

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LOKELMA (CICLOSSILICATO DE ZIRCÓNIO SÓDICO)

Tratamento da hipercaliemia em adultos

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho

19/12/2022

Lokelma (Ciclossilicato de zircónio sódico)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 02/12/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (Denominação comum internacional): Ciclossilicato de zircónio sódico

Nome do medicamento: Lokelma

Apresentações: 30 saquetas, Pó para suspensão oral, 5 g, registo n.º 5797212;
30 saquetas, Pó para suspensão oral, 10 g, registo n.º 5797220.

Titular da AIM: AstraZeneca AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento de doentes adultos com hipercaliemia e com doença renal crónica, estádios 3 ou 4.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Lokelma (Ciclossilicato de zircónio sódico) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público no tratamento de hipercaliemia em adultos.

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do Lokelma em relação a patirómero, mas o mesmo foi considerado equivalente a este comparador na subpopulação de doentes adultos com hipercaliemia e doença renal crónica, estádios 3 ou 4.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Apenas foi considerada equivalência na subpopulação de doentes adultos com hipercaliemia e doença renal crónica, estádios 3 ou 4.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Lokelma (Ciclossilicato de zircónio sódico) é inferior ao custo da terapêutica com Veltassa (patirómero).

1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

A doença renal crónica (DRC) é comum na prática clínica. A hipercaliemia é mais comum nos estádios mais avançados de doença renal crónica, nomeadamente os estádios 3-5. Será possível fazer uma estimativa do número de doentes prevalentes com DRC estádios 3 a 5, a partir do estudo PREVADIAB (5.3 % da população) em Portugal.

A doença renal crónica é mais prevalente nos grupos etários mais avançados e a situação clínica em consideração, hipercaliemia, terá impacto sobretudo em termos individuais com o risco aumentado de arritmias e de morte súbita.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O ciclossilicato de zircónio sódico (CZs) é um pó inorgânico não polimérico, não absorvido, com uma estrutura uniforme de microporos que captura o potássio preferencialmente por troca de catiões de hidrogénio e sódio. O ciclossilicato de zircónio sódico é altamente seletivo para os iões de potássio, mesmo na presença de outros catiões, tais como cálcio e magnésio, *in vitro*. O ciclossilicato de zircónio sódico captura o potássio ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI) e reduz a concentração de potássio livre no lúmen GI, diminuindo, desta forma, os níveis de potássio sérico e aumentando a excreção fecal de potássio para resolver a hipercaliemia.

As opções terapêuticas atuais são resinas permutadoras de catiões, como o polistireno sulfonato de sódio (Resonium®) ou polistireno sulfonato de cálcio (Resical®), e o patirómero numa população mais específica.

Adequação das apresentações à posologia

Não aplicável.

Horizonte temporal

O período mínimo, para avaliação das consequências passíveis de avaliação (benefícios e riscos), não deverá ser inferior a 52 semanas.

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

Não existem dados sobre a prevalência de hipercalemia na população portuguesa. Dados dos EUA, relativos a 2.270.635 doentes e ao período de 2010 a 2014, estimaram a prevalência anual de hipercalemia (definida como um potássio sérico superior a 5,0 mEq/l em pelo menos duas medições) em 1,55%. A prevalência foi mais elevada nos doentes com insuficiência cardíaca ou doença renal crónica (6,4%) [Betts KA *et al.* Curr Med Res Opin 2018 Jun; 34(6):971-978].

Se estes dados forem aplicáveis à população portuguesa, e estimando-se que a população portuguesa adulta é de cerca de 8.500.000 pessoas, a prevalência de hipercalemia em Portugal será de cerca de 13.000 doentes.

Contudo, a estimativa de interesse não é a prevalência de hipercalemia, mas a prevalência de hipercalemia com necessidade de tratamento para reduzir o potássio. É expectável que esse número seja muito inferior, mas não existem dados que permitam fazer essa estimativa.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional de ciclossilicato de zircónio sódico na indicação '*para o tratamento da hipercalemia em adultos*'.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados para avaliação de ciclossilicato de zircónio sódico.

