

Relatório de **recomendação**

Nº 787

M E D I C A M E N T O

Novembro/2022

Aminoácidos + análogos associados a dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico

2022 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 Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

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: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração da análise crítica

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU (NATS/HCFMB)

Daniela Ponce - NATS/HCFMB

Juliana Machado-Rugolo - NATS/HCFMB

Marília Mastrocolla de Almeida Cardoso - NATS/HCFMB

Análise qualitativa da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Luiza Nogueira Losco

Revisão

Nathalia Siqueira Sardinha da Costa – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Joslaine de Oliveira Nunes - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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 estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) 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 de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG)	12
Tabela 2. Diagnóstico e classificação da DRC de acordo com a razão albumina/creatinina (RAC) urinária	13
Tabela 3. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Li et al., 2019.	23
Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	46
Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 67/2022, de acordo com a origem.....	51
Tabela 6. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 67/2022, no formulário técnico-científico.	51
Tabela 7. Resultados atualizados da análise de custo-efetividade.	58
Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário atualizada.	59
Tabela 9. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 18 anos.	59
Tabela 10. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 70 anos.	60
Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 60 anos e não diabéticos.....	60
Tabela 12. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 70 anos e não diabéticos.....	61

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 3. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.	19
Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.	21
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE) elaborada pelo NATS-HCFMB.	33
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	35
Quadro 7. Custos relacionados a suplementação com Aminoácidos + análogos associados à dieta restritiva de proteínas	39
Quadro 8. Custos envolvidos na terapia renal substitutiva.	40
Quadro 9. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.....	41
Quadro 10. Dados de impacto orçamentário fornecidos pelo demandante.	43
Quadro 11. Estudos submetidos por meio de consulta pública com avaliação da pertinência para inclusão no parecer.	53
Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso dos aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.....	64

FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.	21
Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS.	24
Figura 3. Metanálise dos efeitos do uso de CA + VLPD comparado à LPD na TFG em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo demandante, adaptado de Li et al, 2019.	25

Figura 4. Metanálise dos efeitos do uso de CA comparado ao controle (dieta) na TFG em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.25

Figura 5. Metanálise dos efeitos da CA + VLPD na TFG em pacientes com DRC em comparação à dieta LPD. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.....26

Figura 6. Forest plot dos efeitos do CA na TFG em pacientes com DRC agrupados pela estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) < 18 mL/min/1.73 m² e eTFG > 18 mL/min/1.73 m². Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.27

Figura 7. Metanálise dos efeitos da CA + VLPD vs. LPD no nível de colesterol sérico em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo demandante, adaptado de Li et al, 2019.29

Figura 8. Modelo de Markov utilizado.....38

Figura 9. Análise de sensibilidade determinística conduzida pelo demandante.41

Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística conduzida pelo demandante.42

Figura 11. Caracterização dos participantes do formulário de experiência e opinião63

Figura 12. Frequência de outras tecnologias em saúde para tratamento da doença renal crônica com as quais os participantes da CP nº 67/2022 informaram ter experiência65

Figura 13. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 67/2022 - Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.66

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Tratamento recomendado	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	17
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
	6.2. Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS	22
	6.3 Evidência Clínica	24
	6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	24
	Desfecho 1 - Deterioração da taxa de filtração glomerular (TGF)	24
	Desfecho 2- Necessidade de TRS	26
	Desfecho 3- TFG	26
	Desfecho 4- Proteinúria	28
	Desfecho 5 - Níveis de ureia (BUN)	28
	Desfecho 6 - Níveis séricos de creatinina	29
	Desfecho 7 – Estado nutricional.....	29
	6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	31
	Desfecho – Segurança	31
	6.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	32
	6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	34
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
	7.1. Avaliação econômica	35
	7.1.1. Modelo utilizado	37
	7.1.2. Custos	38
	Custos do tratamento	38
	Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos	38

Custo de monitoramento	39
Custo de TRS.....	39
Custo de outros suplementos	40
7.1.3. Resultados	40
7.1.4. Limitação da análise da avaliação econômica.....	42
7.2. Impacto orçamentário.....	43
7.2.1 População elegível.....	44
7.2.2. Custos do tratamento	44
Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos	44
Custo de monitoramento	45
Custo de TRS.....	45
Custo de outros suplementos	45
7.2.3. Resultados	46
7.2.4. Limitação da análise	46
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	47
9. PERSPECTIVA DO PACIENTE	47
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	49
12. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	50
12.1 Contribuições técnico-científicas	50
12.1.1. Perfil dos participantes	51
12.1.2. Evidências clínicas	52
12.1.3. Avaliação Econômica.....	58
12.1.4. Impacto orçamentário.....	58
12.1.5. Contribuição além dos aspectos citados.....	61
12.1.6. Avaliação global das contribuições técnicas científicas.....	62
12.2. Contribuições experiência e opinião	62
12.2.1. Metodologia	62
12.2.2. Análise	62
13. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	66

14. DECISÃO	67
15. REFERÊNCIAS	67
16. ANEXOS	71

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 20/05/2022 pela Fresenius Kabi Brasil Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do KETOSTERIL® (Aminoácidos + análogos) utilizado na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos em pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Aminoácidos e Cetoanálogos

Indicação: Prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos em pacientes que apresentem taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.

Demandante: Fresenius Kabi Brasil Ltda

Introdução: A doença renal crônica (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. Um dos objetivos do tratamento de pacientes portadores de DRC é a prevenção da progressão da doença e de suas complicações. Dietas restritas em proteína são medidas que podem minimizar a esclerose glomerular, portanto retardar a progressão da DRC e, atualmente, consiste na única alternativa não farmacológica existente no sistema único de saúde de saúde (SUS).

Pergunta: “O uso de aminoácidos e cetoanálogos (CA) associados à dieta muito restrita em proteínas (VLPD) é seguro e eficaz em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico em comparação a dieta restrita em proteínas?

Evidências clínicas: O demandante apresentou as evidências científicas a partir dos dados de uma revisão sistemática da literatura resultando na inclusão de uma revisão sistemática (RS) e um conjunto de estudos primários (5 ECR e 2 estudos observacionais) e 2 análises *post-hoc*. A RS selecionada foi a de Li et al (2019), a qual não avaliou todos os desfechos de interesse tendo como comparador a dieta muito restrita em proteína (VLPD). Desta forma, o demandante optou por incluir estudos primários do tipo ECR e observacionais novos ou previamente incluídos na revisão que realizassem a análise a partir da associação do CA à VLPD. Entretanto, de acordo com as “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do MS”, devem ser priorizados nos critérios de inclusão, RS, e na ausência delas, ECR e somente após a verificação da não existência desses delineamentos de estudos, é recomendada a inclusão de estudos observacionais. Li et al, 2019 mostraram que a VLPD (0,6 g/kg/dia) suplementada com CA associou-se ao retardo da progressão da DRC. Uma análise de subgrupo foi realizada para avaliar se CA associado à LPD (0,6 g/kg/dia) era mais eficaz que sua associação a VLPD (0,3 g/kg/dia) na prevenção da progressão da DRC, não encontrando diferença estatisticamente significativa na redução da progressão, embora a diferença média tenha sido maior (5,41, IC 95%, 0,1,74-9,08, p=0,10). O número de pacientes incluídos nos estudos tipo ECR que avaliaram o desfecho principal deterioração da taxa de filtração glomerular em uso da tecnologia em questão foi muito pequeno (n=191 pacientes). Para analisar desfechos como necessidade de TRS, níveis de creatinina e de ureia, o demandante analisou estudos primários. Quanto aos desfechos de segurança, estudos mostraram que a tecnologia é uma terapia segura e bem tolerada. De acordo com o GRADE elaborado pelo NATS, a qualidade das evidências foi classificada de muito baixa a baixa, levando-se em conta os resultados apresentados por Li et al, 2019.

Avaliação econômica: Realizado um estudo de custo-efetividade, utilizando como comparadores a CA + VLPD em comparação a LPD, avaliando como desfechos o tempo para o início da TRS e anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Utilizou-se o período de 30 anos como horizonte temporal, taxa de desconto de 5% para custos e desfechos. O estudo foi feito na perspectiva do SUS. CA + VLPD gerou um incremento de 0,92 AVAQ, resultando numa razão de custo-utilidade incremental de R\$ 90.282,34/AVAQ. Segundo o demandante, isso mostra que CA + VLPD é uma estratégia terapêutica potencialmente custo-efetiva. Embora tenha sido construído modelo adequado, a principal crítica à análise econômica foi considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização, o qual observou risco ajustado final de iniciar TRS de 30% vs. 11% em 15 meses a favor do grupo intervenção (CA + VLPD). Entretanto, a magnitude de efeito de reduzir a progressão da doença renal em 5 mL/min (DM) não foi observada por qualquer outro estudo. Resultados do MDRD (1994) e da CKD-DAPA (2021) mostram magnitude de efeito entre 0,8 e 2 mL/min em favor do CA + VLPD ou LPD e dapaglifozina, respectivamente. Além disso, a adesão ao tratamento da dieta muito restrita em proteínas e vegetariana foi de apenas 14% da população alvo, o que claramente não contempla a maioria da população potencialmente elegível para o uso da tecnologia.

Análise de impacto orçamentário: o demandante realizou estudo de AIO utilizando CA + VLPD em comparação a LPD. Utilizou-se o período de 5 anos como horizonte temporal. Não foi aplicada taxa de desconto para custos e desfechos. O

estudo foi feito na perspectiva do SUS. A análise utilizou abordagem epidemiológica para estimar a população-alvo. A análise estimou que apenas 40.767 pacientes estariam elegíveis ao tratamento com CA + VLPD no ano base, por utilizar como referência o estudo de Garneata et al., 2016. Dentro do horizonte, CA + VLPD estaria associado a um impacto orçamentário total de R\$ 416.583.510. A demandante ressaltou que, com a disponibilização de CA + VLPD, os custos com a TRS serão reduzidos em 10,33% (aproximadamente R\$148 milhões). Assim como na AVE, a principal crítica à AIO foi considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização, o qual mostra risco ajustado final de iniciar TRS de 30 vs. 11% em 15 meses a favor do grupo CA + VLPD, sendo que essa magnitude de efeito não foi observada em outros estudos. Um cenário mais realista seria adotar os dados da metanálise de Li et al. 2009, os quais mostraram que o uso de CA + VLPD comparado a LPD associou-se à redução da queda da TFG entre 1 e 2 ml/min. Ademais, a adesão ao tratamento da dieta muito restrita em proteínas e vegetariana foi de apenas 14% da população alvo, o que claramente não contempla a maioria da população elegível.

Experiências internacionais: O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, a Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá, o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, e o Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia, não avaliaram o uso de Aminoácidos + cetanoálogos em pacientes com DRC até o momento.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 29/2022 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 22/06/2022 a 03/07/2022 e 30 pessoas se inscreveram. O participante relatou ser diabético, com alteração de sua função renal. Há 2 anos, teve um infarto agudo do miocárdio extenso, que evoluiu para um quadro de choque cardiogênico, levando-o imediatamente para a falência renal. Realizou hemodiálise contínua, por dois meses, três sessões por semana. Quando recebeu alta, passou a utilizar os aminoácidos + análogos associados à uma dieta bastante restrita de proteína (0,4 grama por quilo). Com o uso da medicação em associação à dieta restrita, percebeu ganho de massa muscular, melhoria da sua capacidade física e possibilidade de desenvolver suas atividades cotidianas. Além disso, com o controle da progressão da DRC, pôde dar início ao tratamento para insuficiência cardíaca.

Considerações finais: CA + VLPD reduz a progressão da DRC quando comparada a LPD em pacientes com TFG estimada entre 18 e 25 ml/min, sem associar-se a maior risco de desnutrição. Entretanto, para a análise, o demandante incluiu uma RS (Li et al, 2019) e estudos primários do tipo ECR e observacionais, pois a RS selecionada não contemplava adequadamente a PICO elaborada pelo demandante. De acordo com as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do MS", devem ser priorizados nos critérios de inclusão, RS, e na ausência delas, ECR e somente após a verificação da não existência desses delineamentos de estudos, é recomendada a inclusão de estudos observacionais. O demandante concluiu que a tecnologia é importante para os pacientes com DRC estágios 4 e 5 pré dialítico, devendo ser incorporada, por proporcionar melhor qualidade de vida aos indivíduos com DRC, permitindo alocação efetiva dos recursos em saúde, reduzindo o uso de serviços de diálise. A análise econômica considerou apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização, o qual utilizou CA + VLPD associado a dieta vegetariana, o que pode comprometer a reprodutibilidade devido a dificuldades de adesão e mostrou magnitude de efeito muito grande na redução da progressão da DRC, diferentemente dos resultados da metanálise de Li et al 2019 e dos grandes estudos observacionais do MDRD e ,atualmente, do CKD-DAPA, os quais indicam magnitude de efeito (DM) na redução da progressão da DRC na ordem de 0.8 a 2 ml/min/ano no grupo controle, enquanto Garneata et al notaram redução em torno de 5 ml/min. Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto à progressão da DRC recomenda-se a realização da avaliação econômica e do impacto orçamentário com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal.

Recomendação preliminar da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de indivíduos adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico. Para essa recomendação, a Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios dos Aminoácidos + análogos para a população avaliada.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 67/2022 foi realizada entre os dias 28/09/2022 a 17/10/2022. Foram recebidas 107 contribuições, sendo 40 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 67 pelo formulário para contribuições

sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas recebidas foram desfavoráveis à recomendação inicial da Conitec. Das 40 contribuições técnicas 18 anexaram documentos dos quais 04 foram incluídos para análise. Após leitura e análise dos documentos, foram incluídos neste parecer 04 novos estudos. Neste ponto vale explicar que as análises desses estudos foram incluídas por responderem questões relacionadas aos benefícios do uso da tecnologia no retardo do início da TRS, apesar de não abordarem explicitamente os elementos da pergunta PICO. Houve apresentação de novos dados sobre análise de impacto orçamentário ou avaliação econômica por parte do demandante, utilizando o mesmo estudo como referência. Com esta nova proposta, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi reduzida de R\$ 90.282,34 por ano de vida ajustado à qualidade (AVAQ) ganho para R\$ 75.161,57 e a AIO em 5 anos foi reduzida de R\$ 416.583.510,00 apresentados na submissão inicial para R\$ 348.825.018 se incorporado para 7% da população com DRC estágios 4 e 5 (adesão à dieta + não indicação de início urgente de TRS), para R\$ 48.344.176,00 se incorporado para os pacientes acima de 60 anos e não diabéticos. Nas contribuições de experiência e opinião analisadas, 95,6% dos participantes manifestaram-se favoráveis à incorporação dos aminoácidos + análogos para tratamento da doença renal crônica no SUS. Em relação à experiência com os aminoácidos + análogos, foram destacados como resultados positivos a melhora dos sintomas, diminuição da progressão da doença renal crônica, retardo da necessidade da diálise e hemodiálise e o aumento da qualidade de vida dos pacientes. Como resultado negativo, a maior parte dos participantes citou o custo da tecnologia. Ademais, com relação à experiência com outras tecnologias para a condição de saúde, os participantes citaram as dietas realizadas em associação com o uso dos aminoácidos + análogos e a realização de procedimentos como diálise e hemodiálise. Sobre as dietas, foi mencionado que elas melhoram o estado nutricional do paciente, mas sugere-se que não tenham muita adesão devido a fatores culturais. Referente aos procedimentos, foi indicado que eles melhoram o estado clínico do paciente, entretanto, há uma piora em sua qualidade de vida.

Recomendação final da Conitec: Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de indivíduos adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico. Para essa recomendação, a Conitec considerou que embora haja certa evidência de que a associação do CA a VLDP retarde a progressão da DRC quando comparada a LPD, apenas 7% dos pacientes com DRC estágios 4 e 5 seriam contemplados com a tecnologia devido à dificuldade de adesão à dieta vegetariana e tão restrita em proteínas. Num cenário ainda mais desfavorável para o SUS, mais pacientes seriam contemplados, porém sem aderirem a VLDP, ou seja, o benefício da tecnologia não seria observado e o custo seria muito elevado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 784/2022.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 169, publicada no Diário Oficial da União nº 230, seção 1, página 295, em 8 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença Renal Crônica (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 No Brasil, cerca de dez milhões de pessoas têm alguma disfunção renal e 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 subdiagnóstico da doença no país.⁴

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 estimativa de taxa de filtração glomerular (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.

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 2012.

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

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

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

Fonte: Adaptado KDIGO 2012

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 eram procedentes 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.⁵

Estratificando a DRC de acordo com seus estágios e condições clínicas, apresentados na tabela 1, 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).

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 60,9%, 60,9% e 57,3% na América Latina central, na Ásia central e na América do Norte de alta renda, respectivamente.^{5,6}

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 subdiagnóstico 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.^{7,8}

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2021, atualmente, 148.000 brasileiros encontram-se em TRS, ou seja, no estágio 5D da DRC.⁹ 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 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.¹⁰



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 gastrointestinais (inapetência, náusea, vômito, constipação), edema e dispneia.¹¹ 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) e acidose, podem estar presentes a partir do estágio 3 da DRC.

Diferentes mecanismos podem estar envolvidos na fisiopatologia e progressão da DRC. Sabe-se que, apesar dos 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.

Dessa forma, como resultado da adaptação funcional dos néfrons, a maioria das doenças renais progride para insuficiência renal. Tais alterações incluem hiperfiltração glomerular e hipertensão dos néfrons remanescentes, com o objetivo de minimizar as consequências funcionais da perda de néfrons. Entretanto, estas adaptações, com o passar do tempo, são deletérias.

Assim, elevações persistentes na TFG e da hipertensão glomerular implicam na hiperfiltração glomerular, desencadeada pela liberação e ligação da angiotensina II ao seu respectivo receptor. Tal cenário induz à expressão do fator de crescimento transformador alfa e do receptor do fator de crescimento epidérmico, o que resulta na hipertrofia do néfron remanescente. Essa hiperfiltração também induz danos diretos às células endoteliais, proporcionando estresse oxidativo, descolamento e perda dos podócitos, aumento da tensão nas células mesangiais e produção de citocinas e de matriz extracelular (p.ex. fator de crescimento transformador beta). Consequentemente, tudo isso resulta em um processo inflamatório, o que leva à esclerose glomerular e à fibrose túbulo-intersticial^{12,13}, ou seja, na DRC.

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.^{14,15} Especificamente, deve-se buscar retardar a perda da função renal e postergar a necessidade de TRS.¹⁴

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 e doença cardiovascular e o seguimento multiprofissional e compartilhamento de decisões.^{16,17} 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.

A restrição de proteínas implica em intervenção nutricional que visa o retardo da progressão da DRC. A carga excessiva de aminoácidos advindos da dieta causa hiperfiltração glomerular significativa e um aumento do fluxo

plasmático dos rins. Dietas pobres em proteína se opõem ao aumento adaptativo da pressão capilar glomerular que ocorre nos pacientes com DRC e constitui em uma medida de tratamento, que pode minimizar a esclerose glomerular.

Nos últimos anos, grande quantidade de dados experimentais e clínicos sugeriu que a restrição proteica, na forma de LPD (dieta hipoproteica, do inglês *Low Protein Diet*) (0.6 g proteína/kg peso corporal ideal/dia) ou VLPD (dieta muito pobre em proteínas, do inglês *Very Low-Protein Diet*) (0.3 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia) suplementada com cetoadálogos (CA) retardam a progressão da DRC¹⁶⁻¹⁹, porém, ainda não evidenciaram o impacto na redução da necessidade da TRS e na mortalidade.

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN)²⁰ publicou as diretrizes de terapia nutricional no paciente com DRC. Para adultos com DRC em estágio 3-5, a diretriz recomenda ingestão proteica de 0,6-0,8g/Kg/dia. Para pacientes com DRC nos estágios 4-5, a ingestão proteica de 0,3-0,4 g/Kg/dia suplementada com CA pode ser utilizada para proporcionar redução da progressão da DRC e da proteinúria, sem causar prejuízos no estado nutricional.

