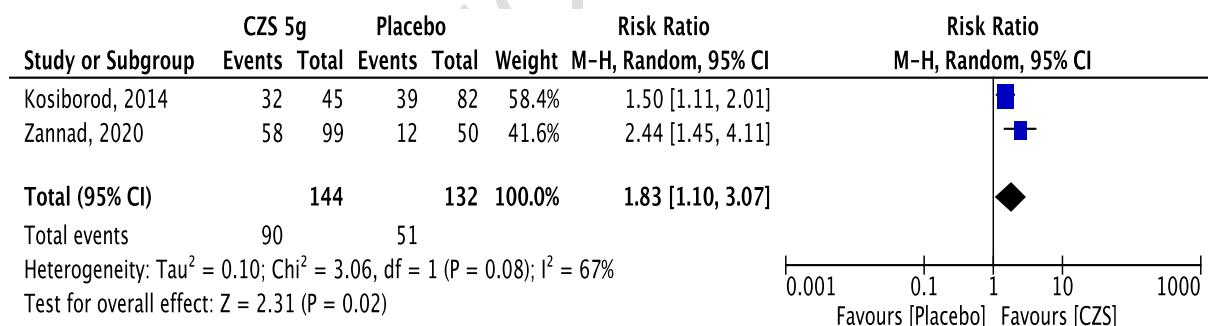


Figura 5. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção.
Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Na dose de 10g de CZS, o RR combinado para os estudos é 2.21 (IC 95%: 1.03 a 4.73), sugerindo que, em média, o uso de CZS aumenta em 121% a probabilidade de os pacientes alcançarem a normocalemia em comparação com o placebo ao final do período de seguimento de 29 dias (Figura 6).

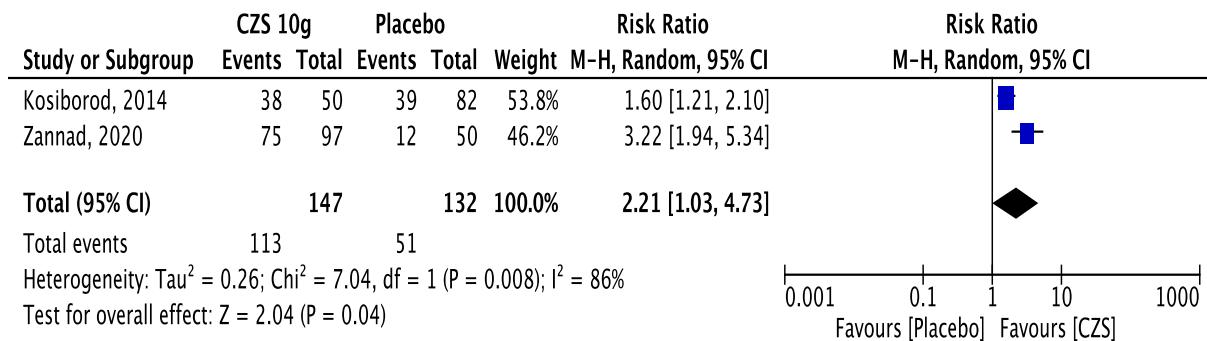


Figura 6. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Em relação aos desfechos de eficácia, é importante destacar que os desfechos propostos na PICO elaborada pelo demandante se limitaram ao controle dos níveis séricos de K, sem considerar desfechos clínicos robustos, como o atraso no início da TRS ou o impacto na mortalidade. Esses fatores são fundamentais para embasar a incorporação de uma nova tecnologia. Até o momento não foram desenhados estudos para avaliar desfechos clínicos robustos como, por exemplo, TRS, taxa de filtração glomerular, eventos cardiovasculares e mortalidade. Dessa forma, há a necessidade de novos ECRs que investiguem o impacto dos quelantes de potássio em desfechos clínicos significativos em pacientes com DRC, bem como estudos de custo-efetividade para que possam subsidiar decisões políticas e de saúde pública.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho 1 - Incidência de qualquer evento adverso

*Kosiborod et al. (2014)*²⁶ e *Zannad et al., (2020)*²⁷ avaliaram a incidência de eventos adversos em pacientes sob o uso de CZS em 29 dias de seguimento. O RR combinado para os estudos é 1.60 (IC 95%: 1.13 a 2.26), sugerindo que, em média, o uso de CZS aumenta em 60% a probabilidade de os pacientes não apresentarem quaisquer eventos adversos em comparação com o placebo (Figura 7).

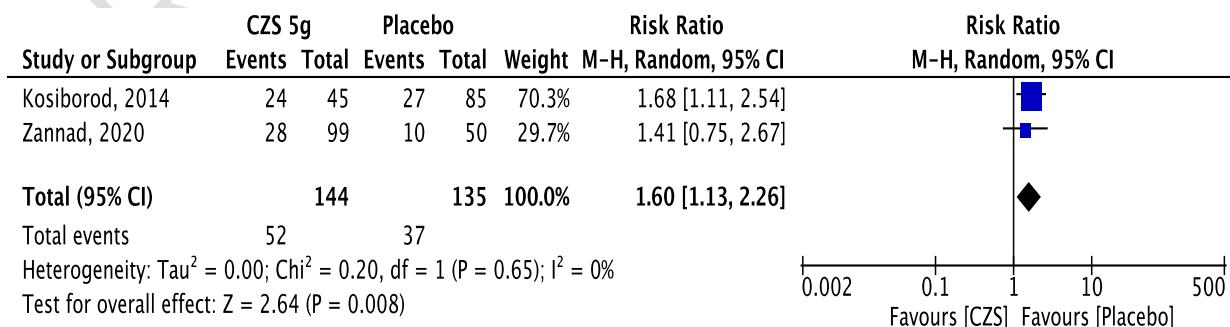


Figura 7. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na incidência de qualquer evento adverso.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Para a dose de 10g de CZS, a incidência de quaisquer eventos adversos não apresentou diferença estatística significativa, conforme mostrado na figura 8. Embora o estudo de Zannad (2020) mostre um risco aumentado de eventos adversos com CZS 10g (RR = 2,22, IC95% 1,22-4,04), o efeito combinado (RR = 1,42) não é significativo. Além disso, a heterogeneidade alta ($I^2 = 79\%$) sugere que os estudos têm resultados inconsistentes entre si, o que pode limitar a interpretação confiável do efeito geral. Portanto, não se pode concluir que o CZS 10g aumente ou reduza o risco de eventos adversos em comparação ao placebo com base nesses dados combinados.