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com hipercalemia sem doença renal crónica estágio 3 ou 4	Ciclossilicato de zircónio sódico	Resinas permutadoras de catiões
Doentes adultos com hipercalemia com doença renal crónica estágio 3 ou 4	Ciclossilicato de zircónio sódico	Resinas permutadoras de catiões Patirómero

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Foram classificadas estas *medidas de resultado* por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Mortalidade Global	9	Crítica
Mortalidade Cardiovascular	9	Crítica
Morte Súbita	9	Crítica
Qualidade de Vida	9	Crítica
Necessidade de diálise por hipercalemia	7	Crítica
Proporção de doentes com caliemia < 5,5 mEq/L	5	Importante
Taxa de eventos adversos	5	Importante
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Arritmias cardíacas ventriculares	8	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura³ que mostrou a inexistência de comparações diretas entre ciclossilicato de zircônio sódico e polistireno sulfonato de sódio/polistireno sulfonato de cálcio, ou entre ciclossilicato de zircônio sódico e patirómero, assim como a impossibilidade de comparar polistireno sulfonato de sódio/polistireno sulfonato de cálcio com polistireno sulfonato de sódio/polistireno sulfonato de cálcio na subpopulação 1.

Submeteu também uma comparação indireta ancorada (MAIC)⁴ entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero na subpopulação 2, que incluiu dois estudos (ZS-0047 e OPAL-HK10). Esta comparação foi considerada relevante para a presente avaliação.

Revisão sistemática da literatura

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura³, em 27 de abril de 2016 e atualizada em 10 de novembro de 2020², para identificar estudos aleatorizados que incluíssem tratamento farmacológico para prevenção e tratamento da hipercaliemia, e avaliar a exequibilidade de efetuar uma meta-análise em rede para comparar o tratamento com ciclossilicato de zircónio sódico com outros permutadores de catiões com ligação ao potássio administrados por via oral.

A primeira revisão sistemática³ pesquisou as seguintes bases de dados: Medline, Medline in-process, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL e DARE. Foram também pesquisados os *Conference Proceedings*, de oito sociedades médicas (literatura cinzenta): *American College of Cardiology*, *American Society of Nephrology*, *British Renal Society*, *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*, *European Society of Cardiology*, *National Kidney Foundation Spring Clinical Meetings*, *Society for Academic Emergency Medicine Annual Meetings* e *World Congress of Cardiology and Cardiovascular Health*. A segunda revisão sistemática pesquisou as seguintes bases de dados: Pubmed, Medline, Embase (via Ovid) e CENTRAL.

A primeira revisão sistemática da literatura³ identificou 988 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 8 estudos aleatorizados: um estudo de polistireno sulfonato de sódio (SKIP), um estudo de polistireno sulfonato de cálcio/sódio (estudo de Nasir *et al*), três estudos de patirómero (AMETHYST-DN, OPAL-HK, PEARL-HF) e três estudos de ciclossilicato de zircónio sódico (ZS-002, ZS-003 e ZS-004).

A segunda revisão sistemática da literatura² identificou 896 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos seis estudos aleatorizados: dois estudos de ciclossilicato de zircónio sódico (DIALIZE e ENERGIZE), três estudos de patirómero (TOURMALINE, REDUCE, AMBER) e um estudo de polistireno sulfonato de cálcio (estudo de Wang e colaboradores).

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre o ciclossilicato de zircónio sódico e polistireno sulfonato de sódio ou polistireno sulfonato de cálcio, nem entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero.