Segundo o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) for Nutrition in CKD*²¹, para pacientes adultos com DRC (estágios 3-5), sem diabetes mellitus (DM) e metabolicamente estáveis deve-se fornecer dieta pobre em proteínas (do inglês, low protein diet – LPD), ou seja, 0,55-0,60 g/Kg/dia; ou muito pobre em proteínas (VLPD), de 0,28-0,43 g/Kg/dia associada à suplementação de CA, visando atender as necessidades requeridas de proteínas (0,55-0,60 g/Kg/dia). Já para pacientes adultos com DRC (estágios 3-5) e com DM, recomenda-se dieta com ingestão proteica de 0,6-0,8 g/Kg/dia, visando manter o estado nutricional estável e otimizar o controle glicêmico, não sendo sugerido o uso de VLPD associado a CA.

Em 2014, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde (MS) do Brasil publicou as diretrizes para o cuidado aos portadores de DRC.²² Quanto à orientação nutricional, nos estágios 4 e 5 não dialítico, os pacientes devem ser acompanhados por equipes multiprofissionais e recomenda-se diminuir a ingestão de sódio (menor que 2g/dia), e redução da ingestão de proteínas para 0,8g/kg/dia em adultos.

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 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.^{15,18, 23} Além disso, pacientes com DRC são orientados a evitar substâncias com potencial nefrotóxico, tais como AINEs, e

preparações intestinais à base de fosfato e alumínio, além do ajuste nas doses dos medicamentos ser frequentemente requerido.^{1,23}

De acordo com as recomendações da última diretriz da KDIGO sobre o manejo da DRC, os pacientes devem ser encaminhados para o planejamento da TRS quando a eTFG está abaixo de 30 ml/min. A diálise deve ser iniciada quando o paciente apresentar e TFG entre 5 e 10 ml/min/1,73 m² e uma ou mais das seguintes características: sintomas ou sinais atribuíveis à DRC como serosite, anormalidades ácido-básicas ou eletrolíticas, prurido; incapacidade de controlar a volemia ou a pressão arterial; deterioração progressiva do estado nutricional, ou seja, emagrecimento, perda do apetite, redução da albumina; ou prejuízo cognitivo.¹

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Aminoácidos + análogos (também chamados de cetanálogos, CA) são utilizados na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto), permitindo a ingestão de aminoácidos essenciais enquanto minimiza a ingestão de aminoritrogênio. Seu uso em associação com uma dieta pobre em proteínas permite uma redução na ingestão de nitrogênio, enquanto evita as consequências deletérias da ingestão inadequada da dieta proteica e desnutrição.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	<ul style="list-style-type: none"> • Racealfa oxobetametilpentanoato de cálcio (α-ceto-análogo da isoleucina) 67mg • Racealfa oxogamametilpentanoato de cálcio (α-ceto-análogo da leucina) 101mg • Alfa oxofenilpropionato de cálcio (α-ceto-análogo da fenilalanina) 68mg • Racealfa oxobetametilbutanoato de cálcio (α-ceto-análogo da valina) 86mg • Racealfa-hidroxigamametiltiobutanoato de cálcio (α-hidróxi-análogo da metionina) 59mg • Monoacetato de lisina (lisina 75 mg) 105 mg • Treonina 53mg • Triptofano 23mg • Histidina 38mg • Tirosina 30mg
Nome comercial	Ketosteril®
Apresentação	Comprimido revestido. Caixa com 20 ou 100 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Fabricante	Labesfal Laboratórios Almiro S.A Santiago de Besteiros – Portugal.
Indicação aprovada na Anvisa	Ketosteril® é usado na prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas, na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos (adulto). Normalmente, isto se aplica a pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular menor que 25 mL/min.
Indicação proposta	Prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos em pacientes adultos com Doença Renal Crônica em estágios 4 ou 5 pré dialítico.
Posologia e Forma de Administração	Ketosteril® deve ser administrado exclusivamente por via oral, sob o risco de danos à eficácia terapêutica. A dose recomendada para doença renal crônica é de 4 a 8 comprimidos, 3 vezes ao dia, durante as refeições.
Contraindicações	Caso o paciente use hidróxido de alumínio ou carbonato de cálcio, deve-se atentar à possível necessidade de diminuição da dose dos mesmos, uma vez que com o uso de CA consegue-se uma melhora nos sintomas urêmicos.
Cuidados e precauções	A administração simultânea de CA com outros medicamentos contendo cálcio ou a ingestão de mais de 25 comprimidos/dia podem levar à hipercalcemia. CA deve ser ingerido durante as refeições para permitir

	uma boa absorção e o metabolismo dos aminoácidos correspondentes. O nível sérico de cálcio deve ser monitorado regularmente. Recomenda-se ainda o monitoramento de uma possível hiperfosfatemia ou hipofosfatemia no decurso do tratamento.
Eventos Adversos	É possível que ocorra aumento de cálcio no plasma sanguíneo (hipercalcemia).
Patente	Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Fonte: Bula do medicamento e Consulta aos produtos regularizados na ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/>).

5.1 Preço proposto para incorporação

Na submissão do dossiê, o preço proposto pelo demandante para incorporação da apresentação do CA foi equivalente ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 18% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), no valor de R\$ 3,54 por unidade. No entanto, verificando a lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), o preço unitário atual da tecnologia é de R\$ 3,96 para o PMVG 18%. O preço unitário da tecnologia proposto pelo demandante e o PMVG de 18% atualizado estão mostrados no **Quadro 2**. Cabe ressaltar que o NATS-HCFMB realizou a análise crítica levando-se em conta o preço proposto pelo demandante no momento da submissão do dossiê.

Quadro 2. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%
Ketosteril® - 100 comprimidos revestidos	R\$ 354,11	R\$ 392,66

FONTE: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Lista de preços de medicamentos publicada em 05/08/2022 e atualizada em 12/08/2022 às 18h00min.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório foi de analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda para prevenção e tratamento de danos causados pelo metabolismo falho ou deficiente de proteínas na doença renal crônica em conjunto com uma ingestão proteica limitada a 40 g/dia ou menos em pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 3**.

Pergunta: “o uso de CA em associação a VLPD é seguro, eficaz e efetivo em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico em comparação à LPD?”

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

População	Pacientes com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico
Intervenção (tecnologia)	Associação de cetoácidos e aminoácidos essenciais (CA) - Ketosteril® e dieta muito restritiva em proteínas (VLPD)
Comparador	Dieta restritiva em proteínas (LPD)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos de eficácia: Deterioração da TFG, Necessidade de TRS, TFG, Proteinúria, Ureia, Creatinina sérica, Estado nutricional Desfechos de segurança: Eventos adversos
Tipo de estudo	Revisão Sistemática (RS) com ou sem metanálise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs), estudos observacionais e avaliações econômicas.

O NATS entendeu que a pergunta apresentada pelo demandante está adequada para a proposta do estudo, não sendo necessária nova PICO. Como desfechos de eficácia, o demandante avaliou desfechos de função renal, sendo eles: deterioração da TFG, necessidade de TRS, TFG, proteinúria, uréia plasmática (do inglês, blood urea nitrogen – BUN) e creatinina sérica. Entretanto, a deterioração da TGF e TGF trata-se do mesmo desfecho. Também como desfechos de eficácia, o demandante incluiu desfechos de estado nutricional, no entanto, sem definir quais seriam os desfechos analisados para o estado nutricional. Os desfechos de segurança foram definidos pela incidência de eventos adversos e complicações graves.

Para a busca de evidências, o demandante relata realizar uma revisão sistemática da literatura que recuperou oito documentos, sendo uma revisão sistemática e sete estudos primários. Foram realizadas buscas em quatro bases de dados em 04/03/2022, sem limite temporal e sem restrição de idioma. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed), Scopus, Cochrane Library (Wiley) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde). Foram apresentadas as estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada (Anexo 1). A estratégia de busca elaborada incluiu descritores específicos relacionados com cetoácidos e aminoácidos e doença renal crônica. Não foi inserido o termo dieta restrita ou muito restrita em proteínas.

O demandante define como critérios de elegibilidade: estudos observacionais do tipo coorte (prospectivo ou histórico) com braço controle e ensaios clínicos randomizados (ECR). Além de revisão sistemática (com ou sem meta-análise) que estivesse de acordo com a pergunta de pesquisa. No entanto, de acordo com "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde", devem ser priorizados nos critérios de inclusão, revisões sistemáticas e, na ausência delas, ensaios clínicos randomizados e somente após a verificação da não existência desses delineamentos de estudos, é recomendada a inclusão de estudos observacionais. A população-alvo selecionada consistiu de pacientes com DRC em estágio pré-dialítico. E foram considerados 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.

Relata-se o processo de seleção das revisões de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos para inclusão na revisão sem mencionar, entretanto, se foi realizada aos pares. O processo de seleção foi apresentado na forma de fluxograma PRISMA (**Figura 1**). Foi apresentada uma lista de registros excluídos após leitura na íntegra assim como as justificativas para as exclusões. 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 de tabelas.

Ainda sobre o processo de seleção, o demandante relata na página 30 que *“Ao final de todo esse processo, sete publicações foram incluídas, sendo uma RS, cinco publicações de ensaios clínicos e dois estudos observacionais”*, porém, essa contagem resulta em oito registros, como apresentado pelo demandante no fluxograma PRISMA.

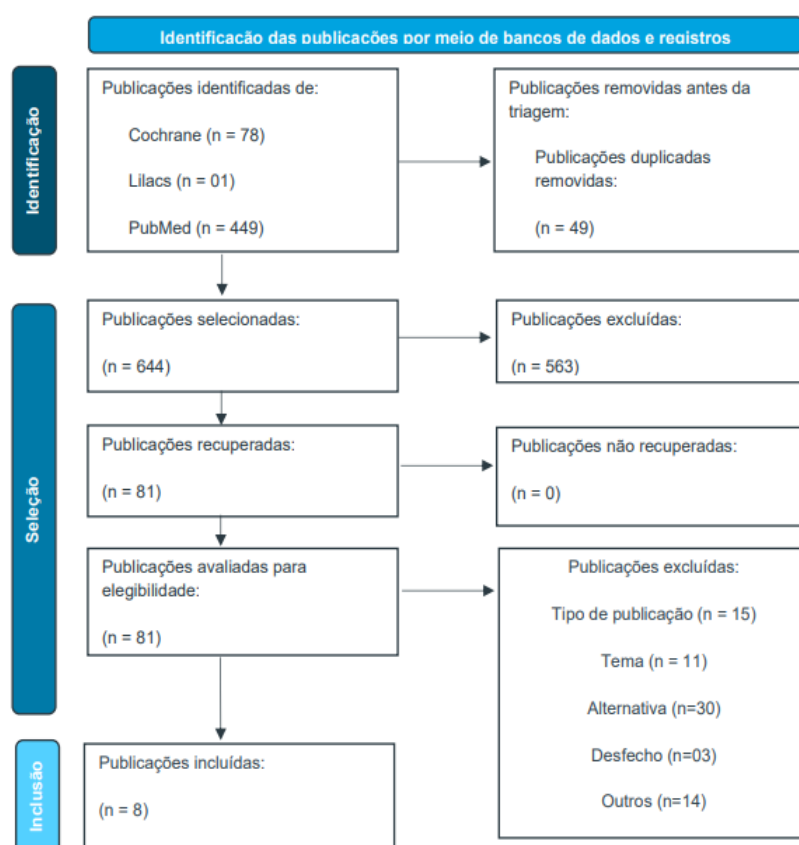


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante.

No entanto, ao descrever os registros separadamente, no tópico “*Ensaios clínicos e estudos observacionais*” do dossiê, o demandante apresenta um quadro com cinco ensaios clínicos randomizados, duas análises *post-hoc* e dois estudos observacionais, totalizando nove registros e não sete, conforme relatado pelo demandante. Dos ensaios clínicos randomizados incluídos pelo demandante, quatro ²⁹⁻³² já estão inseridos na revisão sistemática utilizada para a síntese de evidências²⁸, conforme apresentado no **Quadro 4**.

Quadro 4. Avaliação do NATS sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação do NATS-HCFMB	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Li et al., 2019 ⁽²³⁾		x - Revisão sistemática Melhor evidência disponível para o efeito do uso combinado de cetanoálogos com dieta restrita em proteínas em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico. Foram avaliados desfechos relacionados à função renal como TFG, nível de creatinina e ureia. Desfechos relacionados ao estado nutricional definidos como níveis de albumina e colesterol; Desfechos relacionados ao DMO-DRC como níveis de fósforo, cálcio e PTH. Não foram abordados desfechos de segurança. No entanto, nem todos os desfechos elencados na RS foram analisados levando-se em conta o uso associado de cetanoálogos com o tipo de dieta restrita em proteínas seja ela

		LPD, Low <i>Protein Diet</i> ou VLPD, do inglês <i>Very Low-Protein Diet</i>) como proposto pela PICO do demandante.
Feiten et al. 2005 ⁽²⁴⁾	X	
Garneata, 2016 ⁽²⁵⁾	X	
Prakash, 2004 ⁽²⁶⁾	X	
Klahr, 1994 ⁽²⁷⁾	X	
Kopple, 1997 ⁽²⁸⁾		x - Análise <i>post hoc</i> do estudo MDRD (Klahr, 1994)
Menon, 2009 ⁽²⁹⁾		x - Análise <i>post hoc</i> do estudo MDRD (Klahr, 1994)
Bellizzi, 2021 ⁽³⁰⁾	X	
Satirapoj, 2018 ⁽³¹⁾		x - Estudo observacional; os dados apresentados não diferem dos ECR
David, 2016 ⁽³²⁾		x - Estudo observacional; os dados apresentados não diferem dos ECR

6.2. Busca e seleção de estudos realizadas pelo NATS

Embora não esteja descrito no processo metodológico, entende-se que os estudos primários incluídos na Revisão Sistemática de Li et al., 2019 foram novamente incluídos no dossiê proposto, porque a revisão sistemática escolhida não apresentou todos os desfechos levando-se em conta o tipo de dieta utilizada (LPD vs. VLPD). Vale ressaltar que a revisão sistemática de Li et al., 2019 incluiu outros estudos primários que não foram considerados na síntese de evidências proposta pelo demandante. São eles Malvy 1999 ³³; Qiu 2012 ³⁴, Mircescu 2007; ³⁵ e Teplan 2008 ³⁶. Para o NATS, estes estudos foram considerados adequados para a inclusão na síntese de evidências, seguindo os critérios de elegibilidade do demandante.

Tabela 3. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática de Li et al., 2019.

Autor, ano	País	Regime	Tamanho amostral	Tempo tratamento (meses)	Desenho estudo	Idade (anos)
Bellizzi, 2006	Itália	T: KAVLP C: FD	T:30 C:23	3-6	ECNR	T:58,0 ± 16,1
Bernhard, 2000	França	T: KALP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T:6 C:6	3	ECR	T: 49,5 ± 7,0 C: 39,0 ± 5,8
Feiten, 2005	Brasil	T: KAVLP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T:12 C:12	4	ECR	T: 49,7 ± 11,3 C: 43,9 ± 16,3
Garneata, 2016	Romênia	T: KAVLP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T:104 C:103	12	ECR	NA
Hecking, 1980	Alemanha	T: KALP (1.05 g/10 kg/dia) C: Placebo	T:15 C:15	6	ECNR	T: 43,7 ± 12,6 C: 43,7 ± 12,6
Klahr, 1994	Estados Unidos	T: KAVLP (0.28 g/kg/dia) C: Placebo	T:61 C:62	18-45	ECR	NA
Klahr, 1994	Estados Unidos	T: KAVLP (0.28 g/kg/dia) C: Placebo	T:65 C:67	18-45	ECR	NA
Malvy, 1999	França	T: KAVLP (0.17 g/kg/dia) C: Placebo	T: 25 C: 25	3	ECR	T: 53,6 ± 11,0 C: 56,0 ± 14,0
Milovanova, 2018	Rússia	T: KALP (0.1 g/kg/dia) C: Placebo	T: 42 C: 37	14	ECR	NA
Mircescu, 2007	Romênia	T: KAVLP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T: 27 C: 26	15	ECR	T: 55,0 ± 12,7 C: 53,6 ± 11,0
Prakash, 2004	Índia	T: KAVLP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T: 18 C: 16	9	ECR	T: 52,8 ± 14,1 C: 55,9 ± 17,6
Qiu, 2012	China	T: KAVLP (1 comprimido/5 kg/dia) C: Placebo	T: 12 C: 11	52	ECR	T: 63,0 ± 8,9 C: 61,60 ± 9,67
Teplan, 2008	República Tcheca	T: KAVLP (0.1 g/5 kg/dia) C: Placebo	T: 66 C: 65	36	ECR	T: 52 ± 7 C: 52 ± 7

Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019. **Legenda:** KAVLP, do inglês *ketoanalogues supplemented with very-low-protein diet*; cetoanálogos suplementados com dieta muito pobre em proteínas; KALP, do inglês *ketoanalogues supplemented with low-protein diet*; cetoanálogos suplementados com dieta hipoprotéica; ECR: ensaio clínico randomizado; FD, do inglês, *free diet*; dieta livre; P: placebo; T: Grupo de tratamento; C: Grupo controle; NA: não aplicável.

O NATS elaborou uma nova estratégia de busca, incluindo os descritores propostos pelo demandante e descritores utilizados na revisão de Li et al., 2019. Também foram incluídos nas buscas os termos, dieta muito restritiva em proteínas (VLPD) e dieta restritiva em proteínas (LPD) (Anexo 2). Foram considerados como critérios de elegibilidade, revisões sistemáticas, seguida por ensaios clínicos randomizados (ECR) na ausência das mesmas. A população-alvo consistiu em pacientes com DRC em estágio pré-dialítico. Foram considerados 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 avaliaram desfechos diferentes do especificado na pergunta PICO. A nova estratégia foi inserida nas mesmas bases de dados utilizadas pelo demandante e foram localizados os mesmos estudos primários encontrados pelo demandante. Pela análise do NATS-HCFMB, não foram localizados novos estudos a serem acrescentados na síntese de evidências científicas apresentada pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda. O processo de seleção dos estudos realizado pelo NATS-HCFMB pode ser verificado na **Figura 2**.

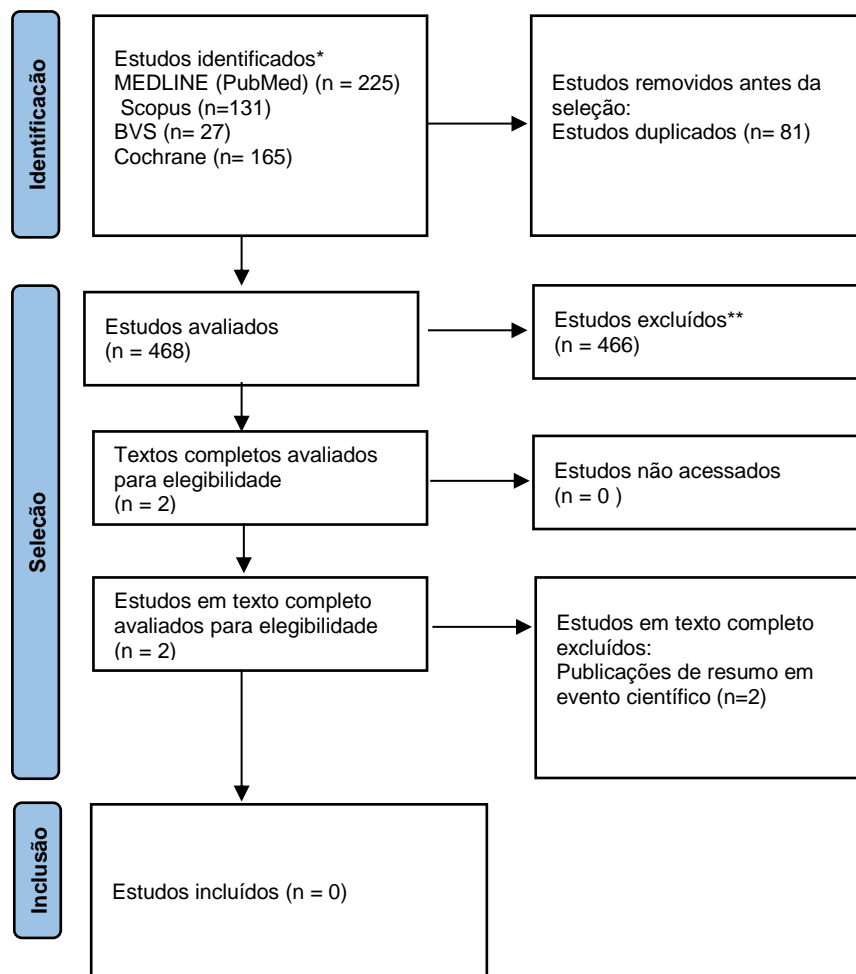


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo NATS.