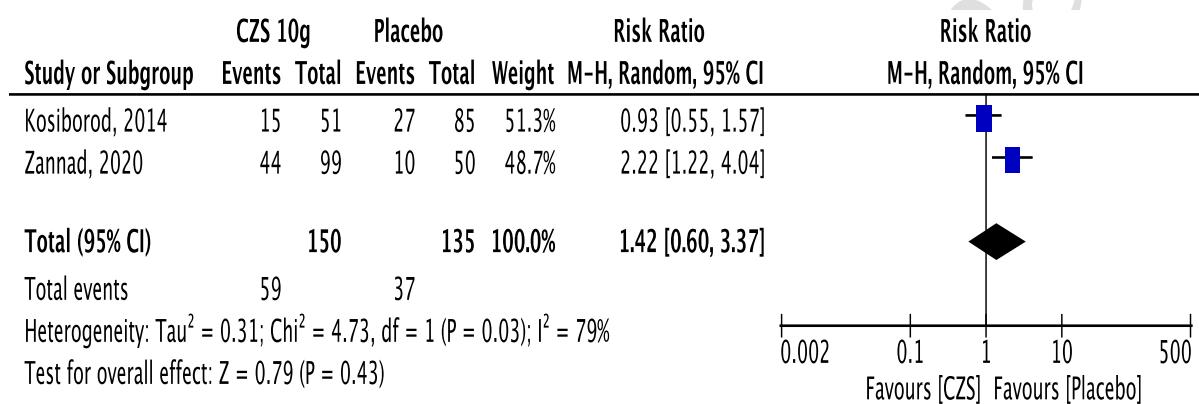
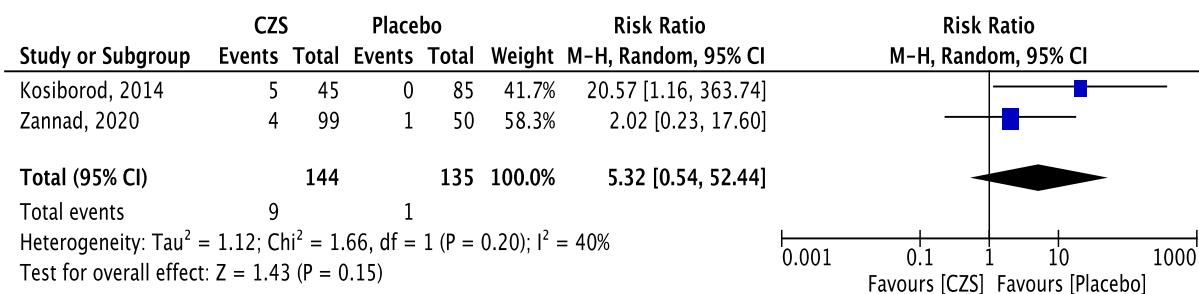


Figura 8. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na incidência de qualquer evento adverso.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Desfecho 2 - Incidência de eventos adversos graves

Kosiborod et al. (2014)²⁶ e *Zannad et al.*, (2020)²⁷ avaliaram a incidência de eventos adversos graves em pacientes sob o uso de CZS 5g. No entanto, a incidência de eventos adversos graves não apresentou diferença estatística significativa, conforme mostrado na figura 9. O RR combinado para os dois estudos é 5,32, com IC de 95% de 0,54 a 52,44, indicando uma grande incerteza e falta de significância estatística, possivelmente devido ao pequeno número de eventos e de pacientes nos estudos.



Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

30

Figura 9. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 5g em relação ao placebo na incidência de eventos adversos graves.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

Na indicação de 10g de CZS, a incidência de eventos adversos graves não apresentou diferença estatística significativa, conforme mostrado na figura 10. O RR combinado para os dois estudos é 2,77, com IC de 95% de 0,46 a 16,69, indicando também uma grande incerteza e falta de significância estatística.

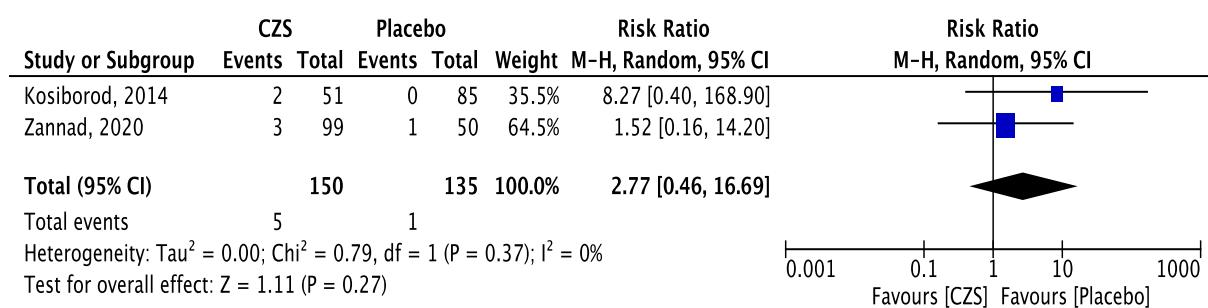


Figura 10. Gráfico de floresta (forest plot) que representa uma metanálise comparando os efeitos do tratamento com CZS 10g em relação ao placebo na incidência de eventos adversos graves.

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

6.3.3 Avaliação do risco de viés

O demandante avaliou os ECRs utilizando a ferramenta *Risk of Bias* versão 2.0 (RoB 2.0).²² Segundo o demandante, os estudos apresentaram baixo risco de viés, mesmo apresentando certas preocupações em alguns domínios. No entanto, após uma nova avaliação da qualidade dos ECRs incluídos na síntese de evidências, realizada pelo NATS-HCFMB, considerou-se que todos os estudos apresentaram algumas preocupações para todos os desfechos estudados, principalmente, envolvendo os métodos utilizados para ocultar a alocação, os quais não foram relatados com detalhes suficientes para realizar a avaliação, além de preocupações no domínio de dados incompletos nos desfechos estudados, conforme mostrado no Quadro 7.