Em relação à primeira revisão sistemática³, o estudo de Nasdir e colaboradores comparava polistireno sulfonato de sódio com polistireno sulfonato de cálcio pelo que não permitia uma comparação indireta entre ciclossilicato de zircónio sódico e polistireno sulfonato de sódio ou polistireno sulfonato de cálcio. Assim, a evidência identificada incluía um estudo, que incluiu 33 doentes, comparando polistireno sulfonato de sódio com placebo (SKIP) e três estudos, que incluíram 1.102 doentes, comparando ciclossilicato de zircónio sódico com placebo, que permitiriam uma comparação indireta entre ciclossilicato de zircónio sódico e polistireno sulfonato de sódio. Contudo, o TAIM argumenta que as medidas de resultado nos estudos de ciclossilicato de zircónio sódico e no estudo comparador foram avaliadas em diferentes pontos temporais, e que uma comparação com o estudo SKIP, que apenas incluiu 16 doentes tratados com polistireno sulfonato de sódio, não seria informativo, por essa comparação não fornecer resultados credíveis. Concordou-se que, como resultado de as medidas de resultado nos estudos de ciclossilicato de zircónio sódico e no estudo comparador terem sido avaliadas em diferentes pontos temporais, e de o estudo SKIP apenas ter incluído 16 doentes tratados com polistireno sulfonato de sódio, essa comparação não iria fornecer resultados credíveis.

Em relação à segunda revisão sistemática², apenas foi identificado o estudo de Wang e colaboradores (para além do estudo SKIP), mas este estudo não incluía a população de interesse (incluía uma população em hemodiálise crónica), pelo que foi considerado que não se alteraram as conclusões anteriores de que a comparação entre ciclossilicato de zircónio sódico e polistireno sulfonato de sódio não seria informativa, por essa comparação não fornecer resultados credíveis. De salientar, que o estudo ENERGIZE avaliou o controlo da hipercaliemia com ciclossilicato de zircónio sódico num contexto de correção aguda, não sendo relevante para a presente avaliação.

De salientar ainda que os diferentes estudos de ciclossilicato de zircónio sódico incluíram diferentes populações: o estudo ZS-002⁵ incluiu doentes com doença renal crónica em estágio 3, os doentes do estudo ZS-003⁶ e ZS-004⁷ para serem incluídos não necessitavam de ter um eGFR específico, o estudo DIALIZE⁸ incluiu doentes em hemodiálise e o estudo SKIP⁹ inclui doentes com doença renal crónica em todos os estádios. Este facto pode influenciar a resposta ao tratamento.

Assim, não foi possível avaliar como é que o ciclossilicato de zircónio sódico se compara com polistireno sulfonato de sódio ou com polistireno sulfonato de cálcio.

Foi, no entanto, possível comparar ciclossilicato de zircónio sódico com patirómero (subpopulação 2) de forma indireta, utilizando os estudos ZS-004 (HARMONIZE)⁷, ZS-005 e OPAL-HK¹⁰.

Descrevem-se a seguir, de forma resumida, as características dos estudos identificados.

Características dos estudos identificados

Descrevem-se de seguida, de forma resumida, as características dos nove estudos identificados que potencialmente poderiam suportar as comparações de interesse. Apenas os estudos ZS-004 e OPAL-HK foram considerados relevantes para a presente avaliação.