6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1 - Deterioração da taxa de filtração glomerular (TGF)

O desfecho principal deterioração da taxa de filtração glomerular (TGF), relacionado à avaliação de função renal, foi avaliado na revisão sistemática de Li et al., 2019. Li e colaboradores abordaram estudos que avaliaram o uso combinado de cetoadálogos com dieta de restrição proteica, na forma de LPD (dieta hipoproteica, do inglês *Low Protein Diet*) (0.6 g proteína/kg peso corporal ideal/dia) ou VLPD (dieta muito pobre em proteínas, do inglês *Very Low-Protein Diet*) (0.3 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia). Para a avaliação de CA + VLPD na prevenção da deterioração da TFG, o demandante realizou um recorte do conjunto de dados da revisão sistemática de Li et al. (2019) utilizando somente a metanálise que comparou a dieta com muita restrição de proteína (**Figura 3**), conforme sua pergunta PICO. De acordo com Li et al., 2019, o uso de CA + VLPD está associado à redução significativa do declínio significativo da TFG em comparação à dieta LPD (Diferença Média [DM]=2,00; IC95% 0,22 – 3,79, p=0,03), atuando positivamente na prevenção

da deterioração da TFG, no entanto, apresentando um amplo IC95% na estimativa do efeito. Ressalta-se que o número de pacientes incluídos nos estudos tipo ECR que avaliaram o desfecho principal deterioração da TFG em uso da tecnologia em questão foi muito pequeno (n=191 pacientes).

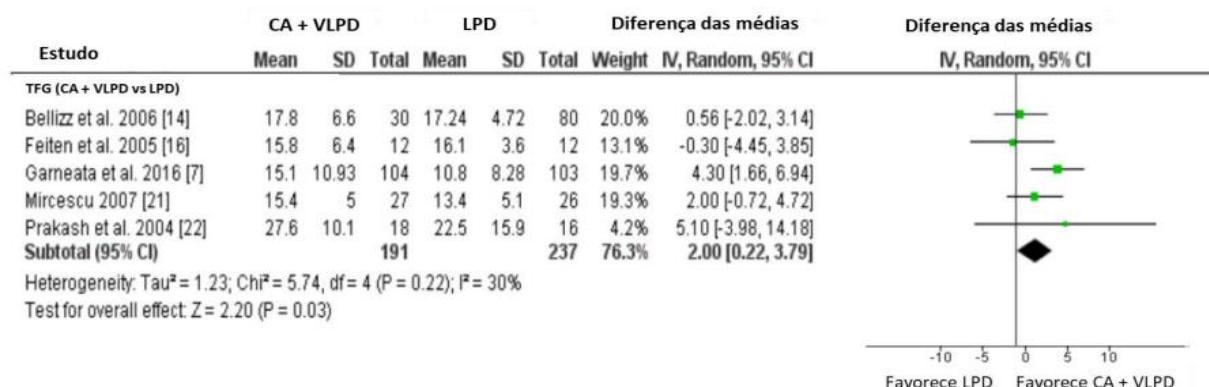


Figura 3. Metanálise dos efeitos do uso de CA + VLPD comparado à LPD na TFG em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo demandante, adaptado de Li et al, 2019.

O NATS, ao analisar a revisão sistemática de Li et al., 2019, observou que os autores apresentaram metanálise incluindo 8 estudos que avaliaram o uso de CA na prevenção da deterioração da TFG, independentemente do tipo de dieta (**Figura 4**).

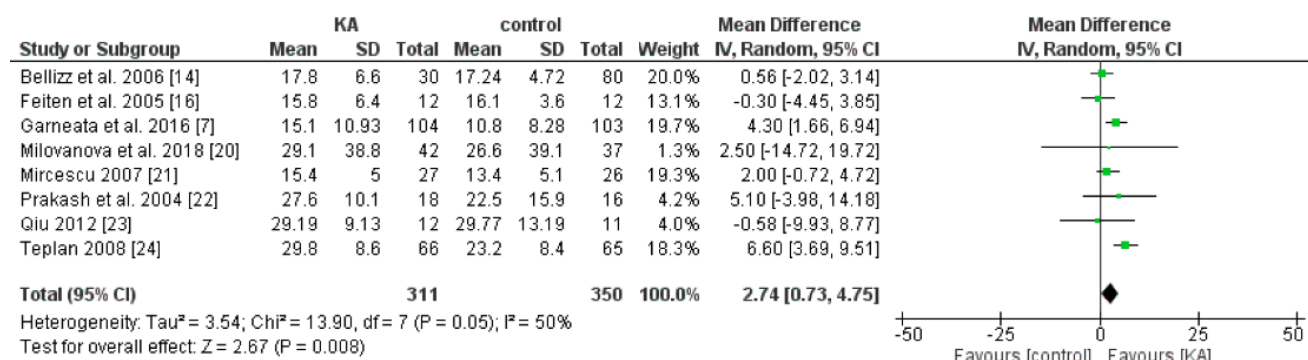


Figura 4. Metanálise dos efeitos do uso de CA comparado ao controle (dieta) na TFG em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.

A seguir os autores da revisão sistemática apresentam os dados separados por tipo de dieta com restrição proteica (LPD vs. VLPD), a qual corresponde em parte, o que foi apresentado pelo demandante (**Figura 5**).

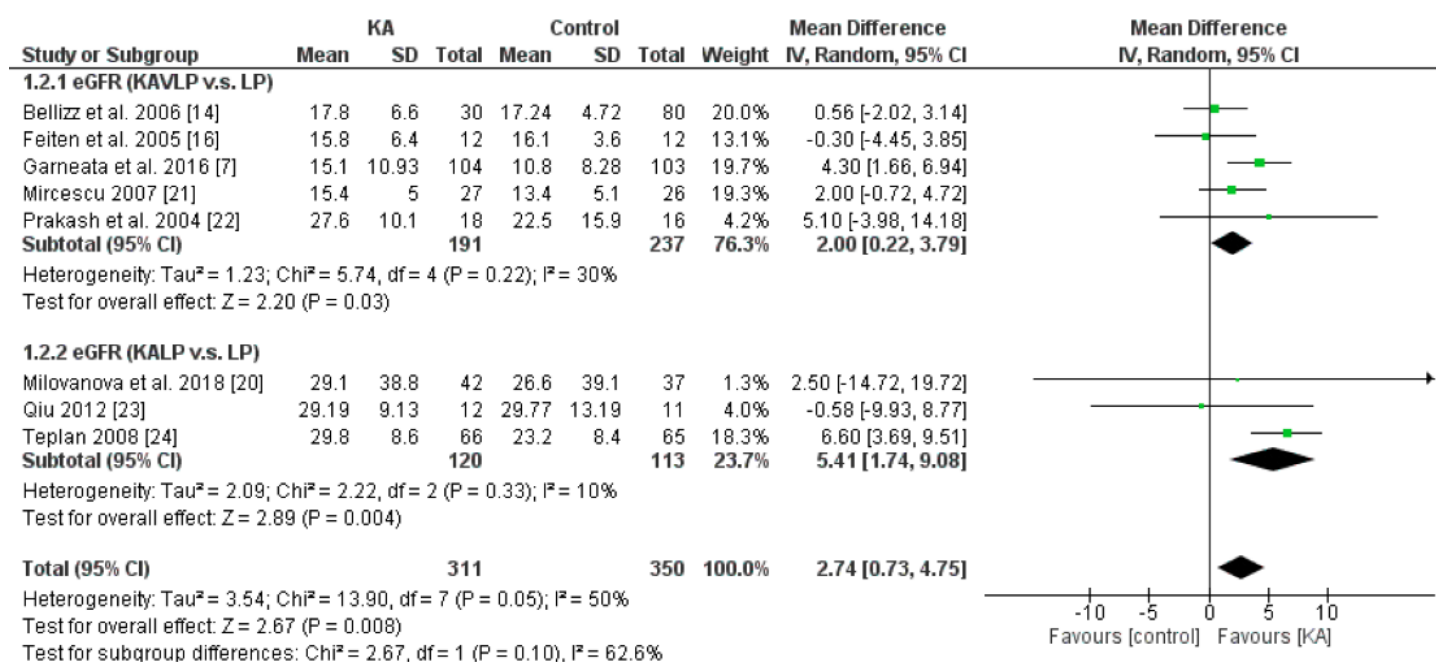


Figura 5. Metanálise dos efeitos da CA + VLPD na TFG em pacientes com DRC em comparação à dieta LPD. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; TFG = taxa de filtração glomerular estimada; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.

Desfecho 2- Necessidade de TRS

A revisão sistemática de Li et al., 2019, utilizada pelo demandante na síntese de evidências, não analisou a necessidade de TRS. Desta forma, o demandante incluiu um ECR (Garneata, 2016), previamente incluído na revisão sistemática e, um estudo observacional (David, 2016) para a avaliação do desfecho. Analisando Garneata, 2016, observou-se que a necessidade de iniciar a TRS foi menor no grupo que recebeu CA+VLPD em comparação à dieta LPD (11% versus 30%; $p < 0,001$). Já no estudo de David, 2016, o intervalo médio para início da diálise em pacientes que necessitaram de terapia renal substitutiva durante o estudo foi de $50,454 \pm 24,18$ dias no grupo CA+VLPD (11/28 pacientes, 39.3%) quando comparado a $49,263 \pm 23,00$ dias no grupo LPD (19/39 pacientes; 48.7 %) ($p = 0.5$).

Desfecho 3- TFG

O demandante não considerou em sua revisão, os valores da TFG no momento da introdução da tecnologia. Na RS de Li et al., 2019, conforme mostrado na **Figura 6**, os autores abordaram o uso de CA comparado ao controle (dieta VLPD ou LPD) levando-se em a TFG inicial: $< 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ou $> 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Quatro estudos (394 pacientes) foram incluídos no subgrupo de $\text{TFG} < 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$, e quatro estudos (267 pacientes) foram incluídos no subgrupo de $\text{TFG} > 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Verificou-se que a suplementação de CA beneficia pacientes com DRC e TFG estimada $> 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$ no momento de iniciar a tecnologia ($DM = 5,81$, $IC95\% = 3,19, 8,44$, $p < 0,0001$), enquanto o benefício

não é claro em pacientes com TFG estimada $< 18 \text{ mL/min/1.73m}^2$ no início do tratamento (DM = 1,87, IC95% = -0,08, 3,81, $p = 0,06$). A diferença entre os dois subgrupos também foi significativa ($p = 0,02$).

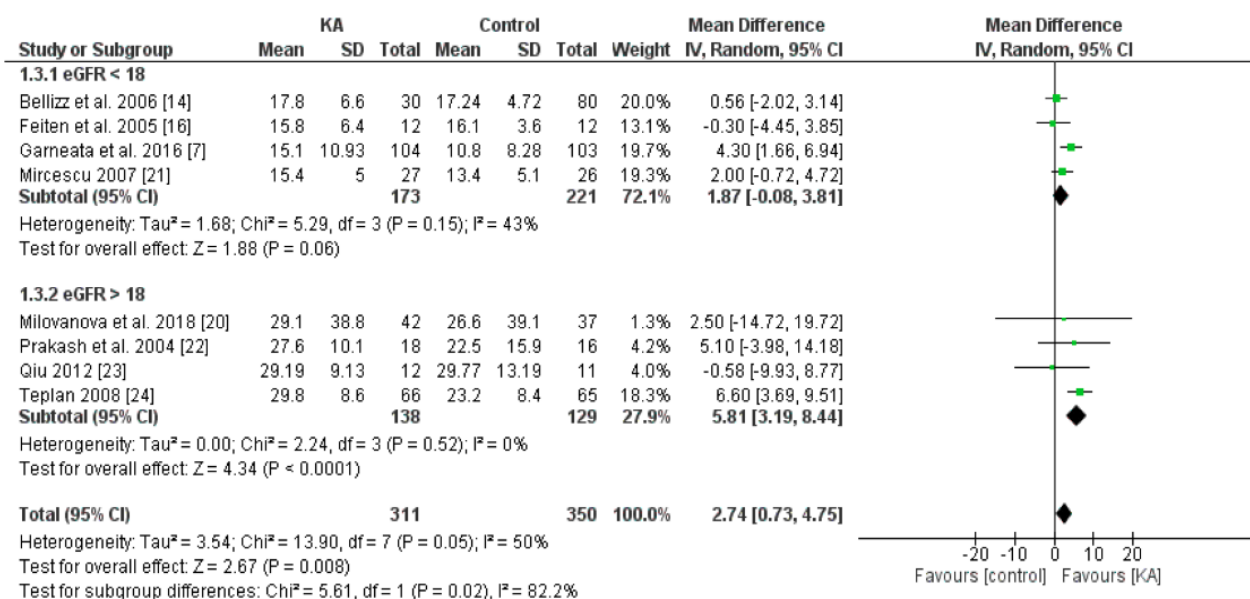


Figura 6. Forest plot dos efeitos do CA na TFG em pacientes com DRC agrupados pela estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) $< 18 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ e eTFG $> 18 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Fonte: Apresentado pelo NATS, adaptado de Li et al, 2019.

No entanto, o demandante analisou separadamente os resultados para a TFG, tendo como referência um recente ECR (Bellizzi et al. 2021) e um estudo observacional (Satirapoj et al. 2018), além de ECR previamente incluídos na revisão de Li et al., 2019: Garneata, 2016; Prakash et al. 2004; e Klahr, 1994, que fizeram a comparação do desfecho a partir do tipo de dieta. Após análise dos estudos incluídos pelo demandante, o NATS observou que:

- ✓ A TFG reduziu, do início do estudo até o mês 36 de acompanhamento, em $-1,08 \text{ mL/min/ano}$ no grupo CA + VLPD (IC 95% $-1,46$ a $-0,69$) versus $-0,96$ (IC95% $-1,40$ a $-0,52$) no grupo LPD, não tendo sido demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,696$). (Bellizzi et al. 2021)
- ✓ A TFG foi significativamente menor no grupo LPD na comparação com CA + VLPD ao final do acompanhamento ($10,8 \text{ mL/min}$ [9,0-12,2] versus $15,1$ [13,2-17,4], respectivamente; $p<0,01$) (Garneata, 2016)
- ✓ Redução significativa da TFG em relação aos dados basais dos participantes que receberam LPD (de $28,6 \pm 17,6 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ para $22,5 \pm 15,9$; $p=0,015$). Por outro lado, não houve uma variação significativa entre os que receberam CA + VLPD ($28,1 \pm 8,8 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ para $27,6 \pm 10,1$; $p=0,71$). (Prakash et al. 2004)

✓ Nos primeiros 4 meses de acompanhamento, a taxa média de declínio na TFG no grupo CA + VLPD foi 0,8 ml/min/ano (IC 95% -0,1 –1,8) menor do que no grupo LPD ($p = 0,07$), o que representou um decremento na TFG de 12% com CA + VLPD versus 19% com LPD. (Klahr 1994)

✓ Diferença de média de $-5,2 \pm 3,6$ mL/min/1,73 m² por ano ($p < 0,001$) na comparação entre LPD versus CA + VLPD após 12 meses de acompanhamento; ou seja, o grupo LPD apresentou um declínio muito maior para este parâmetro, além de uma diferença estatisticamente significativa em relação aos dados basais (de $41,6$ mL/min/1,73 m² $\pm 10,2$ para $36,8 \pm 8,8$; $p < 0,001$). Por outro lado, o grupo CA + VLPD não apresentou uma redução significativa em relação aos dados basais (de $39,1 \pm 9,2$ para $38,9 \pm 12,0$; $p = 0,74$), combinação esta que foi associada à redução de 10% na incidência de declínio da TFG (Hazard Ratio [HR] ajustado de 0,42; IC95% 0,23-0,79; $p = 0,006$). (Satirapoj et al. 2018)

Pela análise do NATS-HCFMB, o demandante não analisou o uso da tecnologia de acordo com a TFG no momento da sua introdução, excluindo de seu dossiê os ECR de Qiu 2012 e Teplan 2008, determinantes ao evidenciar o benefício da tecnologia na população com TFG > 18 ml/min no momento da introdução da tecnologia. Seguindo as "Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde", o estudo observacional (Satirapoj et al. 2018) não deveria ser incluído no sumário de evidências, visto que há ECR que respondam à pergunta clínica. O NATS-HCFMB ressalta que os resultados dos ECR os quais foram apresentados pelo demandante de forma descritiva, poderiam ser combinados gerando uma única estimativa de efeito (metanálise).

Desfecho 4- Proteinúria

A revisão sistemática de Li et al., 2019 não analisou o desfecho de proteinúria e, da mesma forma que o desfecho anterior, o demandante considerou um ensaio clínico incluído na revisão (Garneata 2016) e um estudo observacional recente (Satirapoj et al. 2018), pois ambos analisaram a partir de uma comparação entre dietas com restrição em proteína. Conforme a análise realizada pelo NATS e pelo demandante, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para este desfecho.

Desfecho 5 - Níveis de ureia (BUN)

Embora a revisão sistemática de Li et al., 2019 tenha avaliado o desfecho de níveis de ureia (BUN), a análise não considerou diferenças entre os tipos de dietas. Desta forma, o demandante apresentou evidências a partir de dois ensaios clínicos previamente incluídos na revisão sistemática de Li et al., 2019 (Feiten et al. 2005 e Garneata 2016) e um estudo observacional (Satirapoj et al. 2018) que consideraram esse aspecto. O NATS-HCFMB avalia que os resultados dos dois ECR poderiam ser combinados gerando uma única estimativa de efeito. O estudo observacional incluído no sumário de evidências pelo demandante não apresentou resultados que complementam os dados dos ECR. Os ECR não foram conclusivos em afirmar que houve uma redução estatisticamente significativa dos níveis de ureia no grupo CA + VLPD, enquanto que o estudo observacional não observou aumento no grupo CA + VLPD.

Desfecho 6 - Níveis séricos de creatinina

Níveis de creatinina não foram analisados na revisão sistemática de Li et al., 2019, tendo como referência o tipo de dieta restritiva em proteínas. Portanto, para esse desfecho, o demandante incluiu dois ECR também previamente incluídos na na revisão sistemática de Li et al., 2019 (Feiten et al. 2005 e Prakash et al. 2004), e dois estudos observacionais (Satirapoj et al. 2018 e David et al. 2016). Os ECR demonstraram que o uso de CA + VLPD e LPD não reduziu a creatinina sérica entre os grupos. Já nos estudos observacionais, Satirapoj et al. 2018 demonstrou uma diferença estatisticamente significativa da média de variação de creatinina na comparação entre os grupos LPD versus CA+ VLPD, enquanto para David et al. 2016 não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O NATS-HCFMB avalia que para o desfecho nível sérico de creatinina, os estudos observacionais poderiam ser excluídos do sumário de evidências, já que foi verificado a existência de ECR. Os dados oriundos dos estudos também poderiam ser combinados para gerar uma única estimativa de efeito (metanálise).