Quadro 7. Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta RoB2, utilizando o ROBVIS (<https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>).

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Ash et al., 2015	-	+	+	+	+	-
Packham et al., 2015	-	+	-	+	+	-
Kosiborod et al., 2014	-	+	-	+	+	-
Zannad et al., 2020	-	+	-	+	+	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Fonte: Confecção NATS-HCFMB.

6.3.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

O demandante avaliou a certeza do corpo de evidências seguindo o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Foram analisados os desfechos primários e os principais desfechos secundários dos estudos incluídos. Pela análise do demandante, a certeza da evidência foi considerada alta para os desfechos avaliados. No entanto, o NATS-HCFMB reclassificou a certeza da evidência como moderada para a maioria dos desfechos estudados, com exceção do desfecho de incidência de eventos adversos graves, que foi classificado como de baixa certeza. O principal motivo para o rebaixamento da certeza foi a imprecisão, devido ao número reduzido de participantes, não atingindo o tamanho ótimo da amostra, além de apresentar um amplo intervalo de confiança em torno da estimativa do efeito. O perfil de evidências realizado pelo NATS-HCFMB está demonstrado no Quadro 8.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

32

Quadro 8. Perfil de evidências sobre a eficácia do CZS no tratamento da hipercalemia de pacientes com DRC -Elaboração NATS-HCFMB.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CZS	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desfecho 1: Redução do nível de K+ sérico em 48h (fase inicial)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	167	188	-	MD 0.53 mais (0.7 menos para 0.37 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	------------------------------------------	-------------------------------	---------

Desfecho 2: Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase inicial*

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	grupo CZS 5 g: -0,21%/h grupo CZS 10 g: -0,30%/h grupo placebo: -0,0,09%/h (P<0.001)				⊕⊕⊕○ Moderada ^b	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-------------------------------	------------

Desfecho 2: Taxa exponencial média de mudança do nível sérico de K+ na fase de manutenção*

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	grupo CZS 5 g: +0,09%/hora grupo placebo: +0,47%/hora p=0,008 grupo CZS 10 g: +0,14%/hora grupo placebo: +1,04%/hora p<0,001				⊕⊕⊕○ Moderada ^b	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-------------------------------	------------

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

33

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	CZS	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Desfecho 3: Nível sérico de K+ na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias)*

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	144	135	-	MD 0.38 mais (0.57 menos para 0.19 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----	-----	---	-------------------------------------------	-------------------------------	------------

Desfecho 4: Proporção de pacientes normocalêmicos na fase de manutenção (tempo de seguimento 29 dias)*

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	90/144 (62.5%)	51/132 (38.6%)	RR 1.83 (1.10 para 3.07)	321 mais por 1.000 (de 39 mais para 800 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	-----------------------------------------------	-------------------------------	------------

Desfecho 5 - Incidência de qualquer evento adverso*

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	52/144 (36.1%)	37/135 (27.4%)	RR 1.60 (1.13 para 2.26)	164 mais por 1.000 (de 36 mais para 345 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	--------------------------	-----------------------------------------------	-------------------------------	------------

Desfecho 6 - Incidência de eventos adversos graves*

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	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)	⊕⊕○○ Baixa ^c	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	--------------	--------------	---------------------------	----------------------------------------------	----------------------------	------------

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

*A certeza da evidência foi avaliada para desfechos com a indicação de 5g de CZS.

a. Os estudos incluíram poucos participantes; não atingindo o tamanho ótimo da informação (400 participantes para desfechos contínuos).

b. Apenas um estudo avaliou o desfecho; poucos eventos/participantes.

c. Os estudos incluíram poucos participantes; não atingindo o tamanho ótimo da informação (400 participantes para desfechos contínuos); Amplo intervalo de confiança (IC95%) em torno da estimativa do efeito.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.3.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em relação aos efeitos desejáveis da tecnologia, o tratamento com sódico CZS demonstrou eficácia rápida na fase inicial, com redução dos níveis de potássio sérico em 48 horas. Na fase de manutenção, doses de 5g e 10g mostraram eficácia superior ao placebo na redução dos níveis séricos de potássio, contribuindo para o alcance e a manutenção da normocalemia a longo prazo.

O CZS apresentou um perfil de segurança favorável para eventos adversos menores, e a incidência de eventos adversos graves não diferiu significativamente do placebo. No entanto, os dados disponíveis não evidenciam uma redução expressiva nesses eventos, o que pode ser uma limitação.

Além disso, desfechos clínicos robustos, como adiamento da TRS, taxa de filtração glomerular, eventos cardiovasculares e impacto na mortalidade, não foram avaliados. O NATS-HCFMB reconhece que essa limitação reflete a ausência, até o momento, de ECRs que abordem esses desfechos. Isso representa uma barreira para a ampla recomendação do medicamento, dado que faltam evidências sobre benefícios na sobrevida e na progressão da DRC ou hiperpotassemia recorrente.

Conclui-se que, embora a tecnologia ofereça benefícios importantes, como a redução eficaz dos níveis de potássio e o alcance da normocalemia com um perfil de segurança aceitável, a ausência de dados sobre desfechos mais significativos limita sua recomendação como solução definitiva para todos os pacientes com DRC estágio 4 e hiperpotassemia.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 9 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 9. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Terapia padrão em associação com CZS e iSRAA versus terapia padrão (sem CZS e sem iSRAA).	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com DRC estágio 4 (pré-diálise) com TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73 m ² , com HK (\geq 6.0 mmol/l) que precisam interromper o tratamento com iSRAA	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Tempo em diálise, QALY e morte	Adequado

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

35

Horizonte temporal	Lifetime	Adequado
Taxa de desconto	5%	Adequado
Perspectiva da análise	Perspectiva do SUS	Adequado
Medidas da efetividade	Redução dos níveis de K ⁺ como estratégia para redução da perda da função renal ou morte.	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade foram obtidos a partir dos estudos individuais; Estágio pré-diálise: 0,74 (IC95% 0,62 a 0,85) Estágio diálise: 0,62 ± 0,03 Estágio transplante: 0,82	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custo do tratamento com iSRAA Dois comprimidos diários de losartana 50 mg ou enalapril 20 mg. O custo unitário médio por comprimido destes medicamentos é R\$0,05, resultando em um custo anual estimado de R\$36,53. Custo do CZS 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 custo unitário do envelope de 5 gramas proposto é de R\$30,10, o custo anual no primeiro ano de tratamento é estimado em R\$11.114,43.	Adequado
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de Markov constituído por quatro estados de saúde: pré-hemodiálise, hemodiálise, transplante renal e morte	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística e probabilística	Adequado

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB.