O **estudo ZS-002**⁵ foi um estudo aleatorizado, de fase 2, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 90 doentes com hipercalemia (potássio entre 5,0 e 6,0 mEq/L) e doença renal crónica em estágio 3, que foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem, três vezes por dia, ciclossilicato de zircónio sódico 0,3 g (n= 12), ciclossilicato de zircónio sódico 3 g (n= 24), ciclossilicato de zircónio sódico 10 g (n= 24), ou placebo (n=30), e avaliou a redução do potássio sérico às 48 horas (que podia ser prolongado por até mais 48 horas nos doentes que que o potássio sérico não normalizou para 3,5 a 4,9 mEq/L). Nenhum dos doentes que recebeu a dose de 10 g três vezes por dia necessitou de receber ciclossilicato de zircónio sódico para além das 48 horas. Necessitaram de receber ciclossilicato de zircónio sódico no dia 3, 30% dos doentes no grupo placebo, 16,7% dos doentes no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 0,3 g e 12,5% dos doentes no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 3,0 g. Necessitaram de receber ciclossilicato de zircónio sódico no dia 4 10% dos doentes no grupo placebo e 8,3% dos doentes no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 0,3 g. A dose aprovada de ciclossilicato de zircónio sódico é de 10 g três vezes por dia. Na linha basal, o potássio sérico era de $5,05 \pm 0,36$ no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g, e de $5,13 \pm 0,36$ no grupo placebo. A avaliação às 48 horas mostrou uma redução de $-0,25 \pm 0,46$ no grupo placebo, e de $1,05 \pm 0,47$ no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g ($p < 0,001$). Uma hora após a primeira dose, já se observava uma diferença estatisticamente significativa entre ciclossilicato de zircónio sódico 10 g e placebo ($p = 0,04$). Em termos de segurança, não se observaram mortes ou eventos adversos graves durante o período do estudo. A maior parte dos eventos adversos foram distúrbios gastrointestinais que se resolveram nos sete dias seguintes à interrupção do tratamento. Este estudo não é relevante para a presente avaliação uma vez que apenas avaliou o efeito do tratamento às 48 horas.

O estudo ZS-003⁶ foi um estudo aleatorizado, de fase 3, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 754 doentes adultos com hipercaliemia (potássio entre 5,0 e 6,5 mEq/L), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1:1, para receberem, três vezes por dia, ciclossilicato de zircónio sódico 1,25 g (n= 154), ciclossilicato de zircónio sódico 2,5 g (n= 141), ciclossilicato de zircónio sódico 5 g (n= 158), ciclossilicato de zircónio sódico 10 g (n= 143) ou placebo (n=158), e avaliou a redução do potássio sérico às 48 horas. Os doentes com potássio sérico normal às 48 horas (3,5-4,9 mEq/l) foram aleatorizados para receberem ciclossilicato de zircónio sódico na mesma dose uma vez por dia entre o dia 3 e o dia 14 (fase de manutenção). Para serem incluídos, os doentes não necessitavam de ter um eGFR específico, e não eram excluídos caso iniciassem um inibidor do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Na linha basal, o potássio sérico era de $5,05 \pm 0,36$ no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g, e de $5,13 \pm 0,36$ no grupo placebo. A avaliação às 48 horas mostrou uma redução de $-0,25 \pm 0,46$ no grupo placebo, e de $1,05 \pm 0,47$ no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g ($p < 0,001$). Uma hora após a primeira dose, já se observava uma diferença estatisticamente significativa entre ciclossilicato de zircónio sódico 10 g e placebo ($p = 0,04$). Em termos de segurança, não se observaram mortes ou eventos adversos graves durante o período do estudo. A maior parte dos eventos adversos foram distúrbios gastrintestinais que resolveram nos sete dias seguintes à interrupção do tratamento. Dos 754 doentes inicialmente aleatorizados, 543 doentes (72,1%) continuaram para a fase de manutenção e, destes, mais de 90% terminaram a fase de manutenção. Às 48 horas, observou-se uma redução por hora na taxa de variação exponencial média de 0,30% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 gr e de 0,09% no grupo placebo ($p < 0,001$). Às 48 horas, a redução absoluta de potássio sérico foi de 0,73 mEq/l (IC95% -0,82 a -0,65) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 gr, e de 0,25 mEq/l (IC95% -0,32 a -0,19) no grupo placebo. A variação absoluta média de potássio sérico, observada uma hora após a primeira dose, foi de -0,11 mEq/l (IC95% -0,17 a -0,05) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g, e de +0,01 mEq/l (IC95% -0,05 a 0,07) no grupo placebo (p nominal 0,009). No final da fase de manutenção, a taxa de variação exponencial média foi de +0,14% por hora no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g, e de 1,04% por hora no grupo placebo (p nominal $< 0,001$). Quando a dose de 10 g foi descontinuada após o dia 15, a hipercaliemia voltou a observar-se no prazo de uma semana. Na fase inicial, observaram-se eventos adversos em 12,9% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico e em 10,8% no grupo placebo. Durante a fase de manutenção, foram observados eventos adversos em 25,1% dos doentes no grupo ciclossilicato de zircónio sódico, e em 24,5% no grupo placebo. O evento adverso mais frequente nos dois grupos de tratamento foi diarreia. Este estudo só é relevante para avaliar o efeito de tratamento na subpopulação 1.