Desfecho 7 – Estado nutricional

Com relação ao estado nutricional, o demandante não definiu quais seriam os desfechos relacionados ao estado nutricional, no entanto, utilizou dados do nível de colesterol sérico, apresentado na revisão sistemática de Li et al., 2019. Além da metanálise Li et al., 2019, o demandante incluiu mais quatro ECR e um estudo observacional. Dos ECR incluídos pelo demandante, somente um não integra a revisão de Li et al., 2019 (Kopple, 1997). De acordo com os resultados de Li et al. (2019), os níveis de colesterol não foram significativamente alterados por CA + VLPD em comparação a LPD (DM= -29,99 IC95% -109,54 – 49,77, p=0,46), conforme mostra a **Figura 7**.

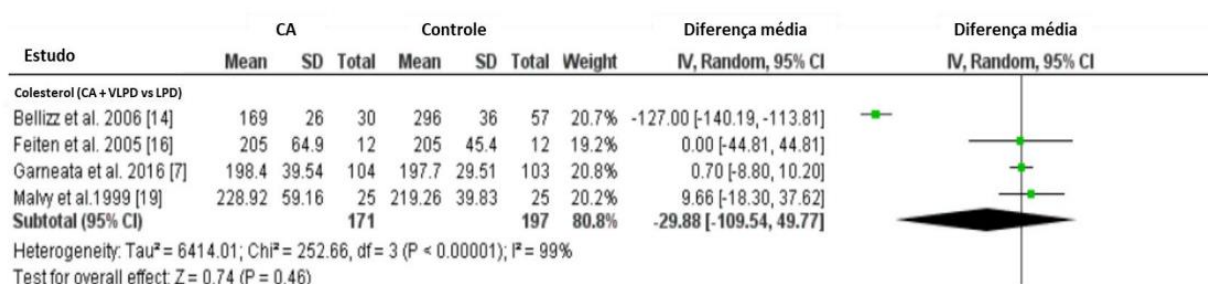


Figura 7. Metanálise dos efeitos da CA + VLPD vs. LPD no nível de colesterol sérico em pacientes com DRC. O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado. CA = cetoácidos + aminoácidos essenciais; DRC = doença renal crônica; VLPD = dieta muito restritiva em proteína; LPD: dieta restritiva em proteínas; CI = intervalo de confiança; SD = erro padrão. Fonte: Apresentado pelo demandante, adaptado de Li et al, 2019.

Além do nível de colesterol apresentado na revisão sistemática Li et al. (2019), o demandante apresentou, de forma descritiva, outros desfechos relacionados ao estado nutricional (níveis de albumina, transferrina, colesterol, peso, área muscular, gordura corporal, creatinina, ácido úrico e ureia, hemoglobina, potássio, cálcio e fosfato). Os estudos primários mostraram que:



✓ Há diferença pequena, porém significativa entre os grupos nas concentrações de albumina, transferrina e colesterol durante os 3 primeiros meses. Após 1 ano de acompanhamento, o grupo LPD teve um aumento significativo na albumina sérica, mas declínios significativos na transferrina sérica, peso, porcentagem de gordura corporal, área muscular do braço e excreção urinária de creatinina. (Klahr et al. 1994).

✓ Há diferença significativa entre os grupos, com maior redução de porcentagem gordura corporal no grupo LPD e excreção urinária de creatinina no grupo CA + VLPD. (Kopple, 1997)

✓ A redução na excreção urinária de creatinina foi muito baixa no grupo CA + VLPD em comparação com o grupo LPD. Foi significativamente mais rápida durante os primeiros quatro meses de acompanhamento ($p < 0,001$), mas significativamente mais lenta depois desse período ($p < 0,001$). (Kopple, 1997)

✓ O nível de colesterol total permaneceu dentro dos limites de variação em ambos os grupos durante os 4 meses de estudo. O nível de triglicerídeos esteve acima do limite superior no grupo LPD e não mudou durante o acompanhamento. Uma tendência de aumento nos triglicerídeos séricos foi observada no grupo CA + VLPD, porém não significativa. (Feiten et al. 2005)

✓ As proteínas totais séricas diminuíram significativamente ($p = 0,038$) e os níveis de albumina sérica reduziram ($p = 0,061$) nos pacientes do grupo LPD em comparação com os valores basais. Por outro lado, os níveis séricos de albumina e proteínas totais foram significativamente superiores ($p = 0,034$ e $0,022$, respectivamente) no grupo CA + VLPD em comparação com LPD ao final do estudo. (Prakash et al. 2004)

✓ Os níveis séricos de ureia e ácido úrico na linha de base foram semelhantes em ambos os grupos, foi observada redução clinicamente significativa ao final no grupo CA + VLPD. O bicarbonato sérico tinha taxas mais baixas na linha de base no grupo CA + VLPD, mas aumentou significativamente e tornou-se maior no final do estudo em comparação com LPD. Necessidade de suplementação de bicarbonato foi maior no grupo LPD (51% versus 29%; $p = 0,01$). O metabolismo cálcio-fósforo melhorou apenas no grupo CA + VLPD. (Garneata et al., 2016)

✓ O grupo LPD apresentou aumento significativo de potássio e diminuição de fósforo séricos ($p < 0,001$), mas não foi observada diferença significativa em relação às alterações médias nos níveis séricos de albumina, hemoglobina, potássio, bicarbonato, cálcio e fósforo entre os dois grupos. (Satirapoj et al. 2018)

O NATS-HCFMB entende que o demandante deveria definir quais desfechos representam o estado nutricional e a partir de sua definição, os dados dos ECR poderiam ser combinados a fim de se gerar uma única estimativa de efeito do

uso combinado de cetoadálogos com dieta de restrição proteica, na forma de LPD (0.6 g proteína/kg peso corporal ideal/dia) ou VLPD (0.3 g de proteína/kg peso corporal ideal/dia).

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Desfecho – Segurança

A revisão sistemática de Li et al., 2019, elencada pelo demandante para a síntese de evidências, não abordou desfechos de segurança como incidência de eventos adversos e complicações graves, assim definidos pelo demandante. Desta forma, o demandante, avaliou a segurança da tecnologia a partir dos resultados de estudos observacionais, de ensaios clínicos e análises *post hoc* do principal estudo (estudo MDRD). Os estudos analisados pelo demandante abordaram taxa de mortalidade e proporção de DRC estágio 5 D como desfechos de segurança.

De acordo com Klahr et al. 1994 (estudo MDRD), não houve diferença estatisticamente significativa no número de mortes entre os grupos nos 3 primeiros meses. O estudo MDRD também avaliou a proporção de DRC 5D como desfecho de segurança. O risco relativo de DRC 5D em 3 meses foi de 0,93 (IC 95% 0,65 – 1,33) para os pacientes em CA + VLPD em comparação ao grupo em LPD. Em Kopple et al. 1997, análise *post hoc* do estudo MDRD com acompanhamento acima de 1 ano, houve quatro mortes no grupo CA + VLPD e duas mortes no grupo LPD. Após a interrupção da intervenção nutricional, 10 pacientes morreram: seis pacientes no grupo CA + VLPD (dois pacientes por doenças cardiovasculares, dois por câncer e dois por infecção) e quatro pacientes no grupo LPD (três pacientes por doença cardiovascular e um paciente por doença cerebrovascular). Em Menon et al. 2009, análise *post hoc* do estudo MDRD com 3,2 anos de acompanhamento, no grupo LPD, 117 (90,7%) participantes desenvolveram DRC 5D, e 30 (23,3%) morreram, sendo 16% devido a doença cardiovascular. No grupo CA + VLPD, 110 (87,3%) participantes desenvolveram DRC 5D, e 49 (38,9%) morreram, sendo 21% devido a doença cardiovascular.

Além do estudo MDRD e suas análises com acompanhamento acima de 1 ano e com 3,2 anos, conforme descrito acima, o demandante incluiu Bellizzi et al. 2021, Garneata et al., 2016 e Satirapoj et al. 2018 para avaliar desfechos de segurança. Em Bellizzi et al. 2021, não foi demonstrado diferença estatística ($p=0,28$) entre os grupos em relação a mortalidade com 30,2 meses no grupo CA + VLPD (IC95% 24,8 a 40,0) versus 35,9 meses no grupo LPD (IC 95% 29,6 a 44,9), após uma mediana de acompanhamento de 74 meses. Em Garneata et al., 2016 e Satirapoj et al. 2018 nenhum EA foi observado.

Em geral, pela análise do NATS-HCFMB, o demandante poderia definir melhor seus desfechos de segurança no dossiê, incluindo hipercalcemia, já que na ficha técnica da tecnologia consta que o seu uso pode aumentar as concentrações de cálcio no plasma. Além disso, foi evidenciado que há ECR que respondem à pergunta específica de pesquisa, não necessitando incluir estudos observacionais e análises *post-hoc* no sumário de evidências. Os resultados dos ECR também poderiam ser sumarizados para gerar uma única estimativa de efeito, em vez de apresentar de forma

descritiva como foi feito pelo demandante, já que a metanálise estima com mais poder e precisão o “verdadeiro” tamanho do efeito da intervenção, muitas vezes não demonstrado em estudos únicos.

6.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências foi avaliada pelo demandante utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).³⁷ De acordo com o demandante, a avaliação da qualidade da evidência foi classificada de baixa a moderada, especialmente devido ao risco de viés presente nos estudos clínicos. No entanto, na tabela “Perfil de Evidências” para a apresentação dos resultados e avaliação da qualidade, o demandante incluiu ECR e estudos observacionais. Os principais desfechos elencados pelo demandante foram TFG, proteinúria, BUN, nível sérico de creatinina, estado nutricional e eventos adversos, sendo apenas a TFG considerada um desfecho crítico para a tomada de decisão. O demandante penalizou os domínios “Inconsistência” e “Imprecisão”, no entanto, para a maioria dos desfechos, os dados foram apresentados de forma descritiva, sem a realização de metanálise. O demandante também não apresentou o sumário de resultados, parte integrante da tabela de evidências GRADE. O NATS-HCFMB apresentou novo GRADE levando-se em conta a melhor evidência disponível a respeito uso combinado de cetanoálogos com dieta de restrição proteica na DRC, apresentada na revisão sistemática de Li et al., 2019. No entanto, vale ressaltar que, em vários desfechos analisados por Li et al., 2019 não é levado em conta o tipo de dieta associada aos cetanoálogos, seja LPD ou VLPD. A revisão também não aborda desfechos de segurança do uso combinado de cetanoálogos com dieta de restrição proteica no paciente renal crônico. De acordo com o GRADE elaborado pelo NATS, a qualidade das evidências foi classificada de muito baixa a baixa devido ao risco de viés dos estudos primários, alta heterogeneidade dos estudos e amplitude dos intervalos de confiança (IC95%). Apenas para o domínio níveis de creatinina, a qualidade da evidência foi considerada moderada, conforme mostrado no **Quadro 5**.

Em relação ao dossiê apresentado pelo demandante, a avaliação do risco de viés dos estudos foi realizada da seguinte forma: Os ECRs foram avaliados utilizando a ferramenta Risk of Bias versão 2.0 (RoB 2.0)³⁸. Os ECR apresentaram alto risco de viés, principalmente no processo de randomização. A qualidade dos dois estudos observacionais foi avaliada utilizando a ferramenta NewCastle Ottawa sendo que um estudo foi considerado com alta qualidade e o outro com baixa qualidade, principalmente por problemas relacionados à seleção. No entanto, de acordo com “Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde”, recomenda-se a utilização da ferramenta ROBINS-I para avaliação da qualidade de tais estudos. Por fim, a qualidade metodológica da RS foi realizada utilizando a ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews versão 2 (AMSTAR-2)³⁹. Pela avaliação do demandante, a revisão foi associada a uma baixa qualidade devido, entre outros fatores, à ausência de informações metodológicas e de investigações adequadas relacionadas ao viés de publicação.

Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE) elaborada pelo 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	[CA + dieta]	[dieta]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Deterioração da taxa de filtração glomerular (TGF)												
5	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	191	237	-	DM 2,00 (0,22 a 3,79)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Níveis de uréia (BUN)												
7	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	muito grave ^d	não grave	não grave	nenhum	248	232	-	DM 26,89 (10,66 a 43,11)	⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Níveis de creatinina												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	204	204	-	DM 0,21 (0,01 a 0,41)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Estado nutricional (nível sérico de colesterol)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	grave ^e	não grave	grave ^f	nenhum	171	197	-	DM -29.88 (-109,54 a 49,77)	⊕○○○ Muito baixa	IMPORTANTE

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Os estudos mostram que KETOSTERIL® é uma terapia segura e bem tolerada e quando associado à uma dieta VLPD previne a deterioração da TFG em comparação à dieta LPD (DM = 2,00; IC95% 0,22, 3,79, $p = 0,03$), principalmente, beneficiando pacientes DRC com eTFG > 18 mL/min/1.73m² (DM = 5,81, IC95% = 3,19,8,44, $p < 0,0001$). Entretanto, não foi verificado benefício em pacientes com eTFG < 18 mL/min/1.73m² (DM = 1,87, IC95% = -0,08, 3,81, $p = 0,06$). Esta prevenção da deterioração da TFG pode refletir em um atraso na dependência de TRS. Contudo, ainda não há evidências robustas para afirmar que o uso de KETOSTERIL® associado à dieta diminua a necessidade de iniciar TRS.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O **Quadro 6** apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	CA + VLPD x LPD	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico	Parcialmente adequado, pois não avaliou subgrupos de acordo com a TFG
Desfecho(s) de saúde utilizados	Tempo em diálise, AVAQ	Adequado
Horizonte temporal	30 anos	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Redução percentual nos eventos compostos redução da TFG em 50% ou necessidade de iniciar a TRS	Adequado, embora os critérios para determinar o início da TRS não estejam claros no estudo de Garneata e cols 2016. Sugerimos uma análise de sensibilidade utilizando uma redução de TFG menor, semelhante a metanálise de Li et al., 2019.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Medida de QALY. Os valores de utilidade adotados estão associados aos estados de saúde e a modalidade de TRS utilizada. Para pacientes no estado de Diálise, foram adotados os valores de 0,73 (desvio padrão = 0,24) e 0,69 (desvio padrão = 0,25) para pacientes em HD e DP, respectivamente. Estes valores foram reportados por Alvares et al. num estudo conduzido com 3.036 pacientes em TRS no Brasil (80). Já para pacientes no estado DRC-4+, como não foram identificados estudos nacionais, adotou-se o valor de 0,79 (erro padrão = 0,048) baseado na meta-análise conduzida por Wyld et al. (81).	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	O custo de suplementação com Aminoácidos + análogos foi estabelecido com base no preço proposto para incorporação de CA + VLPD de R\$ 3,54 por comprimido. Para estimar o custo	Adequado

	<p>mensal, adotou-se a premissa de uso médio de 18 comprimidos diários, visto que a recomendação em bula é entre 12 e 24 comprimidos diários (39). Sendo assim, o custo mensal é estimado em R\$ 1.940,08.</p> <p>Também foi considerado o custo com monitoramento multiprofissional devido à restrição proteica, de acordo com as diretrizes da SAS/MS. Este custo é estimado pelos valores do procedimento único disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para acompanhamento de pacientes com DRC em estágio 4 pré-dialítico (código 03.01.13.005-1) e em estágio 5 pré-dialítico (03.01.13.006-0), ambos com valor de R\$ 61,00.</p> <p>Todos os custos de TRS foram obtidos do SIGTAP.</p>	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais (R\$)	Adequado
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	<p>As transições entre os três estados (DRC conservador, diálise e óbito) de saúde que foram definidos são guiadas pelas probabilidades de transição estimadas a partir de dados disponíveis na literatura sobre CA + VLPD em DRC. O principal objetivo do tratamento na DRC é retardar a progressão da doença e início da TRS. A probabilidade de transição do estágio de entrada no modelo, DRC 4 e 5, para o estado de Diálise é estimada com base no estudo clínico conduzido por Garneata et al., 2016. A probabilidade de transição foi estimada da seguinte maneira:</p> <p>a) Para LPD: taxa de TRS estimada a partir de Garneata et al., 2016.</p> <p>b) Para CA + VLPD: aplicada a razão de risco (HR) elaborada a partir de Garneata et al., 2016 na taxa de TRS de LPD.</p> <p>Dentre os pacientes que atingiram o desfecho composto, 77% e 92% iniciaram TRS no braço de LPD e CA + VLPD, respectivamente. O risco ajustado final foi de 23,1% para LPD (30% x 77%) e 3,7% para CA + VLPD (4% x 92%).</p>	<p>A principal crítica à análise econômica é considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização. O estudo de Garneata et al., 2016 observou uma redução de 13 vs. 42% para atingir o desfecho primário de 50% da TFG basal ou início de TRS em favor do grupo CA + VLPD. Apesar da magnitude do efeito, não houve diferenças na TFG entre os grupos CA + VLPD e LPD ao longo do tempo (15 meses de intervenção). Os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo. Outro ponto é que os pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas. A taxa de descontinuidade antes da randomização foi elevada porque muitos pacientes recusaram-se a entrar no estudo devido à restrição proteica. Portanto, não está claro que a redução de risco será desta magnitude (13 versus 42%), limitando as conclusões da análise econômica. Um cenário mais realista seria adotar os dados da metanálise de Li et al. 2009, os quais mostraram que o uso de CA + VLPD comparado a LPD associou-se a redução da queda da TFG em 2ml/min. Adicionalmente, é preciso considerar que a dieta utilizada no</p>

		<p>estudo de Garneata et al., foi vegetariana e não apenas restrita em proteínas, e desconhecemos a adesão dos pacientes a dietas tão restritivas.</p> <p>O risco ajustado de desfecho composto em 15 meses teve HR=0.10 [0.05 – 0.20]. Com graves limitações do estudo de Garneata et al., 2016 e considerando apenas este estudo, seria útil considerar outros cenários com reduções de risco menores. Assim a RCUI de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho foi calculada com base em dados que superestimam a redução de risco do início de TRS. Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto a progressão da DRC, recomenda-se a realização da avaliação econômica e do impacto orçamentário com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal.</p>
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística e probabilística	Adequado

7.1.1. Modelo utilizado

Foi utilizado o Modelo de Markov, considerado adequado pelo NATS-HCFMB. As transições entre os três estados de saúde (DRC conservador, diálise e óbito) que foram definidos são guiadas pelas probabilidades de transição estimadas a partir de dados disponíveis na literatura sobre CA + VLPD em DRC. O principal objetivo do tratamento na DRC foi retardar a progressão da doença e o início da TRS. A probabilidade de transição do estágio de entrada no modelo, DRC 4 e 5, para o estado de Diálise foi estimada com base no estudo clínico conduzido por Garneata et al. A probabilidade de transição foi estimada da seguinte maneira e conforme mostra a figura abaixo:

- para LPD: taxa de TRS estimada a partir de Garneata et al.
- para CA + VLPD: aplicada a razão de risco (HR) elaborada a partir de Garneata et al., na taxa de TRS de LPD.