- Estrutura do modelo econômico**

O demandante apresentou uma análise de custo-utilidade utilizando um modelo de Markov para avaliar os custos e benefícios relacionados à incorporação do medicamento CZS no SUS, conforme mostrado na figura 11. O objetivo principal do modelo foi demonstrar a eficácia do CZS na redução dos níveis de potássio sérico (K⁺), permitindo a continuidade do uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA). Essa estratégia busca retardar a

progressão da DRC, prevenindo a perda acelerada da função renal ou óbito. O horizonte temporal considerado foi de 5 anos, com uma taxa de desconto de 5% aplicada tanto aos custos quanto aos desfechos.

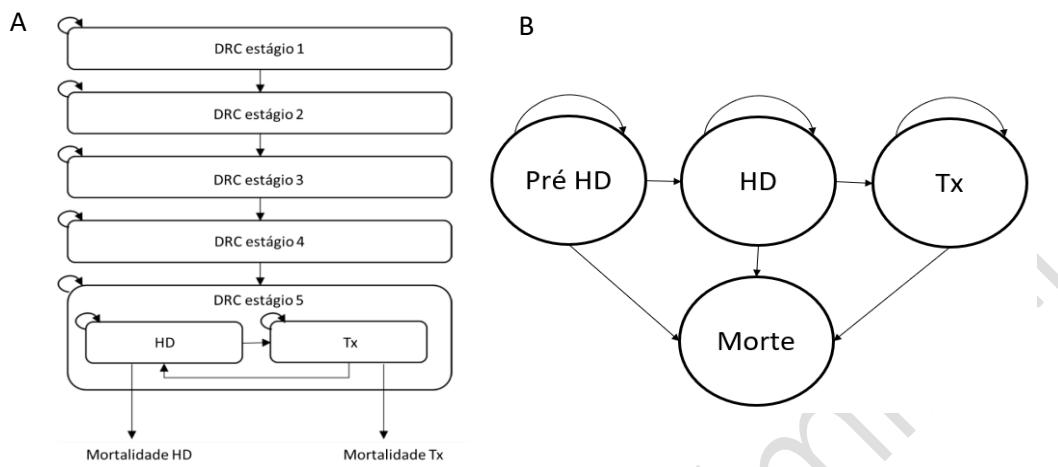


Figura 11. A. Estrutura do modelo econômico utilizado para representar a doença renal crônica. B. Estrutura do modelo de Markov para a análise de custo-efetividade do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossier do demandante. Legenda: DRC; doença crônica renal, HD; hemodiálise, TX; transplante renal.

A estrutura do modelo foi desenvolvida para representar a história natural da DRC, caracterizada pela perda progressiva da função renal, medida pela redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Em estágios avançados, a doença evolui para a necessidade de terapias renais substitutivas (TRS), como hemodiálise (HD) ou transplante renal (Tx). Os pacientes incluídos no modelo estavam no estágio 4 da DRC, com uma TFG inicial de 30 ml/min/1,73 m², e começaram no estado de saúde denominado "pré-HD". A cada ciclo anual, esses pacientes enfrentam uma redução gradual da TFG, cuja magnitude depende do tratamento recebido: terapia padrão (comparador) ou terapia padrão combinada com CZS e iSRAA (intervenção). Os pacientes no estado "pré-HD" que atingirem uma TFG inferior a 15 ml/min/1,73 m² progredirão para o estado de HD. Aqueles em HD podem permanecer nesse estado ou evoluir para transplante renal (Tx). Além disso, em qualquer estado do modelo, os pacientes estão sujeitos a transição para óbito. Esse modelo fornece uma base estruturada para analisar o impacto clínico e econômico do CZS no manejo da DRC no SUS, considerando as trajetórias possíveis de progressão da doença e intervenções terapêuticas.

- **Parâmetros epidemiológicos e clínicos**

O demandante adotou premissas baseadas em dados da literatura para modelar a progressão da DRC e os desfechos clínicos relacionados ao uso de iSRAA (inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) associado ao medicamento CZS. Foi assumido que a redução absoluta anual da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) em pacientes não

tratados com iSRAA e CZS seria de 3,52 ml/min/1,73m², enquanto em pacientes tratados essa redução foi definida como 2,34 ml/min/1,73m². A progressão para o estado de hemodiálise (HD) ocorre quando a TFG dos pacientes atinge níveis inferiores a 15 ml/min/1,73m². No estado de HD, os pacientes podem transitar por três possíveis trajetórias: permanecer em HD, migrar para o estado de saúde "Transplante" (Tx) ou evoluir para óbito. Considerando o cenário brasileiro, o demandante utilizou dados nacionais extraídos da tese de Juliana Alvares, intitulada *"Avaliação da qualidade de vida e análise de custo-utilidade das terapias renais substitutivas no Brasil"*. Conforme os resultados desse estudo: a probabilidade de transplante renal no primeiro ano de HD foi estimada em 1,7%, aumentando para 3,3% no segundo ano e apresentando um decaimento de 18% ao ano a partir de então. Já para pacientes em HD, o risco anual de morte foi de 27,2% (IC95% 24,4% a 30,0%), enquanto para pacientes transplantados, esse risco foi de 5,0% (IC95% 0 a 19,2%). Em relação à mortalidade em pacientes com função renal reduzida, foi relatado que aqueles com TFG entre 15 e 30 ml/min/1,73m² possuem um *hazard ratio* de 3,14 (IC95% 2,39 a 4,13) para ocorrência de morte em comparação a pacientes com TFG normal. Esses parâmetros foram utilizados para estimar as transições de estados de saúde e os desfechos ao longo do horizonte temporal analisado no modelo. O demandante definiu os valores de utilidade atribuídos para cada um dos estados de saúde do modelo foi baseada em uma revisão rápida da literatura, sendo que foram selecionados apenas estudos que utilizaram o instrumento EQ-5D-3L, tendo em vista que este é validado no Brasil, sendo o mais recomendado para mensuração de utilidades.