O **estudo ZS-004**⁷ foi um estudo de fase 3, que incluiu 258 doentes com hipercalemia (potássio sérico de pelo menos 5,1 em duas medições consecutivas com 60 minutos de intervalo), em que todos os doentes receberam inicialmente ciclossilicato de zircónio sódico 10 g três vezes por dia nas primeiras 48 horas, em regime aberto. Os doentes que atingiram normocaliemia, definida como um potássio sérico entre 3,5-5,0 (n= 237; 91,9%), foram depois aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem, uma vez por dia, ciclossilicato de zircónio sódico 5 g (n= 45), ciclossilicato de zircónio sódico 10 g (n= 51), ciclossilicato de zircónio sódico 15 g (n= 56), ou placebo (n=85), e foi avaliada a diferença no nível de potássio sérico entre os grupos ciclossilicato de zircónio sódico e o grupo placebo, entre os dias 8 e 29. Do total, 58,8% dos doentes no grupo placebo e 70,6% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g tinham doença renal crónica, 30,6% no grupo placebo e 35,3% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g tinham insuficiência cardíaca, e 63,% no grupo placebo e 74,5% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g apresentavam *Diabetes mellitus*. Na linha basal da fase aleatorizada, o potássio sérico era de 4,4±0,4 no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g e de 4,6±0,4 no grupo placebo. A variação no potássio sérico entre a linha basal (dia 1 do regime aberto) e o dia 29 foi de -0,4 mEq/L (IC95% -0,6 a -0,3) no grupo placebo e de -1,1 (IC95% -1,3 a -0,9) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g (p<0,001). Na fase aleatorizada, foram observados eventos adversos em 27 doentes (31,8%) no grupo placebo e em 15 doentes (29,4%) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g. Foram observados eventos adversos graves em zero doentes no grupo placebo e em dois doentes (3,9%) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g. No final do estudo ZS-004, 123 doentes entraram num estudo de extensão (estudo ZS-004E) tendo sido seguidos até um ano, dos quais 48 doentes receberam placebo, e 21 doentes receberam ciclossilicato de zircónio sódico 10 g. Entre os dias 8 e 337, 88,3% dos doentes (IC95% 81,2 a 93,5) mantiveram um potássio sérico médio igual ou inferior a 5,1 mEq/L, cuja diferença em relação à hipótese nula (50%) é estatisticamente significativa. Este estudo é relevante para avaliar o efeito do tratamento na subpopulação 2.

O **estudo ZS-005** foi um estudo de braço único, que avaliou o efeito de ciclossilicato de zircónio sódico a longo prazo (até 12 meses), em 751 indivíduos com hipercalemia (média do valor inicial de 5,59 mmol/l; intervalo de 4,3-7,6 mmol/l). Durante a fase de correção, administraram-se 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico três vezes por dia entre 24 horas e 72 horas. Os indivíduos que alcançaram a normocaliemia (3,5-5,0 mmol/l, inclusive) dentro das 72 horas entraram na fase de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na fase de manutenção receberam ciclossilicato de zircónio sódico numa dose inicial de 5 g uma vez por dia, que podia ser aumentada de 5 g em 5 g uma vez por dia (até um

máximo de 15 g uma vez por dia) ou ser reduzida (até um mínimo de 5 g uma vez cada dois dias) com base no regime de ajuste de dose. Uma vez que o estudo ZS-005 não incluía um braço placebo (era um estudo de braço único), a sua inclusão numa comparação indireta ancorada tinha como pressuposto que o braço placebo do estudo ZS-004 era um braço controlo aceitável para o estudo ZS-005. Este pressuposto não foi demonstrado. Contudo, como o TAIM apenas incluiu o estudo ZS-005 em análises de sensibilidade (não incluiu na análise caso base), esta questão não é problemática.