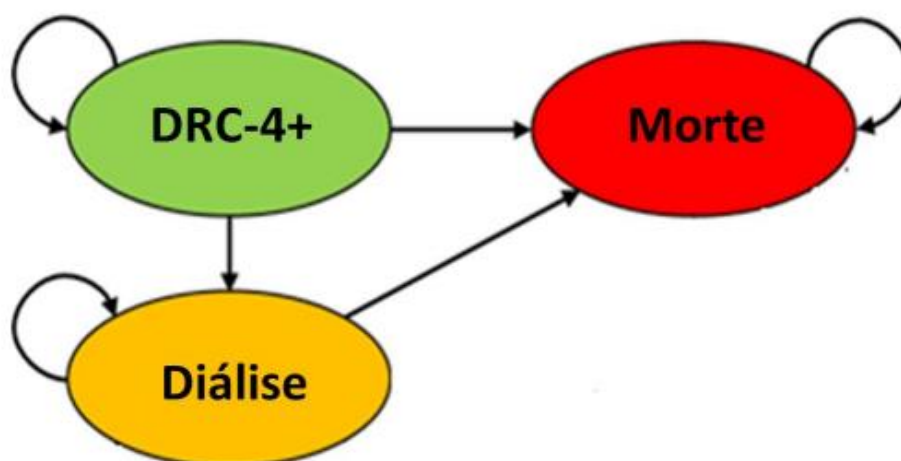


Figura 8. Modelo de Markov utilizado

Dentre os pacientes que atingiram o desfecho composto, 77% e 92% iniciaram TRS no braço de LPD e CA + VLPD, respectivamente. O risco ajustado final foi de 23,1% para LPD (30% x 77%) e 3,7% para CA + VLPD (4% x 92%). Entretanto, o NATS-HCFMB questiona a utilização do estudo de Garneata et al. Dentre todos os ERC que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, foi o que observou maior progressão no grupo controle. Enquanto o estudo MDRD observou magnitude de efeito (DM) entre 0,8 e 2 ml/min, Garneata et al., notaram em torno de 5 ml/min (30). Além disso, os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo. Outro ponto é que os pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas. A taxa de descontinuidade antes da randomização foi elevada (86%) porque muitos pacientes recusaram-se a entrar no estudo devido à restrição proteica.

7.1.2. Custos

Custos do tratamento

Os custos incluídos foram: custo de suplementação com Aminoácidos + análogos (para CA + VLPD); custo de monitoramento (para LPD e CA + VLPD); custo de TRS (para LPD e CA + VLPD) e custos com outros suplementos (para LPD e CA + VLPD).

Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos

O custo de suplementação com Aminoácidos + análogos foi estabelecido com base no preço proposto para incorporação de CA + VLPD de R\$ 3,54 por comprimido. Para estimar o custo mensal, adotou-se a premissa de uso médio de 18 comprimidos diários (média entre dose mínima e máxima), visto que a recomendação em bula é entre 12 e 24 comprimidos diários. Sendo assim, o custo mensal é estimado em R\$ 1.940,08 (assumindo 1 mês = 30,44 dias),

enquanto o anual estimado é de R\$ 23.280,93 (**Quadro 7**).

Quadro 7. Custos relacionados a suplementação com Aminoácidos + análogos associados à dieta restritiva de proteínas

Apresentação	Custo diário	Custo mensal	Custo anual
Ketosteril® - 18 comprimidos diários (valor médio)	R\$ 63,72	R\$ 1.940,08	R\$ 23.280,93

Fonte: Elaboração NATS-HCFMB

Custo de monitoramento

Pacientes com DRC submetidos a dietas restritivas devem ser monitorados por equipe multiprofissional e realizar exames de acompanhamento, de acordo com as diretrizes da SAS/MS (22). Este custo é estimado pelos valores do procedimento único disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para acompanhamento de pacientes com DRC em estágio 4 pré-dialítico (código 03.01.13.005-1) e em estágio 5 pré-dialítico (03.01.13.006-0), ambos com valor de R\$ 61,00.

A periodicidade deste acompanhamento foi assumida como igual a recomendação da SAS/MS sobre monitoramento da função renal, a cada 3 meses para pacientes em estágio 4 e uma vez por mês para pacientes em estágio 5.

O custo médio foi calculado considerando a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5, de 71,6% e 28,4%, respectivamente.

Custo de TRS

Todos os custos de TRS foram obtidos do SIGTAP. O custo de cada sessão de hemodiálise foi R\$ 194,20 (código 03.05.01.010-7). Já o custo de DP é baseado no consumo de recursos mensal, somando custo do conjunto de troca (código 07.02.10.006-4 para DP automatizada contínua [DPAC], código 07.02.10.004-8 para DP automatizada [DPA]) e o custo de manutenção (código 03.05.01.016-6). O custo mensal para DPA foi de R\$ 2.869,55 e para DPAC foi de R\$ 2.251,74. A proporção de pacientes em uso de DPA ou DPAC foi estimada com base em dados do SIA/DataSUS. No mais, um custo único de R\$ 55,13 foi considerado no primeiro mês de tratamento com DP referente ao treinamento dos pacientes (código 03.05.01.018-2), conforme segue no **Quadro 8**.

O demandante considerou o custo de manejo de eventos cardiovasculares como complicações devido a TRS, o que foi considerado inadequado pelo NATS-HCFMB, uma vez que pacientes com DRC estágios 4 e 5 não dialíticos também têm alta prevalência de eventos cardiovasculares.

Quadro 8. Custos envolvidos na terapia renal substitutiva.

Modalidade de TRS	Proporção de pacientes (%)	Custo do procedimento	Sessões por semana	Custo de complicações
HD	90,2%	R\$ 194,20**	2,83****	R\$ 1,65**
DP	9,8%		-	-
DPAC	23,7%*	R\$ 2.251,74***	-	R\$ 28,11***
DPA	76,3%*	R\$ 2.869,55***	-	R\$ 28,11***

Nota: TRS, terapia renal substitutiva; HD, hemodiálise; DP, diálise peritoneal; DPAC, diálise peritoneal automatizada contínua; DPA, diálise peritoneal automatizada. SIA/DataSUS, Sistema de Informações Ambulatoriais/DataSUS.

*Dentre pacientes em DP. ** por sessão de HD. ***por mês. ****Fonte: SIA/DataSUS (76).

Fonte: Retirado do dossiê elaborado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Custo de outros suplementos

Considerou-se que os pacientes com DRC fazem uso de outros suplementos como bicarbonato de sódio, vitamina D, sendo estes os suplementos nos quais houve diferença estatisticamente significativa no percentual de usuários ou na dose observada no estudo clínico conduzido por Garneata et al. O custo médio unitário de aquisição destes suplementos foi obtido do Painel de Preços do Ministério da Economia, referente a compras públicas em 2021 (até maio de 2021).

7.1.3. Resultados

Foi realizada avaliação de custo-utilidade (ACU) considerando a perspectiva do SUS. O horizonte temporal adotado nesta análise foi de 30 anos e adotou-se taxa de 5% de desconto para custos e desfechos em saúde. Os valores de utilidade adotados estão associados aos estados de saúde e a modalidade de TRS utilizada, o que foi considerado adequado pelo NATS-HCFMB. Para pacientes no estado de Diálise, foram adotados os valores de 0,73 (desvio padrão = 0,24) e 0,69 (desvio padrão = 0,25) para pacientes em HD e DP, respectivamente. Estes valores foram reportados por Alvares et al. 2013⁽⁴¹⁾, num estudo conduzido com 3.036 pacientes em TRS no Brasil. Já para pacientes no estado DRC-4, como não foram identificados estudos nacionais, adotou-se o valor de 0,79 (erro padrão = 0,048) baseado na meta-análise conduzida por Wyld et al.⁴² A análise de sensibilidade probabilística (ASP) foi desenvolvida para quantificar o nível de confiança dos resultados obtidos na ACU com relação à incerteza dos parâmetros adotados.

O uso de CA associado a VLPD foi associado ao ganho de 1,65 anos de vida e 0,92 AVAQs, com custo incremental de R\$ 82.985,73, o que resultou em uma RCUI de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho, conforme mostra o **Quadro 9**.

Quadro 9. Resultados da avaliação econômica conduzida pelo demandante.

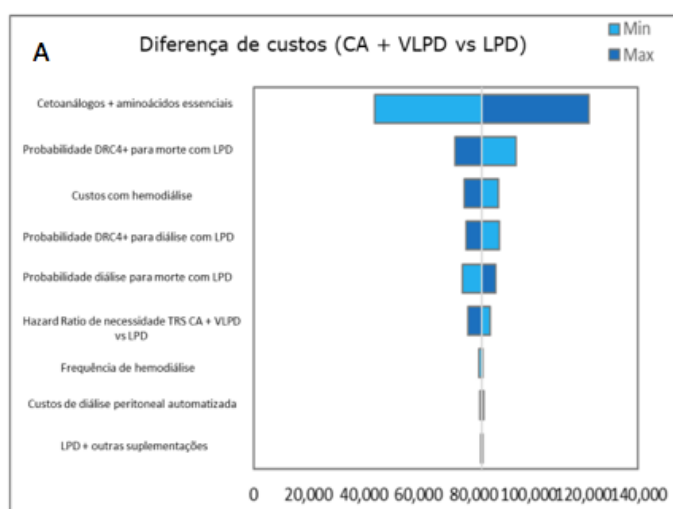
Estratégia	LPD	CA + VLPD	Incremental CA + VLPD vs LPD
Anos de Vida	5,17	6,83	1,65
Tempo pré-TRS (%)	61,0%	92,3%	-
Tempo em diálise (%)	39,0%	7,7%	-
AVAQs	3,33	4,25	0,92
Custos totais	R\$ 49.009,18	R\$ 131.994,90	R\$ 82.985,73
Aminoácidos + análogos	R\$ 0,00	R\$ 116.876,58	R\$ 116.876,58
Monitoramento	R\$ 1.061,56	R\$ 1,924,91	R\$ 863,36
TRS	R\$ 45.998,18	R\$ 11,280,91	-R\$ 34.717,27
Outros suplementos	R\$ 1.949,44	R\$ 1,912,50	-R\$ 36,95
RCUI (R\$/AVAQ)	-	-	R\$ 90.282,34

Notas: ACU, análise de custo-utilidade; LPD, dieta baixa em proteínas; CA + VLPD, dieta muito baixa em proteínas associada a suplementação com Aminoácidos + análogos; TRS, terapia renal substitutiva; AVAQ, ano de vida ajustado à qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

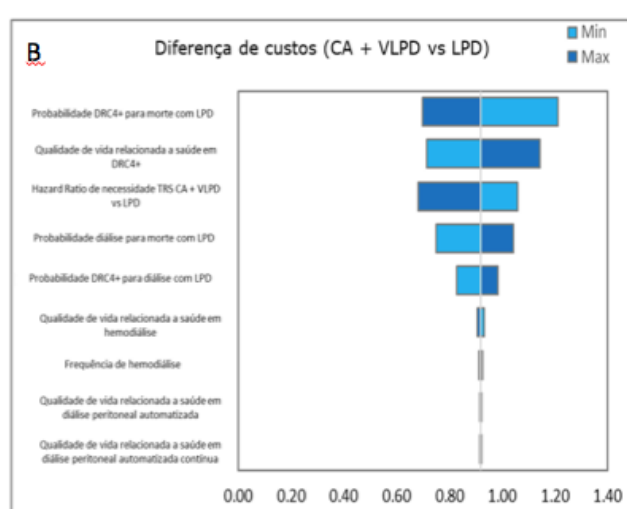
Fonte: Retirado do dossiê elaborado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda.

De acordo com a análise de sensibilidade determinística conduzida pelo demandante, o parâmetro de maior influência nos custos incrementais foi o custo dos cetanoálogos + VLPD, cuja variação resultou em custos incrementais mínimo e máximo de R\$ 44.026,87 e R\$121.944,59 (**Figura 9 A**). Nos AVAQs incrementais, o parâmetro de maior influência foi a probabilidade de transição entre o estado DRC 4+ para morte no braço LPD, cuja variação foi de 1,21 AVAQs para o parâmetro mínimo e 0,70 AVAQs para o parâmetro máximo (**Figura 9 B**).

Figura 9. Análise de sensibilidade determinística conduzida pelo demandante.



Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; TRS = terapia de substituição renal; DRC4+ = doença renal crônica estágios 4-5



Notas: CA = Aminoácidos + análogos; LPD = dieta restritiva em proteínas; VLPD = dieta muito restritiva em proteínas; TRS = terapia de substituição renal; DRC4+ = doença renal crônica estágios 4-5

Fonte: Retirado do dossiê elaborado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Já na análise probabilística, os custos incrementais variaram de R\$ 37.651 a R\$ 125.747 e os ganhos de AVAQ de 0,03 a 1,77 com 97,5% das simulações no quadrante de maior benefício clínico e custos, conforme o gráfico de dispersão elaborado pelo demandante (**Figura 10**).

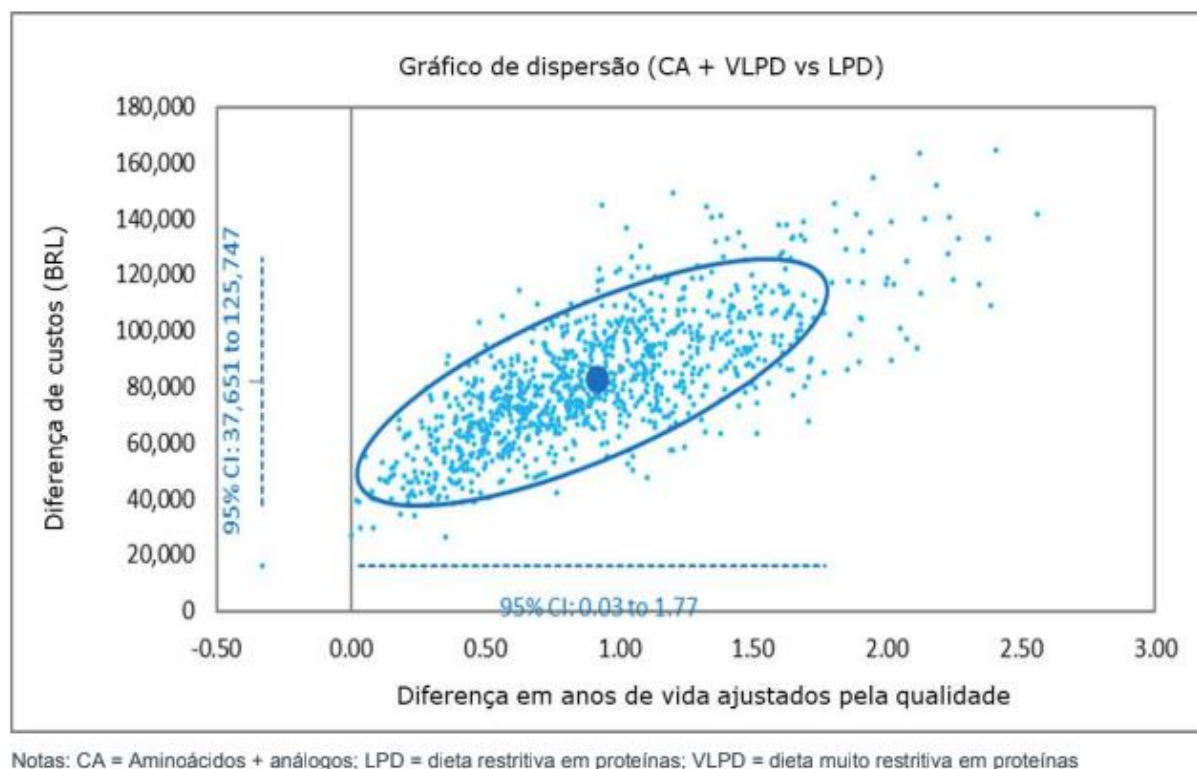


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística conduzida pelo demandante.

Fonte: Retirado do dossiê elaborado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda.

7.1.4. Limitação da análise da avaliação econômica

A principal crítica à avaliação econômica é considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização. Em 15 meses, o risco ajustado final de iniciar TRS foi de 23,1% para o grupo LPD e 3,7% para CA + VLPD. Dentre todos os ERC que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, foi o que observou maior progressão no grupo controle. Enquanto o estudo MDRD observou magnitude de efeito (DM) da TFG entre 0,8 e 2 ml/min, Garneata et al., notaram em torno de 5 ml/min. Além disso, os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo. Outro ponto é que os pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas. A taxa de descontinuidade antes da randomização foi elevada (86%) porque muitos pacientes recusaram-se a entrar no estudo devido à restrição proteica. Portanto, não está claro que será reproduzida uma redução de risco desta magnitude (23 versus 3,7%), limitando as conclusões da AVE. Um cenário mais realista seria adotar os dados da metanálise de Li et al. 2009, os quais mostraram que o uso de CA + VLPD comparado a LPD associou-se à redução da queda da TFG em 2 ml/min. Adicionalmente, é preciso considerar que a dieta utilizada no

estudo de Garneata et al., foi vegetariana e não apenas restrita em proteínas, e desconhecemos a adesão dos pacientes a dietas tão restritivas.

Assim a RCUI de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho foi calculada com base em dados que superestimam a redução de risco do início de TRS. Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto a progressão da DRC, recomenda-se a realização da avaliação econômica e do impacto orçamentário com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal.

7.2. Impacto orçamentário

O demandante realizou análise de impacto orçamentário (AIO), utilizando as recomendações contidas na “Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil”.⁴³ Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos, com o objetivo de estimar os possíveis recursos financeiros necessários para viabilizar a incorporação de uso do CA associado à VLPD em pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialíticos no SUS. O comparador adotado foi a LPD. Foi adotado um horizonte temporal de cinco anos e devido ao curto horizonte temporal, não foram aplicadas taxas de desconto. O **Quadro 10** apresenta os dados fornecidos pela demandante quanto ao impacto orçamentário da implementação do KETOSTERIL® (Aminoácidos + análogos).

Quadro 10. Dados de impacto orçamentário fornecidos pelo demandante.

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	AIO
Intervenção	CA + VLPD
Comparador	LPD
População-alvo	Pacientes adultos com DRC em estágios 4 ou 5 pré-dialítico
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Custos
Horizonte temporal	5 anos
Taxas de desconto	Não aplicadas
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

Fonte: Retirado do dossiê elaborado pela empresa Fresenius Kabi Brasil Ltda.

7.2.1 População elegível

Para estimativa da população elegível ao tratamento com CA + VLPD, o demandante utilizou a abordagem epidemiológica, o que foi considerado adequado pelo NATS HC-FMB. O ponto de partida foi a população brasileira com idade igual ou superior a 18 anos de idade, de 161.775.439 habitantes.⁴⁴ Considerando a prevalência no Brasil de DRC estágios 4-5 de 0,36% reportada por Malta et al.⁴⁴, totalizam-se 522.745 pacientes no Brasil potencialmente elegíveis para serem contemplados pela tecnologia em questão.

Entretanto, a demandante considerou que apenas 14% dos pacientes elegíveis para a intervenção teriam adesão à dieta muito restrita em proteínas e vegetariana, e que destes, 50% já teriam indicação de iniciar a TRS na primeira consulta com o nefrologista. Tais informações foram baseadas em opinião de especialistas da Fresenius e no estudo de Garneata et al. O NATS do HCFMB considera superestimada a prevalência de 50% dos pacientes com DRC estágios 4 e 5 pré dialítico terem indicação de TRS na primeira consulta com o nefrologista, uma vez que a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5, é de 71,6% e 28,4%, respectivamente. Além disso, dietas muito restritas em proteínas e vegetarianas não consistem na realidade socioeconômica e cultural brasileira, o que acarretaria em adesão baixíssima e, consequentemente, na minoria da população brasileira com DRC estágios 4 e 5 pré-dialítico ser contemplada com a tecnologia, subestimando a avaliação do impacto orçamentário.

Após a aplicação destes parâmetros, a população elegível ao tratamento com CA + VLPD foi estimada pelo demandante em 40.767 pacientes no primeiro ano. Para os quatro anos subsequentes, foi aplicada uma taxa de crescimento populacional de 0,66%.

Para a AIO, a demandante estimou a probabilidade de transição do estágio de entrada no modelo, DRC-4 e 5 para o estado de diálise com base no estudo clínico conduzido por Garneata et al. Em 15 meses, o risco ajustado final de iniciar TRS foi de 23,1% para o grupo LPD e 3,7% para CA + VLPD. Entretanto, o NATS HC-FMB considera que o estudo de Garneata et al., apresenta algumas limitações. Dentre todos os ERC que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, foi o que observou maior progressão no grupo controle. Enquanto o estudo MDRD observou magnitude de efeito da redução da TFG (DM) entre 0,8 e 2 ml/min, Garneata et al., notaram em torno de 5 ml/min. Além disso, foi avaliado o desfecho combinado queda de TFG > 50% e necessidade de TRS em 15 meses.