- **Custos com a terapia farmacológica e a doença**

Para estimar os custos com o tratamento com iSRAA, o demandante considerou o uso regular de dois comprimidos diários de losartana 50 mg ou enalapril 20 mg, resultando em um custo anual estimado de R\$ 36,53 (BPS). Já para o CZS, o custo foi estimado a partir de 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 PMVG 18% do tratamento mensal é de R\$ R\$ 1.310,35, no entanto, o demandante propôs o valor de R\$ 903,00 para a incorporação no SUS, resultando em um custo anual no primeiro ano estimado em R\$ 11.114,43 (dose de ataque seguida por dose de manutenção de 5 g ao dia) e R\$ 10.994,03 nos anos seguintes (dose de manutenção de 5 g ao dia).

Tabela 3. Estimativa do custo do tratamento farmacológico anual com CZS por paciente.

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

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Além da terapia farmacológica, foram estimados os custos com sessões de HD e transplante renal. 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 a partir de estudos brasileiros. Já para o Tx, um custo total no primeiro ano foi 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, o custo médio ponderado do Tx no primeiro ano foi estimado em R\$ 78.993,93. Para os anos seguintes, o demandante estimou um custo médio anual de R\$ 27.516,39 para pacientes transplantados independentemente do tipo de doador, o qual foi baseado em um estudo brasileiro (Tabela 4).

- **Análise de sensibilidade**

O demandante apresentou análises de sensibilidade determinística univariada e probabilística a fim de avaliar a robustez do modelo proposto. Na análise determinística univariada, 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% (Tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros utilizados no modelo de custo-efetividade do CZS para tratamento da HK na DRC.

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: Reproduzido do dossiê do demandante.

Na análise de sensibilidade determinística univariada, o parâmetro com maior impacto no modelo foi o custo do CZS (Figura 12).

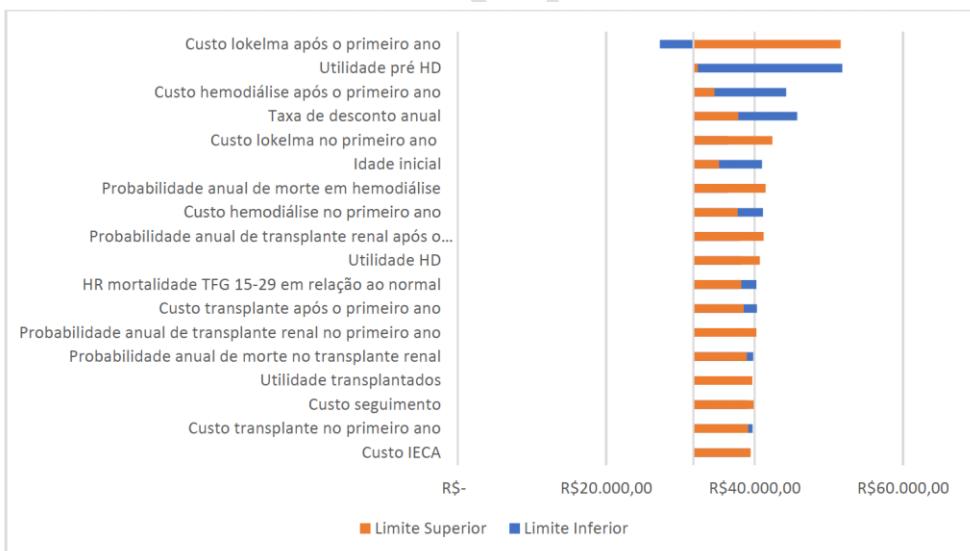


Figura 12. Gráfico de Tornado (análise de sensibilidade determinística univariada) da incorporação do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Já na análise probabilística, os parâmetros foram variados aleatoriamente conforme as distribuições de probabilidade atribuídas a cada um. Em todas as 1.000 simulações realizadas na análise probabilística, o uso de CZS foi mais efetivo na maioria da metade dos cenários, considerando o limiar de custo-efetividade de 40.000/QALY, conforme mostrado na Figura 13.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de Sensibilidade Probabilística Simulações de Monte Carlo

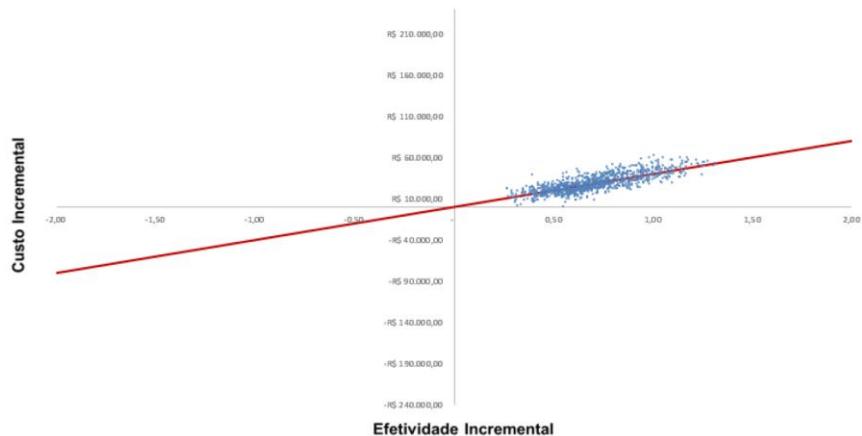


Figura 13. Gráfico de dispersão da análise de custo-efetividade do CZS para o tratamento da HK na DRC. Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

- **Resultados encontrados**

Segundo a demandante, o uso combinado de iSRAA e CZS retardou a progressão da DRC, mostrando-se ser custo-efetivo para o Brasil, com uma razão de custo-efetividade incremental igual a R\$ 39.394,65 por QALY ganho, conforme consta na Tabela 5. Em média, os pacientes não tratados com iECA ou BRA e CZS evoluíram para TRS em cinco anos, enquanto aqueles em uso de iECA ou BRA e CZS permaneceram livres da TRS por sete anos. Em resumo, o RCUI de R\$ 39.394,65 por QALY ganho é considerado custo-efetivo para o Brasil.