O **estudo DIALIZE⁸** foi um estudo de fase 3b, que incluiu 196 doentes adultos, em hemodiálise há pelo menos três meses, e que apresentavam hipercaliemia persistente, definida como um potássio sérico pré-diálise superior a 5,4 mEq/l após o intervalo dialítico longo no dia -7, e um potássio pré-diálise superior a 5,0 mEq/l após pelo menos um intervalo dialítico curto nos dias -5 e -3. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem, durante 8 semanas (4 semanas de titulação de dose e 4 semanas de manutenção), ciclossilicato de zircónio sódico 5 g uma vez por dia (n= 97) ou placebo (n= 99), nos dias de não diálise, e avaliou a proporção de doentes classificados como respondedores, definidos como os doentes que durante as 4 semanas do período de avaliação, mantiveram o potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mEq/l durante três ou mais de quatro tratamentos de hemodiálise realizados após o período longo. A percentagem de respondedores foi de 41,2% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico e de 1,0% no grupo placebo (p<0,001). Apresentaram eventos adversos 41,7% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico e 46,5% no grupo placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram distúrbios gastrintestinais. Ocorreram eventos adversos graves em 7,3% dos doentes no grupo ciclossilicato de zircónio sódico e em 8,1% no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 4,2% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico e 2,0% no grupo placebo. Este estudo não foi considerado relevante para a presente avaliação por a população não coincidir com a população de interesse.

O **estudo SKIP⁹** foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 7 dias, que incluiu 33 doentes adultos, com doença renal crónica e hipercaliemia ligeira (potássio entre 5,0 e 5,9 mEq/l), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem polistireno sulfonato de sódio oral 30 g uma vez por dia (n= 16) ou placebo (n= 17), e avaliou a variação do potássio sérico entre a linha basal e o fim de estudo. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa na variação de potássio, favorecendo o polistireno sulfonato de sódio (diferença entre grupos: -1,04 mEq/L; IC95% -1,37 a -0,71). Uma maior proporção de doentes no grupo polistireno sulfonato de sódio

normalizou os níveis de potássio sérico (73% vs. 38%), mas a diferença não atingiu o significado estatístico ($p=0,07$).