7.2.2. Custos do tratamento

Os custos incluídos foram: custo de suplementação com Aminoácidos + análogos (para CA + VLPD); custo de monitoramento (para LPD e CA + VLPD); custo de TRS (para LPD e CA + VLPD) e custos com outros suplementos (para LPD e CA + VLPD).

Custo de suplementação com Aminoácidos + análogos

O custo de suplementação com Aminoácidos + análogos foi estabelecido com base no preço proposto para incorporação de CA + VLPD de R\$ 3,54 por comprimido. Para estimar o custo mensal, adotou-se a premissa de uso

médio de 18 comprimidos diários, visto que a recomendação em bula é entre 12 e 24 comprimidos diários. Sendo assim, o custo mensal é estimado em R\$ 1.940,08 (assumindo 1 mês = 30,44 dias).

Custo de monitoramento

Pacientes com DRC submetidos a dietas restritivas devem ser monitorados por equipe multiprofissional e realizar exames de acompanhamento, de acordo com as diretrizes da SAS/MS.²³ Este custo é estimado pelos valores do procedimento único disponíveis no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para acompanhamento de pacientes com DRC em estágio 4 pré-dialítico (código 03.01.13.005-1) e em estágio 5 pré-dialítico (03.01.13.006-0), ambos com valor de R\$ 61,00.

A periodicidade deste acompanhamento foi assumida como igual a recomendação da SAS/MS sobre monitoramento da função renal, a cada 3 meses para pacientes em estágio 4 e uma vez por mês para pacientes em estágio 5.

O custo médio foi calculado considerando a distribuição dos pacientes entre os estágios 4 e 5, de 71,6% e 28,4%, respectivamente.

Custo de TRS

Todos os custos de TRS foram obtidos do SIGTAP. O custo de cada sessão de hemodiálise foi R\$ 194,20 (código 03.05.01.010-7). Já o custo de DP é baseado no consumo de recurso mensal, somando custo do conjunto de troca (código 07.02.10.006-4 para DP automatizada contínua [DPAC], código 07.02.10.004-8 para DP automatizada [DPA]) e o custo de manutenção (código 03.05.01.016-6). O custo mensal para DPA foi de R\$ 2.869,55 e para DPAC foi de R\$ 2.251,74. A proporção de pacientes em uso de DPA ou DPAC foi estimada com base em dados do SIA/DataSUS. No mais, um custo único de R\$ 55,13 foi considerado no primeiro mês de tratamento com DP referente ao treinamento dos pacientes (código 03.05.01.018-2).

O demandante considerou o custo de manejo de eventos cardiovasculares como complicações devido a TRS, o que foi considerado inadequado pelo NATS-HCFMB, uma vez que pacientes com DRC estágios 4 e 5 não dialíticos também têm alta prevalência de eventos cardiovasculares.

Custo de outros suplementos

Considerou-se que os pacientes com DRC fazem uso de outros suplementos como bicarbonato de sódio, vitamina D, sendo estes os suplementos nos quais houve diferença estatisticamente significativa no percentual de usuários ou na dose observada no estudo clínico conduzido por Garneata et al. O custo médio unitário de aquisição destes suplementos foi obtido do Painel de Preços do Ministério da Economia, referente a compras públicas em 2021 (até maio de 2021).

7.2.3. Resultados

A demandante estimou que no cenário atual, o custo total em cinco anos, considerando que toda a população elegível realiza LPD, em R\$ 2.570.612.226, sendo que aproximadamente 90% destes custos são associados à diálise. No cenário projetado, com a incorporação do CA ao SUS, o custo total em cinco anos seria de R\$ 3.240.989.337, o que configura um impacto orçamentário total de R\$ 670.377.111. Porém, a demandante ressalta que, com a disponibilização de CA, os custos de diálise são reduzidos em 10,33% (aproximadamente R\$ 239 milhões), totalizando 64% do custo total, resultando em um impacto orçamentário de R\$ 416 milhões em cinco anos (**Tabela 4**). Entretanto, o impacto orçamentário dos custos gerados com a tecnologia deveria ter sido realizado a partir do ano de 2023, visto que a tecnologia não será incorporada em 2022 e os custos estimados podem ser inferiores ao custo real.

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

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
2022	40.767	R\$65.129.735	4,5%	R\$ 85.768.739	R\$ 20.639.004
2023	41.036	R\$ 238.336.994	11%	R\$ 299.846.136	R\$ 61.509.143
2024	41.307	R\$ 353.763.995	19%	R\$ 462.099.406	R\$ 108.335.411
2025	41.580	R\$438.446.550	20%	R\$ 559.046.943	R\$ 120.600.393
2026	41.854	R\$ 501.744.006	20%	R\$ 607.243.565	R\$ 105.499.559
Total em 5 anos		R\$ 1.597.421.281		R\$2.014.004.790	R\$ 416.583.510

¹ Custo de tratamento anual com o comparador = R\$ 1.597,61.

² Custo de tratamento anual com a intervenção = R\$ 2.103,88.

Fonte: Elaborado pelo NATS-HCFMB.

7.2.4. Limitação da análise

Assim como na AVE, a principal crítica à AIO foi considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização. Em 15 meses, o risco ajustado final de iniciar TRS foi de 23,1% para o grupo LPD e 3,7% para CA + VLPD. Dentre todos os ERC que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, foi o que observou maior progressão no grupo controle. Enquanto o estudo MDRD observou magnitude de efeito (DM) na redução da TFG entre 0,8 e 2 ml/min, Garneata et al., notaram em torno de 5 ml/min. Recentemente, o estudo CKD-DAPA (2020)⁴⁴, que tem como objetivo o mesmo desfecho primário, ou seja, a redução da progressão da TFG ao comparar dapaglifozina com o tratamento padrão,

também mostrou magnitude de efeito (DM) na redução da TFG em torno de 1 ml/min, a favor da tecnologia. Ademais, os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo. Outro ponto é que os pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas. A taxa de descontinuidade antes da randomização foi elevada (86%) porque muitos pacientes recusaram-se a entrar no estudo devido à restrição proteica. Por fim, o número total de pacientes incluídos nos estudos tipo ECR que avaliaram o desfecho principal deterioração da TFG em uso da tecnologia CA + VLDP foi muito pequeno (n=191 pacientes). Portanto, não está claro que será reproduzida uma redução de risco desta magnitude (23 versus 3,7%), limitando as conclusões da AIO. Um cenário mais realista seria adotar os dados da metanálise de Li et al. 2009, os quais mostraram que o uso de CA + VLPD comparado a LPD associou-se a redução da queda da TFG em 2 ml/min. Adicionalmente, é preciso considerar que a dieta utilizada no estudo de Garneata et al., foi vegetariana e não apenas restrita em proteínas, e desconhecemos a adesão dos pacientes a dietas tão restritivas.

Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto a progressão da DRC, o NATS-HCFMB considera que a realização da avaliação econômica e do impacto orçamentário deve ser realizada com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Não foram encontrados registros ou documentos sobre o uso de aminoácidos e cetoadálogos nas agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC) e na The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS).

9. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para a Perspectiva do Paciente durante o período de 22/06/2022 a 03/07/2022 e 30 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para trazer um relato da sua experiência em relação ao tema foi feita a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos.

O participante relatou ser paciente diabético há mais de 20 anos com alteração de sua função renal. Há 2 anos, teve um infarto agudo do miocárdio extenso, que evoluiu para um quadro de choque cardiogênico, levando-o imediatamente para a falência renal. Em seu período de internação, que durou dois meses, entrou em hemodiálise contínua, realizando três sessões por semana. Nesse processo teve uma perda significativa de massa muscular, o que fez com que tivesse dificuldade para se equilibrar e caminhar.

Quando recebeu alta do hospital, passou a fazer diálise e o nefrologista e a nutricionista que o acompanhavam indicaram a utilização dos aminoácidos + análogos associados a uma dieta bastante restrita de proteína (0,4 grama por quilo). Com o uso da medicação em associação à dieta restrita, percebeu melhora em sua disposição e condição física e, após quatro meses, conseguiu sair da diálise e tem melhorado gradativamente.

O paciente contou que atualmente ainda faz uso tanto da dieta restrita, quanto dos complementos (aminoácidos + análogos) e percebe ganho de massa muscular, melhoria da sua capacidade física e possibilidade de desenvolver suas atividades cotidianas. Além disso, com o controle da progressão da DRC, pôde dar início ao tratamento para insuficiência cardíaca.

Sobre a adoção da dieta restritiva, o participante relatou que foi necessária uma mudança em seus hábitos, com a troca da proteína animal por outros tipos de proteína, mas que não percebeu dificuldade nessa adaptação. Quando questionado se teve insuficiência renal aguda, confirmou e informou que já era um indivíduo com alterações renais, inclusive em suas taxas de creatinina.

Os membros do Plenário questionaram se houve melhora em suas taxas de glicemia e se perdeu peso com a dieta. O paciente indicou que, inicialmente, quando estava apenas adotando a dieta restrita, sentia dificuldade para recuperar massa muscular, o que comprometia seu equilíbrio. Com a associação dos aminoácidos + análogos, ele foi ganhando massa muscular. Informou que, ao todo, perdeu aproximadamente dez quilos desde o início da dieta restrita. Com relação à glicemia, disse que é usuário de insulina injetável e, com isso, tem conseguido manter a glicemia adequada.

O participante também apresentou o relato do suplente do tema, este que descobriu a DRC há aproximadamente oito anos. Em 2021, sua situação foi agravada, apresentando altas taxas de creatinina e ureia. A equipe médica que o acompanha propôs a utilização dos aminoácidos + análogos e, com isso, não foi necessária a realização da hemodiálise.

O suplente contou que antes da utilização do suplemento (aminoácidos + análogos) se sentia fraco, tinha vertigens e enjoos, dificuldade para caminhar e dirigir, e se cansava ao realizar atividades simples, como ir ao mercado. Após o uso dos aminoácidos + análogos, considera que sua qualidade de vida melhorou, sendo que voltou a trabalhar, fazer os exercícios físicos, sem necessidade da hemodiálise.

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, hipoalbuminemia, além dos altos custos demandados para a manutenção dos pacientes em TRS. Atualmente, a única estratégia nutricional disponível para evitar a progressão da doença é a adoção de LPD.

Neste cenário, os CA surgem como alternativa à LPD. Os resultados da RS de Li et al que inclui ECR e estudos observacionais mostraram que o uso de CA associado a VLPD ou LPD em pacientes com DRC em estágio pré-diálise pode contribuir para retardar a progressão da DRC e melhora metabólica destes pacientes, sem prejuízo do estado nutricional. Mais especificamente, esse benefício foi evidenciado nos pacientes com TFG estimada entre 18 e 25 ml/min no momento do início do uso do CA e a RS não mostrou o impacto nos desfechos duros mortalidade e necessidade de TRS.

Embora a PICO elaborada pela demandante tenha sido considerada adequada pelo NATS-HCFMB, para respondê-la, foram analisados a RS de Li et al e vários outros estudos primários do tipo ECR e estudos observacionais, o que não foi considerado metodologicamente adequado pelo NATS-HCFMB, já que existem ECR que respondem à PICO elaborada pelo demandante. Ademais, o número total de pacientes incluídos nos estudos tipo ECR que avaliaram o desfecho principal deterioração da TFG em uso da tecnologia CA + VLDP foi muito pequeno (n=191 pacientes). Por fim, a demandante concluiu que os CA+VLPD são importantes para os pacientes e o sistema de saúde, proporcionando melhor qualidade de vida aos indivíduos com DRC e permitindo uma alocação efetiva dos recursos em saúde ao reduzir o uso de serviços de diálise, o que não foi mostrado nos estudos primários.

A principal crítica à avaliação econômica e AIO foi considerar apenas o estudo de Garneata et al., 2016 para sua realização. Em 15 meses, o risco ajustado final de iniciar TRS foi de 30 para o grupo LPD e 11% para CA + VLPD. Dentre todos os ERC que avaliaram a progressão da DRC por meio da queda da TFG, foi o que observou maior progressão no grupo controle. Enquanto o estudo MDRD²⁹ observou magnitude de efeito (DM) na redução da TFG entre 0,8 e 2 ml/min, Garneata et al, notaram em torno de 5 ml/min. Além disso, os critérios da indicação do início da TRS não foram definidos de forma objetiva, trazendo incertezas ao estudo.

Outro ponto é que os pacientes do grupo CA + VLPD fizeram dieta vegetariana e não apenas dieta restrita em proteínas. A taxa de descontinuidade antes da randomização foi elevada (86%) porque muitos pacientes recusaram-se a entrar no estudo devido à restrição proteica. Portanto, não está claro que será reproduzida uma redução de risco desta magnitude (23 versus 3,7%), limitando as conclusões da AE e da AIO.

Desta forma, considerando o grau de incerteza presente nos estudos de CA + VLPD quanto à progressão da DRC, recomenda-se a realização da avaliação econômica e do impacto orçamentário com base em estudos controlados e estudos de vida real para evidenciar corretamente a magnitude do efeito sobre a progressão da função renal.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 112ª Reunião Ordinária, realizada no dia 01 de setembro de 2022, deliberou por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de indivíduos adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico. Para essa recomendação, a

Conitec considerou que há substancial incerteza clínica dos benefícios dos Aminoácidos + análogos para a população avaliada.

12.CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 67 foi realizada entre os dias 28/09/2022 a 17/10/2022. Foram recebidas 107 contribuições, sendo 40 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 70 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas:

a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

As 40 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, foram desfavoráveis à recomendação da CONITEC de não incorporação de Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de indivíduos adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

12.1.1. Perfil dos participantes

Do total de contribuições, 83% foram do sexo feminino (n=33), 60% de cor ou etnia branca (n = 24); 62% pertencente à faixa etária entre 25 a 39 anos (n = 23); 50% proveniente da Região Sul e 67% da Região Sudeste (n = 27). As demais características dos participantes estão mostradas nas **tabelas 5 e 6**.

Tabela 5. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 67/2022, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	38 (95)
Paciente	4 (10,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11 (29)
Profissional de saúde	20 (52,6)
Interessado no tema	3 (8)
Pessoa jurídica	2 (5)
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (50)
Sociedade médica	1 (50)
Outra	0 (0,0)

Tabela 6. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 67/2022, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	33 (83)
Masculino	7 (18)
Cor ou Etnia	
Amarelo	1 (3)
Branco	24 (60)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	15 (38)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0,0)

18 a 24 anos	2(5,4)
25 a 39 anos	23(67,6)
40 a 59 anos	11 (29,7)
60 anos ou mais	1 (2,7)
<hr/>	
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0,0)
Nordeste	7 (18)
Sul	2 (5)
Sudeste	27 (69,3)
Centro-oeste	3 (7,7)
<hr/>	

12.1.2. Evidências clínicas

As 18 contribuições submetidas pelos participantes foram avaliadas segundo a pertinência para inclusão neste parecer técnico-científico de acordo com a pergunta PICO e o escopo.

Foram identificados:

- 2 estudos de coorte retrospectivo;
- 2 estudos de coorte prospectivo;
- 1 estudo transversal multicêntrico;
- 2 revisões sistemáticas;
- 1 análise de custo-benefício;
- 1 nota técnica;
- 1 documento de identificação pessoal;
- 1 receita médica;
- 1 laudo médico;
- 1 novo estudo apresentado pelo demandante;
- 2 relatórios técnicos de Sociedade;
- 1 diretriz brasileira;
- 2 vídeos com relato de experiência.

Dentre as 18 contribuições submetidas, havia 11 estudos científicos, sendo 10 artigos científicos e uma diretriz clínica, conforme descritos no quadro abaixo.

Quadro 11. Estudos submetidos por meio de consulta pública com avaliação da pertinência para inclusão no parecer.

n	Estudo	Avaliado no relatório inicial	Incluído após avaliação	Duplicatas	Observações
1	Brunori, G. et al. Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. Am J Kidney Dis. 2007;49:569-580.	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO (CA + VLPD) vs. diálise
2	Szzech, L. A., Stewart, R. C., Su, H. L., DeLoskey, R. J., Astor, B. C., Fox, C. H., McCullough, P. A., & Vassalotti, J. A. (2014). Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). PloS one, 9(11), e110535. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110535 .	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO Avaliou a prevalência de DRC em pacientes adultos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2)
3	Duenhas, M., Gonçalves, E., Dias, M., Leme, G., & Laranja, S. (2013). Reduction of morbidity related to emergency access to dialysis with very low protein diet supplemented with ketoacids (VLPD+KA). Clinical nephrology, 79(5), 387–393. https://doi.org/10.5414/CN107460	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO Avaliou o uso de CA na manutenção do estado nutricional de pacientes com DRC até a confecção da fístula ou o treinamento da diálise peritoneal
4	Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Renal. Volume 36, Número 2, Suplemento 2, Diretrizes 2021.	Não	Não	Não	Diretriz
5	Yen, C.-L.; Fan, P.-C.; Lee, C.-C.; Kuo, G.; Tu, K.-H.; Chen, J.-J.; Lee, T.-H.; Hsu, H.-H.; Tian, Y.-C.; Chang, C.-H. Advanced Chronic Kidney Disease with Low and Very Low GFR: Can a Low-Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues Delay Dialysis? Nutrients 2020, 12, 3358. https://doi.org/10.3390/nu12113358	Não	Não	Sim	Não corresponde a PICO Avaliou os efeitos do CA associado a terapia dietética em pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) extremamente baixa.

6	Scalone L, Borghetti F, Brunori G, Fabio VB, Brancat B, Sottini L, Giovanni ML and Cancarini G. Cost-benefit analysis of supplemented very low-protein diet versus dialysis in elderly CKD5 patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2010) 25: 907–913 doi: 10.1093/ndt/gfp572.	Não	Não	Sim	Não corresponde a PICO (CA + VLPD) vs. diálise
7	Jiang, Z., Tang, Y., Yang, L., Mi, X., & Qin, W. (2018). Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. <i>International urology and nephrology</i> , 50(4), 687–694. https://doi.org/10.1007/s11255-017-1713-9	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO Avaliou desfechos nutricionais e níveis de fósforo e paratormônio dos pacientes em Terapia Renal Substitutiva (TRS).
9	Jiang, N., Qian, J., Sun, W., Lin, A., Cao, L., Wang, Q., Ni, Z., Wan, Y., Linholm, B., Axelsson, J., & Yao, Q. (2009). Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. <i>Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> , 24(8), 2551–2558. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp085	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO Avaliou a segurança do CA + VLPD em pacientes em diálise peritoneal (DP).
10	Hahn, D., Hodson, E. M., & Fouque, D. (2018). Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> , 10(10), CD001892. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub4	Não	Não	Não	Não corresponde a PICO VDLP vs. LPD
11	Feiten SF, Draibe SA, Watanabe R, Duenhas MR, Baxmann AC, Nerbass FB, et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. <i>Eur J Clin Nutr.</i> (2005) 59:129–36. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602050	Sim	Não	Não	Já avaliado

Após a leitura e análise dos documentos submetidos, nenhum documento foi inserido neste parecer, já que todos os documentos não contemplavam a pergunta elaborada pelo demandante: “O uso de CA em associação a VLPD é seguro,

eficaz e efetivo em pacientes com DRC em estágios 4 e 5 pré-dialítico em comparação à LPD?” No entanto, apesar dos estudos analisados não corresponderem à pergunta PICO, o NATS-HCFMB considerou pertinente abordar os estudos que mostram os benefícios clínicos do uso da tecnologia no retardo do início da TRS. Sendo eles:

- Brunori, G. et al. Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:569-580.
- Jiang, Z., Tang, Y., Yang, L., Mi, X., & Qin, W. (2018). Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 50(4), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1713-9>
- Jiang, N., Qian, J., Sun, W., Lin, A., Cao, L., Wang, Q., Ni, Z., Wan, Y., Linholm, B., Axelsson, J., & Yao, Q. (2009). Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(8), 2551–2558. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp085>

O estudo de Brunori et al, 2007⁴⁵ foi um ECR, de não inferioridade em relação à diálise, que incluiu 112 pacientes com idade superior a 70 anos, não diabéticos e com TFG de 5-7 mL/min/1,73 m². Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 (CA + VLPD vs. início de diálise). Após uma mediana de acompanhamento de 26,5 meses, relatou-se redução significativa do risco de hospitalização em pacientes do grupo CA+VLPD em relação ao controle (HR: 1,50; IC 95%: 1,11-2,01; p<0,01), sem diferença quanto à sobrevida em 1 ano (87,3% vs 83,7%, p = 0,6). Além disso, o grupo CA+VDLP permaneceu em tratamento conservador por mais 10,7 meses, com 40 dos 56 pacientes iniciando diálise por sobrecarga de volume ou hiperpotassemia. Concluiu-se, portanto, que a CA+VLPD é uma alternativa eficaz para postergar a TRS.