Tabela 5. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Custo incremental (R\$)	QALY	Efetividade incremental	RCEI
Sem iSRAA/CZS	209.260,10		4,87		
Com iSRAA /CZS	236.873,89	27.613,79	0,7	0,7	39.394,65 / QALY

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

- **Considerações do NATS-HCFMB**

O NATS-HCFMB considera a avaliação econômica apresentada pelo demandante satisfatória, não identificando a necessidade de novas análises sob esse aspecto. Contudo, a principal crítica do NATS está relacionada à fundamentação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

41

clínica e à extração do modelo. Do ponto de vista clínico, a hipercalemia tem um impacto indireto na progressão para a HD e na mortalidade, uma vez que impossibilita a continuidade do tratamento com iSRAA, que é conhecido por retardar a progressão da DRC e reduzir o risco de eventos cardiovasculares e, por conseguinte, morte.

Entretanto, até o momento, não há estudos que avaliem diretamente a relação entre a redução do potássio sérico e desfechos como progressão para HD ou mortalidade. Essa lacuna na evidência limita a validade externa e a robustez das conclusões do modelo econômico proposto, uma vez que a extração desses efeitos clínicos se baseia em suposições indiretas e não em dados específicos. Essa ausência de evidências diretas ressalta a necessidade de estudos adicionais que investiguem os impactos clínicos do CZS para controle da hipercalemia sobre desfechos de longo prazo, como a progressão da DRC, mortalidade e qualidade de vida. Outra consideração do NATS é o fato do demandante não considerar os benefícios da dapagliflozina na atenuação da progressão da DRC, tecnologia disponível no SUS. Dessa forma, o NATS-HCFMB conclui que, embora a análise econômica realizada pelo demandante seja metodologicamente sólida, suas conclusões dependem de pressupostos clínicos que ainda não foram completamente validados na literatura.

7.2 Análise de Impacto orçamentário

O demandante apresentou a análise do impacto orçamentário incremental da incorporação do CZS para tratamento da HK em pacientes com DRC e TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73m², seguindo as recomendações das Diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde, adotando-se a perspectiva do SUS e um horizonte temporal de 5 anos.

- **População elegível**

O demandante empregou o método epidemiológico para o cálculo da população elegível, 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 (TGF entre 15 e 29 ml/min/1,73m²) que é de 0,1% de acordo com o estudo de Malta et al.⁶ Em seguida, considerou-se que 3,0% destes pacientes apresentariam HK com nível sérico de potássio $\geq 6,0$ mmol/l.⁴¹ Com isso, a população prevalente elegível ao tratamento estimada para o ano 1 da análise foi de 4.818 pacientes, conforme consta no quadro 10.

Quadro 10. População elegível ao tratamento com CZS utilizando o método epidemiológico, de acordo com dados do IBGE.

Número de pacientes por ano	2025	2026	2027	2028	2029
4.818	4.777	4.732	4.682	4.628	

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB, a partir dos dados do dossiê do demandante.

- **Cenários analisados e *market share***

O demandante considerou dois cenários para a análise de impacto orçamentário. No cenário referência, 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, conforme mostra o quadro 11.

Quadro 11. Projeção de *market share* do CZS no cenário referência.

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029
Sem iSRAA/CZS	100%	100%	100%	100%	100%
Com iSRAA/CZS	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB.

No cenário alternativo, 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 (Quadro 12).

Quadro 12. Projeção de *market share* do CZS no cenário alternativo.

Market Share	2025	2026	2027	2028	2029
Sem iSRAA/CZS	60%	500%	40%	30%	20%
Com iSRAA/CZS	40%	50%	60%	70%	80%

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB.

- **Custos**

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.

- **Resultados**

Segundo o demandante, no primeiro ano de incorporação do CZS para o tratamento de pacientes com HK e DRC estágio 4, os custos estimados seriam de R\$ 5.056.115,57 (R\$ 1.049,42 por paciente) no cenário referência (sem CZS) e R\$ 26.251.757,47 (R\$ 11.114,43 por paciente no primeiro ano, com dose de ataque seguida por dose de manutenção de 5 g ao dia e R\$ 10.994,03 por paciente nos anos seguintes com a dose de manutenção de 5 g ao dia) no cenário alternativo (com CZS), resultando em um impacto incremental de R\$ 21.195.641,00. No entanto, ao final do horizonte de cinco anos, a análise projeta um impacto orçamentário incremental negativo de R\$ 68.191.508,03, atribuído à postergação do início das TRS em pacientes tratados com CZS e iSRAA (Tabela 6).

Tabela 6. Estimativa do impacto orçamentário ao final do horizonte de cinco anos.

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Taxa de difusão para a intervenção	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2025	4.818	5.056.115,57	40%	26.251.757,47	21.195.641,00
2026	4.777	5.007.794,36	50%	30.967.291,01	25.959.496,00
2027	4.732	4.954.678,52	60%	35.775.691,27	30.821.012,00
2028	4.682	4.896.631,08	70%	40.433.243,96	35.536.612,00
2029	4.628	282.076.429,09	80%	100.372.156,88	-181.704.272,00
Total em 5 anos		301.991.648,62		233.800.140,59	-68.191.508,03

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ ² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$.

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB.

A Tabela 7 apresenta os dados fornecidos pelo demandante, detalhando o impacto orçamentário da implementação do CZS como estratégia para redução dos níveis de potássio, manutenção dos iSRAA e consequente mitigação da perda da função renal e do risco de morte.

Tabela 7. Análise de impacto orçamentário conduzida pelo demandante.

	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

Fonte: Reproduzido do dossier do demandante.