O estudo **OPAL-HK¹⁰** foi um estudo de fase 3, que incluiu 2 fases: uma fase inicial com duração de 4 semanas, em ocultação única, em que todos os doentes ($n=237$) estavam medicados com patirómero. Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar valores de potássio sérico entre 5,1 e 6,4 mmol por litro e doença renal crónica estádios 3 ou 4. Nesta primeira fase os doentes foram alocados a duas doses de patirómero em função do valor de potássio sérico: potássio de 5,1 a 5,4 mEq/l recebiam 4,2 g de patirómero duas vezes por dia, e potássio de 5,5 a 6,4 mEq/l patirómero 8,4 g duas vezes por dia. Durante esta fase a dose de patirómero podia ser ajustada para manter os níveis de potássio dentro do alvo (parte A). Os doentes eram depois elegíveis para uma fase aleatorizada, se apresentavam no início da primeira fase um potássio igual ou superior a 5,5 mEq/l e se o seu potássio no final da primeira fase estava entre 3,8 e 5,0 mEq/l. Os doentes elegíveis eram então aleatorizados para continuarem a dose anterior de patirómero ($n=55$) ou para mudarem para placebo ($n=52$). Esta fase durou 8 semanas, sendo a medida de resultado primária a variação do potássio sérico entre o basal e a semana 4 (parte B). Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 18 e 80 anos, ter doença renal crónica estádios 3 ou 4, apresentarem valores de potássio sérico entre 5,1 e 6,4 mmol por litro em duas determinações e estarem a receber uma dose estável de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona há pelo menos 28 dias. As doses dos anti-hipertensores, diuréticos tiazídicos ou de ansa e beta-bloqueantes tinham de estar estáveis há pelo menos 28 dias. A medida de eficácia primária para a fase de tratamento inicial (fase A) foi a variação média no nível de potássio sérico entre o basal e a semana 4. A medida de eficácia secundária para a fase de tratamento inicial foi a proporção de doentes que apresentavam um potássio sérico entre 3,8 a 5,0 mmol/l na semana 4. A medida de eficácia primária para a fase aleatorizada (fase B) foi a diferença entre o grupo patirómero e o grupo placebo, na variação mediana no nível de potássio sérico entre o início da fase B e a semana 4 desta fase, ou a visita mais precoce em que o doente apresentou um potássio sérico inferior a 3,8 mmol/l ou superior a 5,5 mmol/l, medido no laboratório local. A medida de eficácia secundária para a fase randomizada (fase B) foi a proporção de doentes com recorrência de hipercalemia, definida como um potássio sérico igual ou superior a 5,1 mmol/l, ou igual ou superior a 5,5 mmol/l. Na fase aleatorizada, foram incluídos 107 doentes, dos quais 52 doentes foram alocados ao grupo placebo, e 55 doentes foram alocados ao grupo patirómero. Do total, 30/52 doentes no grupo placebo (57,7%), e 45/55 doentes (81,8%) no grupo patirómero permaneceram no estudo até à semana 8. A principal causa de descontinuação de tratamento no grupo

placebo foi a presença de hipercaliemia (N= 16). No início da fase aleatorizada (fase B), que incluiu os doentes em que os níveis de potássio sérico estavam controlados (potássio entre 3,8 e 5,0 mmol por litro) e que apresentavam no início da primeira fase um potássio igual ou superior a 5,5 mEq/l, o nível médio de potássio sérico era de 4,49 mmol por litro no grupo placebo, e 4,49 mmol por litro no grupo patirómero. A variação mediana do nível de potássio, entre o início e a semana 4 da fase randomizada, foi de +0,72 mmol por litro no grupo placebo, e de 0 mmol por litro no grupo patirómero, com uma diferença entre grupos de 0,72 mmol por litro (IC95% 0,46 a 0,99; $p < 0,001$). Um total de 60% dos doentes (IC95% 47 a 74) no grupo placebo, e 15% (IC95% 6 a 24) no grupo patirómero, apresentaram pelo menos um valor de potássio de 5,5 mmol por litro até à semana 8 desta fase (fase B) [diferença entre grupos $p < 0,001$]. Este estudo foi considerado relevante para avaliar o efeito do tratamento na subpopulação 2.

O estudo **AMETHYST-DN**¹¹ foi um estudo de fase 2, randomizado, aberto, *dose-finding*, que incluiu 306 doentes, que comparou 3 doses diferentes de patirómero (8,4 g/ vs. 16,8 g/dia vs. 25,2 g/dia) em dois estratos de caliemia (5,1 a 5,5 mEq/l vs. 5,6 a 5,9 mEq/l) e avaliou a variação do potássio sérico entre o basal e a semana 4. Para serem incluídos, os doentes tinham de ter entre 30 e 80 anos, apresentarem potássio sérico entre 4,3 e 5,0 mEq/l, terem diabetes de tipo 2 e doença renal crónica estádios 3 ou 4, estando na fase pós randomização medicados com espironolactona e um IECA ou ARA. Como resultado de ser um estudo de *dose-finding*, a dose de patirómero que a maioria dos doentes recebeu não é a dose aprovada. Adicionalmente, as características basais dos doentes mostram que, por engano, 9,8% dos doentes incluídos tinham doença renal crónica em estádios 1 ou 2, não coincidindo assim com a população de interesse (doença renal crónica em estádios 3 a 4). Assim, foi considerado que este estudo não era relevante para a presente avaliação.