Já a revisão sistemática de Jiang et al, 2018⁴⁶ incluiu cinco ECR e teve como principal objetivo avaliar o benefício do CA associado à VDLP comparado à LPD nos desfechos nutricionais e níveis de fósforo e paratormônio dos pacientes em TRS. Os resultados indicaram que o uso de CA+VDLP pode melhorar a albumina sérica (p<0,00001), hiperparatireoidismo (p<0,00001) e hiperfosfatemia (p = 0,008). Não foram observadas diferenças em triglicerídeos, colesterol, hemoglobina, e PCR entre os diferentes grupos de ingestão de proteínas. Os autores concluíram que a VDLP suplementada CA pode melhorar o estado nutricional e prevenir o hiperparatireoidismo nos pacientes em TRS.

O estudo de Jiang et al, 2009⁴⁷, avaliou a segurança da VLDP+CA nos pacientes em diálise peritoneal (DP). Para tanto, 60 pacientes em DP incidentes foram randomizados para receber dietas com 1,0-1,2 ou 0,6-0,8 g de proteína/kg de peso corporal ideal (PCI) /dia + CA. 1. Os grupos foram acompanhados por 1 ano e os desfechos avaliados foram função renal residual (FRR) e estado nutricional. Não houve diferença entre os grupos quanto ao estado nutricional, porém o grupo tratado com LPD+CA apresentou maior preservação da FRR (3,39 +/- 3,23 ml/min vs. 2,49 +/- 1,72

ml/min/1,73 m², $p < 0,05$). Como conclusão, a LPD associada ao CA pode auxiliar na preservação da RRF de pacientes em DP, sem alterar os parâmetros nutricionais.

O NATS-HCFMB também julgou pertinente abordar a Revisão Sistemática Cochrane publicada em 2018, a qual foi submetida pelo próprio demandante na Consulta Pública nº 67/2022. Sendo ela:

- Hahn, D., Hodson, E. M., & Fouque, D. (2018). Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews, 10(10), CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub4>

A RS de Hahn et al, 2020⁴⁸ não abordou o uso de cetanoálogos associado à VDLP. A RS de Hahn et al, 2020⁴⁸, determinou a eficácia de VDLP comparada a LPD ou normoproteica na prevenção da progressão natural da DRC estágios 4 e 5 para DRC estágio 5D em adultos não diabéticos. Foram incluídos 17 ECR e quasi-experimentais, totalizando 2996 pacientes. Oito estudos compararam VDLP vs LPD e dois estudos compararam VLDP vs normoproteica. Não houve diferença entre os grupos quanto ao óbito (6 estudos, 681 participantes: RR 1,26, IC 95% 0,62 a 2,54; 10 mortes a mais por 1.000; evidência de certeza moderada). No entanto, a VLDP provavelmente associa-se à redução do número de pessoas que evoluem para DRC 5D (10 estudos, 1.010 participantes: RR 0,65, IC 95% 0,49 a 0,85; 165 por 1.000 menos atingidos pela DRC 5D; evidência de certeza moderada). A maioria dos estudos relatou que a adesão à dieta foi satisfatória e a qualidade de vida não foi avaliada em nenhum estudo.

O NATS-HCFMB também acreditou ser importante analisar a diretriz nacional submetida na CP da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (BRASPEN). Atualmente, a BRASPEN recomenda o uso de CA + VLDP para pacientes idosos, embora evidencie que os CA não foram incorporados por agências internacionais como NICE, CADTH e SMS.²⁰ Por conta disso, o NATS-HCFMB reanalisou a Diretriz de 2020 do Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), a qual recomenda a utilização de CA + VLDP em pacientes adultos com DRC, sem diabetes e metabolicamente estáveis.²⁰

Por fim, o NATS-HCFMB também considerou os esclarecimentos do demandante quanto à perspectiva clínica. O primeiro foi em relação ao desfecho “taxa de filtração glomerular”, que foi representada como TGF e em outros momentos como TFG no documento inicial. O demandante ressaltou que o termo correto seria TFG. O segundo ponto levantado pela equipe do NATS-HCFMB foi a ausência de definição do estado nutricional. O demandante esclarece que para este desfecho foi adotada a perda energético-proteica ou *Protein Energy Wasting* (PEW), ressaltando que esta medida é uma medida consolidada na literatura como forte preditor de mortalidade em pacientes com DRC. No entanto, tal medida não ficou clara ao longo do documento inicial. O demandante acrescenta: “Dentre várias medidas que a compõe, damos destaque à Avaliação Subjetiva Global ou *Subjective Global Assessment* (SGA) (em essência, um escore em uma escala de 4-7 pontos) como principal medida da anamnese e exame físico e a albumina sérica como um elemento chave da análise laboratorial, correlacionando-se diretamente com doenças concomitantes, hospitalizações e taxa de mortalidade em pacientes com DRC.” No decorrer do relatório, o demandante apresenta os dados em relação aos

aspectos nutricionais reportados na RS de Li et al. 2019 e acrescenta dados de estudo de Brunori et al, 2007⁴⁵, o qual foi apresentado anteriormente pelo NATS-HCFMB. O terceiro e último aspecto relacionado à perspectiva clínica seria em relação ao número de estudos incluídos no dossiê, no qual foram reportados números diferentes de estudos incluídos ao longo do documento. O demandante esclarece que, ao todo, foram incluídas 9 publicações a partir de dados de sete estudos primários, com duas análises post-hoc do estudo MDRD.

Além destes pontos, o demandante aborda os questionamentos metodológicos realizados pelo NATS-HCFMB. O NATS-HCFMB considerou a RS de Li et al. 2019 a melhor evidência disponível sobre a tecnologia, no entanto, destacou que a RS de Li et al. 2019 abordou tanto estudos que associaram o uso de CA à VLPD quanto estudos que associaram o uso de CA à LPD. O demandante questiona que a avaliação AMSTAR-2 da RS apresentou algumas ressalvas, sobretudo em razão da ausência da menção ou detalhamento de informações metodológicas e de investigação para o viés de publicação ou heterogeneidade dos estudos. O NATS-HCFMB apontou que alguns dados apresentados pelo demandante poderiam ser sumarizados, no entanto, o demandante relatou que em vista da grande heterogeneidade estatística reportada na metanálise de Li et al. 2019 (IC95% total entre 48-99%, exceto para TFG), foi realizada a captação dos dados chave dos pacientes de estudos incluídos para uma análise individualizada, fazendo previamente uma seleção para retirar estudos com pequeno número amostral, baixo tempo de acompanhamento ou idioma diferente do inglês, reduzindo-se elementos que poderiam trazer incerteza sobre o benefício observado. O demandante ainda afirma que entre os estudos incluídos, dois deles tratam de cetoanálogos associados à LPD (CALPD), que ainda seriam *off-label* no país. Como não foram encontradas alternativas terapêuticas com esta indicação até a data de submissão desta contribuição para a consulta pública (CP), não seria plausível suas inclusões em uma comparação de CAVLPD vs LPD, indicação aprovada em bula para Ketosteril®, desta forma, foram retirados da análise. O NATS do HCFM continua considerando que o demandante poderia ter avaliado os dados dos diferentes ECR de modo combinado, gerando uma única estimativa de efeito.

Ao longo do documento da CP, o demandante aborda criticamente o benefício de redução do ritmo de perda da TFG entre os estudos incluídos da RS de Li et al 2019, pois segundo a apreciação da equipe do NATS-HCFMB, foi reportado que há benefício significativo para pacientes com TFG superior a 18 mL/min/1,73 m², porém não há benefício de CA+VLPD em pacientes com TFG inferior a 18 mL/min/1,73m², atingindo significância estatística entre estes subgrupos. O demandante aponta que não foi reportado este benefício pois dos 4 estudos incluídos no grupo com TFG < 18ml/min/1,73m², 2 deles tinham curto período de acompanhamento e que por este motivo foram retirados da análise inicial.

Em suma, as contribuições apresentadas na CP tanto pelo demandante quanto pelos profissionais da área, não trouxeram documentos novos a serem inseridos neste parecer, por não contemplarem de forma adequada a PICO inicialmente proposta, os estudos apontam que o uso de CA+VDLP associam-se à redução do RR de iniciar TSR quando comparada à LPD em pacientes com DRC estágios 4 e 5.

12.1.3. Avaliação Econômica

Na CP, o demandante reduziu o preço da tecnologia em relação ao inicialmente proposto. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) com 18% de imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) da apresentação com 100 comprimidos revestidos de Ketosteril® (aminoácidos + análogos) oferecido na submissão inicial foi de R\$ 354,11. Já para a incorporação ao SUS, a Fresenius Kabi propõe o preço de R\$ 312,00 para esta apresentação.

Tabela 7. Resultados atualizados da análise de custo-efetividade.

Parâmetro	LPD	CA + VLPD	Incremental CA + VLPD vs LPD
Anos de vida	5,17	6,83	
Tempo pré TRS	61,0%	92,3%	1,65
Tempo em diálise	39,0%	7,7%	
AVAQs	3,33	4,25	0,92
Custos totais	R\$ 49.009,18	R\$ 118.096,19	R\$ 69.087,02
Aminoácidos + análogos	0	R\$ 102.977,87	
Monitoramento	R\$ 1.061,56	R\$ 1.924,91	R\$ 863,36
TRS	R\$ 45.998,18	R\$ 11.2850,91	-R\$ 34.717,27
Outros suplementos	R\$ 1.949,44	R\$ 1.912,50	-R\$ 36,95
RCUI (R\$/AVAQ)	75.161,57		

Fonte: Material do demandante

Considerando o novo preço proposto para incorporação, a análise de custo-utilidade (ACU) demonstrou que o CA + VLPD apresenta maior efetividade e maior custo em comparação à LPD. Com esta nova proposta, a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) foi reduzida de R\$ 90.282,34 por ano de vida ajustado à qualidade (AVAQ) ganho para R\$ 75.161,57.

No entanto, os pressupostos do modelo foram mantidos, os quais foram baseados em Garneata et al, 2016 e, portanto, foram mantidas as mesmas limitações já apresentadas no relatório inicial.

12.1.4. Impacto orçamentário

Uma nova AIO foi apresentada na CP considerando o novo preço proposto e para três diferentes populações:

- Pacientes com DRC em estágios 4-5 pré dialítico, com idade ≥ 70 anos;
- Pacientes com DRC em estágios 4-5 pré dialítico, com idade ≥ 60 anos e sem diabetes;
- Pacientes com DRC em estágios 4-5 pré dialítico, com idade ≥ 70 anos e sem diabetes.

Considerou-se a população brasileira para a faixa etária selecionada, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e, para o recorte de pacientes não diabéticos, considerou-se que 31% dos pacientes com DRC. O que foi modificado pelo demandante em relação aos primeiros resultados foi o valor do medicamento, mantendo os demais parâmetros. Por essa razão optou-se por não alterar muito o modelo do demandante e somente o preço do medicamento e a população para demonstrar cenários de subgrupos.

As populações elegíveis com os respectivos IO encontram-se na **tabela 8**:

Tabela 8. Resultados da análise de impacto orçamentário atualizada.

Cenário	Número de pacientes no Ano 1	Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Pacientes adultos (≥18 anos)	40.767	R\$ 348.825.018
Pacientes ≥70 anos	3.688	R\$ 31.552.802
Pacientes ≥60 anos e não diabéticos	5.650	R\$ 48.344.176
Pacientes ≥70 anos e não diabéticos	2.544	R\$ 21.771.434

Fonte: Material do demandante

Tabela 9. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 18 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
2022	40.767	R\$65.129.735	4,5%	R\$ 83.088.275	R\$ 17.958.539
2023	41.036	R\$ 238.336.994	11%	R\$ 291.249.860	R\$ 52.912.867
2024	41.307	R\$ 353.763.995	19%	R\$ 445.951.608	R\$ 92.187.613
2025	41.580	R\$438.446.550	20%	R\$ 538.947.576	R\$ 100.501.026
2026	41.854	R\$ 501.744.006	20%	R\$ 587.008.979	R\$ 85.264.973
Total em 5 anos		R\$ 1.597.421.281		R\$1.946.246.299	R\$ 348.825.018

Tabela 10. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 70 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
2022	3.688	R\$ 5.891.923	4,5%	R\$ 7.516.532	R\$ 1.624.609
2023	3.712	R\$ 21.561.017	11%	R\$ 26.347.749	R\$ 4.786.732
2024	3.736	R\$ 32.003.053	19%	R 40.342.752	R\$ 8.339.699
2025	3.760	R\$ 39.663.811	20%	R\$ 48.755.578	R\$ 9.091.767
2026	3.784	R\$ 45.389.979	20%	R\$ 53.103.425	R 7.713.446
Total em 5 anos		R\$ 144.509.783		R\$ 176.066.035	R\$ 31.556.252

Tabela 11. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 60 anos e não diabéticos.

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
2022	5.650	R\$ 9.026.401	4,5%	R\$ 11.515.295	R\$ 2.488.894
2023	5.687	R\$ 33.031.384	11%	R\$ 40.364.636	R\$ 7.333.252
2024	5.724	R\$ 49.028.539	19%	R\$ 61.804.921	R\$ 12.776.382
2025	5.761	R\$ 60.764.787	20%	R\$ 74.693.334	R\$ 13.928.547
2026	5.799	R\$ 69.537.250	20%	R\$ 81.354.216	R\$ 11.816.966
Total em 5 anos		R\$ 221.388.361		R\$ 269.732.402	R\$ 48.344.041

Tabela 12. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise para população ≥ 70 anos e não diabéticos.

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
2022	2.544	R\$4.064.277	4,5%	R\$ 5.184.940	R\$ 1.120.663
2023	2.560	R\$ 14.872.892	11%	R\$ 18.174.803	R\$ 3.301.910
2024	2.576	R\$ 22.075.859	19%	R\$ 27.828.623	R\$ 5.752.764
2025	2.593	R\$27.360.286	20%	R\$ 33.631.830	R\$ 6.271.544
2026	2.610	R\$ 31.310.224	20%	R\$ 36.630.996	R\$ 5.320.772
Total em 5 anos		R\$ 99.683.538		R\$121.451.191	R\$ 21.767.653

Com esta nova proposta, a RCUI foi reduzida de R\$ 90.282,34 por AVAQ ganho para R\$ 75.161,57, tornando-se mais custo-efetiva. De modo análogo, a AIO em 5 anos foi reduzida de R\$ 416.583.510,00 apresentados na submissão inicial para R\$ 348.825.018 se incorporado para 7% da população com DRC estágios 4 e 5 (adesão à dieta + não indicação de início urgente de TRS), para R\$ 48.344.176,00 se incorporado para os pacientes acima de 60 anos e não diabéticos.

12.1.5. Contribuição além dos aspectos citados

O trecho a seguir foi retirado da contribuição de cunho técnico-científico:

“Vários estudos mostram que a ureia da paciente melhora consideravelmente após uso da terapia/ adaptação metabólica. O guia internacional recentemente publicado, aborda esta terapia como opção no tratamento renal assim como o guia brasileiro (BRASPEN) ”.

“A dieta restrita em proteínas suplementada com cetoanálogos não é apenas uma opção para o paciente com impacto econômico positivo para o SUS. Acredito que também há perspectivas de melhor qualidade da dieta (Hargreaves et al, 2021) e menor impacto ambiental (Avesani, et al 2022)”.

“Minha experiência com o uso dos cetoanálogos mostra que, embora a dieta tenha restrições, os pacientes se sentem muito motivados pelo fato de postergar a necessidade de diálise, melhorar dos sintomas urêmicos, manutenção do estado nutricional e da qualidade de vida”.

12.1.6. Avaliação global das contribuições técnicas científicas

Todas as contribuições foram desfavoráveis à recomendação preliminar da CONITEC com a justificativa que qualquer medida que possa retardar o início da TRS deve ser incorporada ao SUS;

Inclusão de quatro novas evidências científicas diferentes das já apresentadas no relatório inicial, no entanto, elas não respondem adequadamente a PICO inicialmente proposta;

Apesar das evidências não apresentarem elevada qualidade, seus resultados mostram que o uso de CA+VDLP associam-se à redução do RR de iniciar TSR quando comparada à LPD em pacientes com DRC estágios 4 e 5;

As diretrizes nacionais (BRASPEN 2021) e internacionais (KDOQUI 2020) recomendam o uso de CA em pacientes não diabéticos, embora a tecnologia não tenha sido incorporada por agências internacionais (NICE, CADTH, SMS).

12.2. Contribuições experiência e opinião

12.2.1. Metodologia

Na análise qualitativa dos dados das contribuições de experiência e opinião no contexto da Consulta Pública (CP) nº 67/2022, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

12.2.2. Análise

No contexto da CP nº 67/2022, aberta pela Conitec entre os dias 28 de setembro e 17 de outubro de 2022, para participação no processo de avaliação dos aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico, foram recebidas 70 contribuições pelo formulário de experiência e opinião.

Entretanto, foram recebidas 22 contribuições referentes a outras tecnologias avaliadas pela Conitec no mesmo período e uma contendo um teste interno da equipe da Secretaria-Executiva da Conitec. Além disso, foi enviada uma contribuição da empresa demandante que, devido ao seu conteúdo relativo à nova proposta de preço e evidências científicas, foi analisada em conjunto com as contribuições técnico-científicas. Assim, foram incluídas somente 46 contribuições na análise qualitativa.

Dessas 46 contribuições, duas foram encaminhadas por pessoas jurídicas (organizações da sociedade civil) e 44 (95,6%) por pessoas físicas, com a participação dos seguintes segmentos: profissionais de saúde (n=18; 39,1%), pacientes (n=3; 6,5%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=11; 23,9%), e interessados no tema (n=12; 26%).

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=32; 70%), brancas (n=14; 30%), com idade entre 40 e 59 anos (n=126; 43,5%) e procedentes da região Sudeste do país (n=135; 46,7%), conforme indicado na figura 11.