- **Considerações do NATS-HCFMB**

Assim como na avaliação econômica, a análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante é considerada metodologicamente robusta. No entanto, a crítica mais relevante recai novamente sobre a ausência de evidências clínicas que estabeleçam uma relação direta entre a redução dos níveis de potássio e desfechos clínicos duros,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

44

como progressão para diálise ou mortalidade. De acordo com o demandante, a incorporação do CZS para o tratamento de pacientes com HK e DRC estágio 4 resultaria em um impacto orçamentário incremental negativo ao longo de cinco anos, alcançando uma economia acumulada de R\$ 68.191.508,03 ao final do horizonte temporal. Apesar da economia potencial demonstrada no modelo, a extração dos benefícios clínicos permanece limitada pela falta de estudos que comprovem, de forma direta, a efetividade da redução do potássio em alterar desfechos clínicos significativos.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em acompanhamento ambulatorial e hiperpotassemia. A busca foi realizada em 25 de novembro, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 E87, fases de estudo 2,3,4⁵⁴
- (2) ClinicalTrials: *Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies / Interventional Studies / Hyperkalemia / Phase 3, 4*⁵⁵
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Hyperkalemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*⁵⁶

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁵⁷⁻⁵⁹. Não foram considerados os estudos com a tecnologia em avaliação neste relatório.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, apenas o patiromer sorbitex cálcio, um polímero de troca iônica composto de esferas de patiromer sorbitex cálcio, que deve ser misturado a um líquido e administrado pela via oral. No intestino, o patiromer troca potássio por cálcio, ao se ligar ao potássio, a concentração livre de potássio para absorção é reduzida e a excreção fecal de potássio aumenta, reduzindo o potássio sérico. O patiromer é absorvido, mas pode afetar a absorção de outros medicamentos, por exemplo: metformina, tiroxina e ciprofloxacino. Dessa forma, deve-se a dose diária de patiromer deve ser tomada em intervalos de pelo menos 3 horas entre a administração de outros medicamentos orais⁶⁰. Este medicamento está registrado no FDA desde 2015 e EMA desde 2017. Mas em 2022, ambas as agências fizeram a ampliação da indicação para pacientes com idade ≥ 12 anos com doença renal crônica e hiperpotassemia^{58,59}.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda o uso do patiromer em adultos com doença renal crônica ou insuficiência cardíaca, em cuidados de emergência, juntamente com o tratamento padrão para hipercalemia aguda com risco de vida ou para hipercalemia persistente mesmo usando um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona⁶¹. A *Canada's Drug Agency* (CDA) recomenda o patiromer para pacientes adultos portadores de CRD e hipercalemia de acordo com alguns critérios preestabelecidos⁶².

9. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O *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, em 2019. 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+ superior a 6,0 mEq/l e que, devido à HK, estejam impedidos de receber doses ótimas de iSRAA.⁴² Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomenda o uso do CZS desde 2020 para pacientes com nível de K+ 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.⁴³

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC é considerada uma pandemia devido a sua crescente prevalência, elevada morbimortalidade, destacando-se os eventos cardiovasculares e complicações como anemia, hipertensão, DMO, acidose, hipercalemia, hipoalbuminemia, além dos altos custos demandados para a manutenção dos pacientes em TRS.^{1,9} Um dos objetivos do tratamento de pacientes portadores de DRC é a prevenção ou atenuação da progressão da doença. Dentre o tratamento medicamentoso, as drogas disponíveis no sistema único de saúde de saúde (SUS) para atenuar a progressão da DRC são os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) e os inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (iSGTL-2).¹⁰⁻¹⁷

O uso de IECA e BRA pode representar um desafio adicional para pacientes com DRC, uma vez que o uso desses medicamentos acarreta o aumento do risco de HK e comumente são reduzidos ou suspensos, o que sabidamente contribui para piores desfechos cardiorrenais em pacientes com DRC. Neste contexto, a demandante sugere que o CSZ, novo agente trocador de K+, seja incorporado pelo SUS, prevenindo os desfechos desfavoráveis associados à HK e permitindo que pacientes com DRC possam se beneficiar dos efeitos protetores cardíacos e renais dos IECA ou BRA.

O demandante apresentou as evidências científicas a partir dos dados de 10 estudos, sendo quatro ECR (embora o demandante tenha relatado que foram 05 ECR). Não incluiu nenhuma revisão sistemática em sua análise, embora

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

46

existam várias na literatura. Além destes 04 ECR, outros 06 estudos observacionais ou análises *post-hoc* que não atenderam aos critérios de inclusão foram apresentados como evidência adicional por apresentarem dados sobre a eficácia da intervenção em longo prazo. Os estudos mostraram resultados semelhantes. O CSZ foi um tratamento bem tolerado e eficaz em pacientes adultos com DRC e HK, tanto na redução dos níveis séricos de K+ quanto na manutenção da normopotassemia, independente da utilização concomitante de iSRAA, o que pode evitar a interrupção do uso dos iECA ou BRA, e consequentemente cursar com melhores desfechos clínicos, porém, os desfechos clínicos hospitalização, arritmias cardíacas, necessidade de TRS e óbitos, não foram avaliados em nenhum ECR envolvendo a tecnologia em questão. A avaliação econômica e impacto orçamentário realizados consideraram dados clínicos como probabilidade de óbito, transição entre os estados, progressão da DRC com e sem iECA de outros diferentes estudos que não envolvem a tecnologia em estudo. O CZS foi considerado custo efetivo e de acordo com o demandante, a incorporação do CZS para o tratamento de pacientes com HK e DRC estágio 4 resultaria em uma economia acumulada de R\$ 68.191.508,03 ao final do horizonte temporal de 5 anos. Em suma, o CZS é uma opção eficaz e segura para o tratamento da HK em pacientes com DRC. Contudo, até o momento não há evidências que sustentem um impacto desse medicamento em desfechos clínicos mais significativos, como, por exemplo, na redução da progressão da DRC, eventos cardiovasculares ou mortalidade por meio da manutenção do uso de iECA ou BRA.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Chamada Pública nº 63/2024 esteve aberta durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024 e recebeu sete inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante titular relatou que começou a sentir muita dor na região lombar e que passou por vários médicos até chegar ao diagnóstico da DRC, em 2010. Em 2022, entrou para o protocolo de estudo da DRC no Hospital São Paulo, onde já realizava seu tratamento. Por meio desse estudo, começou a usar o ciclossilicato de zircônio sódico, pois seus níveis de potássio no sangue estavam muito altos. Além disso, devido ao protocolo de tratamento da DRC, houve uma mudança em seu tratamento para outras condições de saúde e alguns medicamentos que fazia uso tiveram doses alteradas, ou foram suspensos, como a metformina e o enalapril.

Em dezembro de 2023, houve uma suspensão do estudo e parou de fazer uso do CZS, o que levou a aumentar seus níveis de potássio no sangue. Em setembro de 2024, foi recomendado o retorno do uso do CZS e suas taxas de potássio voltaram a diminuir. Ela relatou que começou a usar um envelope do medicamento por semana, após um mês depois passou a usar três envelopes por semana e, atualmente, faz uso de um envelope por dia.

Ao ser questionada sobre a facilidade de uso do CZS, contou que somente abre o envelope e dilui em um pouco de água, toma o medicamento sem dificuldades, sendo que ele que não tem gosto de nada. Sobre a melhoria dos sintomas, relatou que não sente mais dor na lombar e que está muito bem atualmente.

A participante também foi questionada sobre a necessidade de realização de algum ajuste em sua dieta, no que respondeu que pode comer carboidratos, desde que numa quantidade reduzida e fazendo trocas entre alimentos do mesmo grupo. Também relatou que junto com o CZS faz uso de outros medicamentos, como o enalapril (que voltou a fazer uso), allopurinol, dapagliflozina, atorvastatina e insulinas. O vídeo da 136ª Reunião Ordinária pode ser acessado [aqui](#).

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 136ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia cinco de dezembro de 2024, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento CZS para prevenção e tratamento da hipercalemia em pacientes com doença renal crônica estágios 3 a 5. Para essa recomendação, os membros apontaram incertezas atreladas à avaliação econômica, especialmente quanto à falta de evidências clínicas diretas que confirmem a efetividade da redução do potássio em desfechos como progressão para diálise ou mortalidade, limitando a validade das conclusões apresentadas.

13. REFERÊNCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. 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>
2. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama*. 2019;322(13):1294–304.
3. Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura *Cad. Saúde Colet.* 2017;25(3):379–388.
4. COLLABORATION GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–33.
5. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662–4.
6. Malta DC, Machado Í E, Pereira CA, Figueiredo AW, Aguiar LK, Almeida WDS, et al. Evaluation of renal function in the Brazilian adult population, according to laboratory criteria from the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22Suppl 02(Suppl 02):E190010.supl.2.
7. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Heal.* 2015/10/30. 2016;70(4):380–9.
8. Moraes Júnior CS, Fernandes N, Colugnati FAB. Multidisciplinary treatment for patients with chronic kidney disease in pre-dialysis minimizes costs: a four-year retrospective cohort analysis. *J Bras Nefrol.* 2021;43(3):30–339.
9. Rao SR, Vallath N, Siddini V, Jamale T, Bajpai D, Sancheti NN, et al. Symptom Management among Patients with Chronic Kidney Disease. *Indian J Palliat Care.* 2021;27(Suppl 1):S14–s29.
10. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3:17088.
11. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med.* 2021;8:645187.
12. Breener BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861–869.
13. 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.
14. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436–46.
15. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HHJL, Cahn A, et al. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients with Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6(7):801–10.
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, et al. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Aug;44(8):1805–15. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-0076>
17. Albasri A, Hattle M, Koshiaris 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. 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.
21. 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.
22. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.5. Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
23. Schünemann H BJGOA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. 2013.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Amin AN, Menoyo J, Singh B, Kim CS. Efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate in patients with baseline serum potassium level ≥ 5.5 mmol/L: pooled analysis from two phase 3 trials. *BMC Nephrol.* 2019 Dec 2;20(1):440.
32. 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.
33. 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
34. 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;
35. Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

50

- Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics*. 2019 Dec 30;37(12):1451–68.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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
42. National Institute for Health and Care Excellence. Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia: guidance. 2019.
43. 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>
44. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2023 [acesso em 05 jul 2024]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
45. 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.
46. 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.
47. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torreneta 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.
48. Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Nov;28(11):3155–65.
49. Campese VM, Adenuga G. Electrophysiological and clinical consequences of hyperkalemia. *Kidney Int Suppl* (2011). 2016 Apr;6(1):16–9.
50. 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.
51. 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*

52. 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.
53. ASTRAZENECA DO BRASIL LTDA. Bula Lokelma. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Lokelma_Bula_Paciente.pdf
54. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%20%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
56. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
57. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
58. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
59. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
60. Patiromer sorbitex calcium for hyperkalaemia. Aust Prescr. 2020 Feb;43(1):28-29. doi: 10.18773/austprescr.2019.076. Epub 2019 Dec 17. PMID: 32139960; PMCID: PMC7026922.
61. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
62. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em novembro de 2024. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

Anexos

Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via 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 "S2C"[Title/Abstract] OR "ZS-9"[Title/Abstract] OR "ZS9"[Title/Abstract] OR "ZS 9"[Title/Abstract] OR "lokelma"[Title/Abstract]	589
Embase	#1 'sodium zirconium cyclosilicate'/exp #1 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	353
Cochrane Library	"Sodium Zirconium Cyclosilicate" OR "sodium zirconium" OR "potassium-binder" OR "potassium-binder" OR "potassium-binding" OR "potassium-binding" OR "S2C" OR "ZS-9" OR "ZS9" OR "lokelma"	2

Fonte: Reproduzido do dossiê do demandante.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

53

APÊNDICE 1 - Patentes do medicamento ciclossilicato de zircônio sódico

1- Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 04 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

Cortellis e *Orange book*: [\"sodium zirconium cyclosilicate\"]

Espacenet; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.

INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Para o medicamento ciclossilicato de zircônio sódico, foram encontrados 3(três) documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 8.

Tabela 8. Documento de patente do medicamento ciclossilicato de zircônio sódico depositados no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112015008962	Composição de silicato de zircônio para o tratamento de hipercalemia	Zs Pharma, INC. (US)	22/10/2033	Formulação ^(a)
BR112015025438	Uso de um silicato de zircônio	Zs Pharma, INC. (US)	03/04/2034	Novo uso ^(b)
BR112018007189	Composições de troca catiônica, medicamento para tratamento de hipercalemia, e uso das composições	Zs Pharma, INC. (US)	10/10/2036	Formulação e Novo uso ^(b)

Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. ^(b)Novo Uso - Novo uso de um composto existente para tratar uma doença (também conhecido como "método de tratamento"). (Fonte: *Cortellis Intelligence*).

Fonte: Elaboração CMTS/DGITS/SECTICS/MS.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

54

informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Relatório preliminar



Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

56