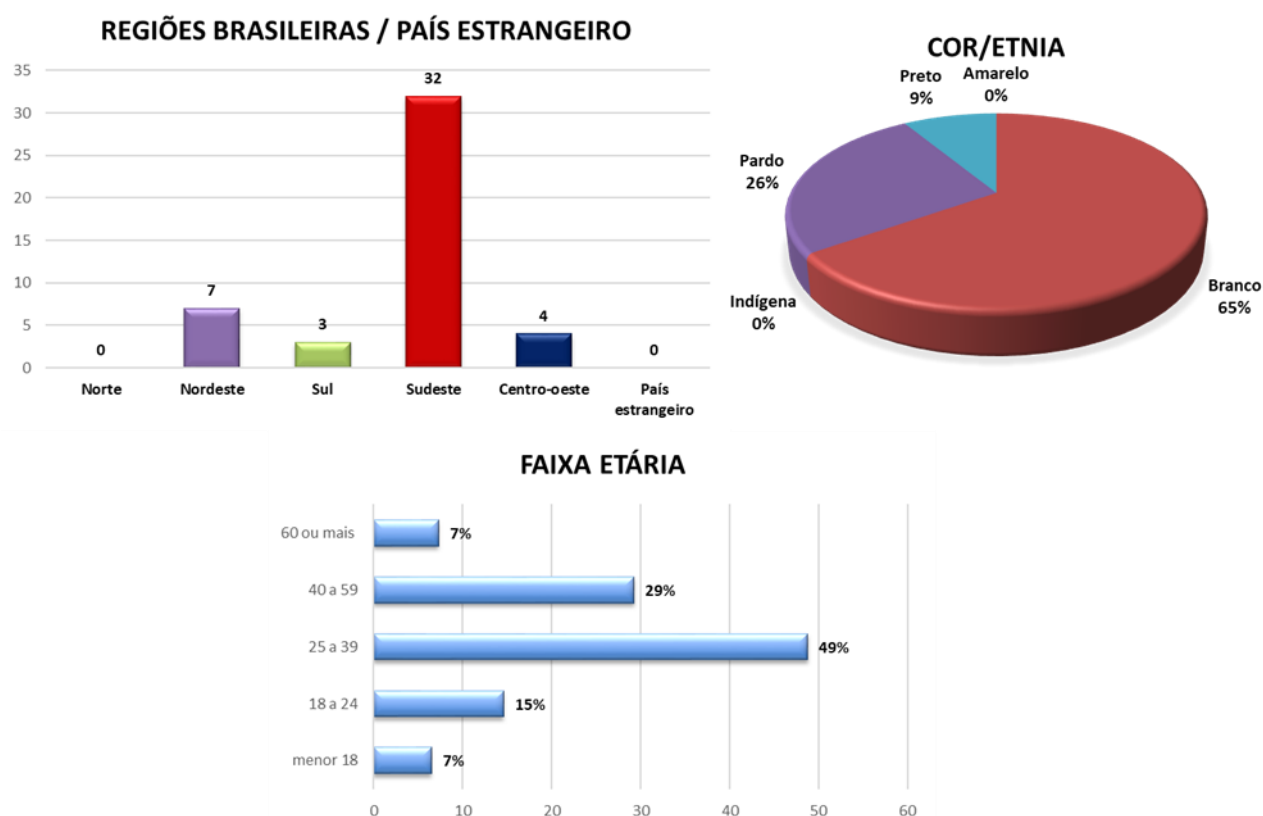


Figura 11. Caracterização dos participantes do formulário de experiência e opinião

Em linhas gerais, as contribuições de experiência e opinião dos participantes organizam-se em três dimensões temáticas básicas presentes na estrutura do formulário eletrônico autoaplicável utilizado na consulta pública, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com a tecnologia avaliada; e 3) experiência com outras tecnologias para a doença.

A respeito das “Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada” obtidas nas contribuições de experiência e opinião analisadas, 95,6% dos respondentes divergiram da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação dos aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico. Nesse sentido, de modo geral, dois argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia avaliada foram mais frequentemente mobilizados pelos respondentes, quais

sejam: 1) o medicamento promove a diminuição da progressão da DRC; e 2) a incorporação do medicamento avaliado pode aumentar o acesso dos pacientes ao tratamento. Importante destacar que dentre as opiniões sobre a diminuição da progressão da DRC, há referência à redução da necessidade de realização de diálise ou hemodiálise, o que os participantes associaram ao aumento da qualidade de vida dos pacientes. Dois participantes manifestaram-se desfavoráveis à incorporação dos aminoácidos + análogos, argumentando que haveria dificuldades culturais para a adoção da dieta de baixa proteína e que não há comprovação de que a tecnologia é custo efetiva.

No que se refere à experiência com a tecnologia avaliada, 52,1% dos respondentes das contribuições analisadas declararam ter tido experiência com os aminoácidos + análogos para o tratamento da DRC, com destaque para os profissionais de saúde (n=15; 32,6%) e cuidadores ou familiares (n=9; 19,5%). Entre os resultados positivos e facilidades indicados com mais recorrência, destacaram-se a melhora dos sintomas clínicos, a redução da necessidade de realização de diálise, hemodiálise e transplantes e o aumento da qualidade de vida dos pacientes, como ilustram os trechos das opiniões apresentados no Quadro 12.

Quanto aos resultados negativos e dificuldades relacionados ao uso de aminoácidos + análogos no tratamento da DRC, 58,3% dos participantes que mencionaram já ter experiência com os aminoácidos + análogos, indicaram que a maior dificuldade para seu uso é o acesso ao medicamento devido ao seu alto custo. Houve uma menção ao número de comprimidos diários, apontada como uma dificuldade e o restante dos participantes não indicou resultados negativos ou dificuldades no uso dos aminoácidos + análogos (Quadro 12).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre resultados positivos e facilidades e resultados negativos e dificuldades relacionadas ao uso dos aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

	Trechos de contribuições de experiência e opinião
Resultados positivos e facilidades	<p>"Melhora importante de sintomatologia urêmica, ureia sérica e outras toxinas, fósforo sérico, correção da hipocalcemia, retarda a entrada em diálise, melhorada qualidade de vida dos pacientes, entre outros. Trago esses dados da literatura científica e também da minha prática clínica." (Profissional de saúde)</p> <p>"Melhoria na qualidade de vida, devido à redução dos sintomas, possibilidade de trabalhar e viajar normalmente." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>"Aumento de tempo em tratamento conservador sem necessidade de diálise, redução de necessidade de internação para início de diálise de urgência, possibilidade de obter acesso para diálise e conseguir clínica ou até mesmo transplante preemptivo eletivamente." (Profissional de saúde)</p>

Resultados negativos e dificuldades	<p>“O paciente conhecido teve dificuldades com a compra do medicamento devido ao alto custo.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>“Não foram observados resultados negativos, visto que a dieta muito restrita em proteínas foi bem orientada e acompanhada. A única dificuldade sempre foi o acesso à medicação devido ao alto custo.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Número de comprimidos ao dia.” (Profissional de saúde)</p>
-------------------------------------	---

Fonte: Conitec, CP nº 67/2022.

Sobre outras tecnologias para o tratamento de pacientes com DRC, os participantes referiram-se principalmente à experiência com as dietas de restrição proteica em associação ao uso dos aminoácidos + análogos e à realização de procedimentos, a exemplo da diálise e hemodiálise.

Com relação a esses procedimentos, os participantes explicitaram que com sua realização há melhora dos sintomas clínicos em contraponto a uma piora na qualidade de vida dos pacientes. Já com relação a dietas de restrição proteica, os participantes citaram que ela é necessária para que haja uma melhora no estado nutricional dos pacientes, porém seu custo é elevado e pode haver uma baixa adesão devido a fatores culturais que influenciam os costumes alimentares dos pacientes. Além deles, também foram mencionados pontualmente o uso de medicamentos, como dapagliflozina, citrato de potássio, bicarbonato de sódio e dos grupos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) sem discriminação dos medicamentos usados (Figura 12).



Figura 12. Frequência de outras tecnologias em saúde para tratamento da doença renal crônica com as quais os participantes da CP nº 67/2022 informaram ter experiência

Fonte: Conitec, CP nº 67/2022.

Sobre os medicamentos, foram citados como resultados positivos a melhora dos sintomas clínicos, como a diminuição da proteinúria, a melhora da acidose e o atraso na progressão da DRC e como resultados negativos, a hiperpotassemia.

Em resumo, nas contribuições de experiência e opinião analisadas, houve predominância de participação de profissionais de saúde, com ênfase nos argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia e na menção aos resultados positivos na redução da progressão da DRC e no aumento da qualidade de vida do paciente, com o adiamento da

necessidade de realização de diálise ou hemodiálise, como pode ser observado no mapa temático apresentado na Figura 13.



Figura 13. Mapa temático da análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião na Consulta Pública nº 67/2022 - Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

Fonte: Conitec, CP nº 67/2022.

13.RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 11ª Reunião Extraordinária, no dia 11 de novembro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação de Aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de indivíduos adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico. Para essa recomendação, a Conitec considerou que embora haja certa evidência de que a associação do CA a VLPD retarde a progressão da DRC quando comparada a LPD, apenas 7% dos pacientes com DRC estágios 4 e 5 seriam contemplados com a tecnologia devido à dificuldade de adesão à dieta vegetariana e tão restrita em proteínas. Num cenário ainda mais desfavorável para o SUS, mais pacientes seriam contemplados, porém sem aderirem a VLDP, ou seja, o benefício da tecnologia não seria observado e o custo seria muito elevado. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 784/2022.

14.DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 169, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

Ref.: 25000.069634/2022-21, 0030663734.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, os aminoácidos + análogos associados à dieta muito restritiva em proteínas para o tratamento de pacientes adultos com doença renal crônica em estágios 4 ou 5 pré-dialítico.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

15.REFERÊNCIAS

1.Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150.

2.Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. Jama. 2019;322(13):1294–304.

3.Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. Kidney Int Suppl. 2013;3(4):368–71.

4.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.

5.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.

6. Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet*. 2020;395(10225):662–4.
7. 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;22(Suppl 02):E190010.
8. 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*. 2016;70(4):380–9.
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2021 [acesso em 05 jul 2022]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
10. 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.
11. 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.
12. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:17088.
13. Shabaka A, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Therapeutic Insights in Chronic Kidney Disease Progression. *Front Med*. 2021;8:645187.
14. BMJ Best Practice. Chronic kidney disease. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/84>.
15. Johnson CA, Levey AS, Coresh J, Levin A, Lau J, Eknoyan G. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part I. Definition, disease stages, evaluation, treatment, and risk factors. *Am Fam Physician*. 2004;70(5):869–76
16. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, Verbeke F, Castillo-Rodriguez E, Ortiz A. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)*. 2018;10(6):237.
17. Murtagh FE, Burns A, Moranne O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive Conservative Care in End-Stage Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(10):1909–14.
18. Cupisti A, Gallieni M, Avesani CM, D'Alessandro C, Carrero JJ, Piccoli GB. Medical Nutritional Therapy for Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis: The Low Protein Diet as a Medication. *J Clin Med*. 2020;12;9(11):3644.
19. Koppe L, Cassani de Oliveira M, Fouque D. Ketoacid Analogues Supplementation in Chronic Kidney Disease and Future Perspectives. 2019;3;11(9):2071.
20. BRASPEN (SBNPE) - Brazilian Society of Parenteral and Enteral Nutrition (Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral). Diretriz BRASPEN de Terapia Nutricional no Paciente com Doença Renal. 2021 [internet]. Disponível em: <<https://f9fcfeb-80c1-4>. BRASPEN J. 36(2 Supl 2):2–22.
21. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3 Suppl 1):S1-s107.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. 2014.
23. Li A, Lee HY, Lin YC. The Effect of Ketoanalogues on Chronic Kidney Disease Deterioration: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;26;11(5):957.
24. Feiten, S.F.; Draibe, S.A.; Watanabe, R.; Duenhas, M.R.; Baxmann, A.C.; Nerbass, F.B.; Cuppari, L. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:129–136.
25. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76.

26. Prakash, S.; Pande, D.P.; Sharma, S.; Sharma, D.; Bal, C.S.; Kulkarni, H. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004;14:89–96.
27. Klahr, S.; Levey, A.S.; Beck, G.J.; Caggiula, A.W.; Hunsicker, L.; Kusek, J.W.; Striker, G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med.* 1994;330: 877–884.
28. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;52(3):778–91.
29. Menon V, Kopple JD, Wang X, Beck GJ, Collins AJ, Kusek JW, et al. Effect of a Very Low-Protein Diet on Outcomes: Long-term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):208–17.
30. Bellizzi V, Signoriello S, Minutolo R. No additional benefit of prescribing a very low-protein diet in patients with advanced Chronic Kidney Disease under regular nephrology care: a pragmatic, randomized, controlled trial. *The American journal of clinical nutrition.* 2022;115(5):1404–1417.
31. Satirapoj B, Vongwattana P, Supasynh O. Very low protein diet plus ketoacid analogs of essential amino acids supplement to retard chronic kidney disease progression. *Kidney Res Clin Pr.* 2018;37(4):384–92.
32. David C, Peride I. Very low protein diets supplemented with keto-analogues in ESRD predialysis patients and its effect on vascular stiffness and AVF Maturation. 2016;17(1):131.
33. Malvy, D.; Maingourd, C.; Pengloan, J.; Bagros, P.; Nivet, H. Effects of severe protein restriction with ketoanalogues in advanced renal failure. *J Am Coll Nutr.* 1999;18:481–486.
34. Qiu, H.Y.; Liu, F.; Zhao, L.J.; Huang, S.M.; Zuo, C.; Zhong, H.; Chen, F. Comparison of the effects of alpha-keto/amino acid supplemented low protein diet and diabetes diet in patients with diabetic nephropathy. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;43:425–428.
35. Mircescu, G.; Garneata, L.; Stancu, S.H.; Capusa, C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2007;17:179–188.
36. Teplan, V.; Schück, O.; Racek, J.; Mareckova, O.; Stolova, M.; Hanzal, V.; Malý, J. Reduction of plasma asymmetric dimethylarginine in obese patients with chronic kidney disease after three years of a low-protein diet supplemented with keto-amino acids: A randomized controlled trial. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2008;120:478–485.
37. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, Norris S, Falck-Ytter Y, Glasziou P, DeBeer H, Jaeschke R, Rind D, Meerpohl J, Dahm P, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
38. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;18;343:d5928.
39. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;21;358:j4008.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Projeção da População Brasileira por Idade e Sexo: 2010-2060.*
41. Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio F de A, et al. Factors associated with quality of life in patients in renal replacement therapy in Brazil. *Cien Saude Colet.* 2013 Jul;18(7):1903–10.
42. Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med.* 2012;9(9):e1001307–e1001307.
43. Ministério da Saúde. *Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet].* 2014. 74 p. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>

44. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Rotter RC, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al. for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1436-1446.
45. Brunori, G. et al. Efficacy and Safety of a Very-Low-Protein Diet When Postponing Dialysis in the Elderly: A Prospective Randomized Multicenter Controlled Study. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:569-580.
46. Jiang, Z., Tang, Y., Yang, L., Mi, X., & Qin, W. (2018). Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 50(4), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1713-9>
47. Jiang, N., Qian, J., Sun, W., Lin, A., Cao, L., Wang, Q., Ni, Z., Wan, Y., Linholm, B., Axelsson, J., & Yao, Q. (2009). Better preservation of residual renal function in peritoneal dialysis patients treated with a low-protein diet supplemented with keto acids: a prospective, randomized trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 24(8), 2551–2558. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp085>
48. Hahn, D., Hodson, E. M., & Fouque, D. (2018). Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), CD001892. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub4>

16.ANEXOS

Anexo 1: Estratégia realizada pelo demandante

LILACS:	"Aminoácidos + análogos" AND (db:("LILACS"))
SCOPUS:	<p>#1 TITLE-ABS("Aminoácidos + análogos" OR "ketodiet*" OR "ketoanalog*" OR "keto acid*" OR "keto acids/amino acid*" OR "keto/amino acid*" OR "keto/amino" OR "keto analog*" OR "keto analog*" OR "keto acid-amino acid" OR "ketoacid*" OR "ketodiet" OR "amino/ketoacid*")</p> <p>#2 TITLE-ABS("Chronic Kidney failure" OR "Chronic Kidney end stage" OR "Chronic Kidney end-stage" OR "Chronic renal failure" OR "Chronic renal end-stage" OR "Chronic renal end-stage") OR TITLE ABS("Chronic Kidney diseases*" OR "Chronic renal diseases*" OR "chronic renal insufficiency" OR "advanced renal disease")</p> <p>#3 INDEX(medline)</p> <p>#4 (#1 AND #2) AND NOT #3</p>
PUBMED	<p>#1 Aminoácidos + análogos [Supplementary Concept] OR Aminoácidos + análogos [TIAB] OR ketodiet* [TIAB] OR ketoanalog* [TIAB] OR "keto acid*" [TIAB] OR "keto acids/amino acid*" [TIAB] OR "keto/amino acid*" [TIAB] OR "keto/amino" [TIAB] OR "keto analog*" [TIAB] OR "keto-analog*" [TIAB] OR "keto acid-amino acid" [TIAB] OR "ketoacid*" [TIAB] OR "ketodiet" [TIAB] OR "amino/ketoacid*" [TIAB]</p> <p>#2 Kidney Failure, Chronic [MeSH] OR (("Chronic Kidney" [TIAB] OR "Chronic renal") AND (failure [TIAB] OR End-Stage [TIAB] OR "End Stage")) OR "Chronic Kidney diseases*" [TIAB] OR "Chronic renal diseases*" [TIAB] OR "chronic renal insufficiency" [TIAB] OR "advanced renal disease" [TIAB]</p> <p>#3 #1 AND #2</p>
COCHRANE LIBRARY	<p>#1 "Aminoácidos + análogos":ti,ab OR "ketodiet*":ti,ab OR "ketoanalog*":ti,ab OR "keto acid*":ti,ab OR "keto analog*":ti,ab OR "keto-analog*":ti,ab OR "keto acid-amino acid":ti,ab OR "ketoacid*":ti,ab OR "ketodiet"</p> <p>#2 "Chronic Kidney failure":ti,ab OR "Chronic Kidney end-stage":ti,ab OR "Chronic Kidney end-stage":ti,ab OR "Chronic renal failure":ti,ab OR "Chronic renal end-stage":ti,ab OR "Chronic renal end-stage":ti,ab OR "Chronic Kidney diseases*":ti,ab OR "Chronic renal diseases*":ti,ab OR "chronic renal insufficiency":ti,ab OR "advanced renal disease":ti,ab</p> <p>#3 "Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt #4 (Pubmed):an</p> <p>#5 (#1 AND #2) NOT (#3 OR #4)</p>

Anexo 2: Estratégia realizada pelo NATS

BVS	("very low protein diets") AND ("chronic renal failure" OR "chronic renal disease")
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ({very low protein diets} OR ketodiet OR {protein restricted diet} OR {Protein Restricted Diets} OR {low protein diets} OR {protein free diet} OR {protein free diets} OR {low protein diet}) AND TITLE-ABS-KEY ({kidney failure, chronic} OR {end stage kidney disease} OR {end stage kidney disease} OR {chronic kidney failure} OR {end stage renal disease} OR {end stage renal failure} OR {chronic renal failure} OR {chronic renal disease} OR esrd) AND TITLE-ABS-KEY ({amino acids} OR {keto acids} OR oxoacids OR {oxo acids} OR ketoanalogs OR ketoanalogue OR ketoanalogs))
PUBMED	Search: #1 AND #2 AND #3 #3 Search: (((((((("very low protein diets"[All Fields]) OR ("ketodiet"[All Fields])) OR ("protein restricted diet"[All Fields])) OR (Protein Restricted Diets)) OR ("low protein diets"[All Fields])) OR ("protein free diet"[All Fields])) OR ("protein free diets"[All Fields])) OR ("low protein diet"[All Fields])) #2 Search: (((((((("kidney failure, chronic"[MeSH Terms]) OR ("end stage kidney disease"[Title/Abstract])) OR ("end stage kidney disease"[Title/Abstract])) OR ("chronic kidney failure"[Title/Abstract])) OR ("end stage renal disease"[Title/Abstract])) OR ("end stage renal failure"[Title/Abstract])) OR ("chronic renal failure"[Title/Abstract])) OR ("chronic renal disease"[Title/Abstract])) OR ("esrd"[Title/Abstract])) #1 Search: (((((((("amino acids"[Title/Abstract]) OR ("keto acids"[MeSH Terms])) OR ("oxoacids"[Title/Abstract])) OR ("oxo acids"[Title/Abstract])) OR ("ketoanalogs"[Title/Abstract])) OR ("ketoanalogue"[Title/Abstract])) OR (Ketoanalogs))
COCHRANE LIBRARY	very low protein diets OR ketodiet OR protein restricted diet OR Protein Restricted Diets OR low protein diets OR protein free diet OR protein free diets OR low protein diet kidney failure chronic OR end stage kidney disease OR end stage kidney disease OR chronic kidney failure OR end stage renal disease OR end stage renal failure OR chronic renal failure OR chronic renal disease OR esrd amino acids OR keto acids OR oxoacids OR oxo acids OR ketoanalogs OR ketoanalogue