O estudo **PEARL-HF**¹² foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 104 doentes com insuficiência cardíaca e doença renal crónica estádios 3 a 5, que foram aleatorizados para receber patirómero na dose de 30 gramas por dia (n= 55) ou placebo (n=49), e avaliou a variação do potássio sérico entre o basal e o dia 28. Neste estudo os doentes foram medicados com uma dose não aprovada de patirómero (30 g/dia em vez de 8,4 g/dia) e a população incluída não coincide com a indicação aprovada uma vez que os doentes não apresentavam hipercaliemia e podiam não ter apresentado hipercaliemia no passado no caso de insuficiência cardíaca a fazer terapêutica padrão. Por estes motivos, considerou-se que este estudo não era relevante para a presente avaliação.

O estudo de **Wang e colaboradores**¹³ foi um estudo aleatorizado, de *crossover* (com um período de *washout* de uma semana), que incluiu 58 doentes adultos em hemodiálise de manutenção e que apresentavam hipercaliemia persistente, definida como um potássio sérico pré-diálise superior a 5,4 mEq/l. Os doentes foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem polistireno sulfonato de cálcio 5 gr três vezes por dia ou placebo, e avaliou a variação dos níveis de potássio sérico. Este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação uma vez que a população incluída não coincidia com a população de interesse.

Comparação indireta (MAIC) entre ciclossilicato de zircónio sódico e polistireno sulfonato de cálcio ou sódio

Doentes com hipercaliemia sem doença renal crónica estágio 3 ou 4 (subpopulação 1)

A evidência identificada pela revisão sistemática da literatura não permitiu efetuar esta comparação.

Comparação indireta (MAIC) entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero

Doentes com hipercaliemia com doença renal crónica estágio 3 ou 4 (subpopulação 2)

O tratamento com ciclossilicato de zircónio sódico foi comparado com patirómero em doentes com hipercaliemia com doença renal crónica em estádios 3 ou 4. Esta comparação incluiu três estudos: dois estudos de ciclossilicato de zircónio sódico (ZS-004 e ZS-005) e um estudo de patirómero (OPAL-HK). Na análise caso-base, apenas foram incluídos os doentes do estudo ZS-004. Numa análise de sensibilidade os estudos ZS-004 e ZS-005 foram agrupados.

Desenho do estudo: O estudo **ZS-004** foi um estudo de fase 3, que incluiu 258 doentes, com hipercaliemia (potássio sérico de pelo menos 5,1 em duas medições consecutivas com 60 minutos de intervalo), em que todos os doentes receberam inicialmente ciclossilicato de zircónio sódico 10 g três vezes por dia nas primeiras 48 horas, em regime aberto. Os doentes que atingiram normocaliemia, definida como um potássio sérico entre 3,5-5,0 (n= 237; 91,9%), foram depois aleatorizados, numa relação de 1:1:1:1, para receberem, uma vez por dia, ciclossilicato de zircónio sódico 5 g (n= 45), ciclossilicato de zircónio sódico 10 g (n= 51), ciclossilicato de zircónio sódico 15 g (n= 56), ou placebo (n=85), e avaliou a diferença no nível de potássio sérico entre os grupos ciclossilicato de zircónio sódico e o grupo placebo, entre os dias 8 e 29. Do total, 58,8% dos doentes no grupo placebo e 70,6% no grupo

ciclossilicato de zircónio sódico 10 g tinham doença renal crónica. O **estudo ZS-005** foi um estudo de braço único, que avaliou o efeito de ciclossilicato de zircónio sódico a longo prazo (até 12 meses), em 751 indivíduos com hipercaliemia (média do valor inicial de 5,59 mmol/l; intervalo de 4,3-7,6 mmol/l). Durante a fase de correção, administraram-se 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico três vezes por dia entre 24 horas e 72 horas. Os indivíduos que alcançaram a normocaliemia (3,5-5,0 mmol/l, inclusive) dentro das 72 horas, entraram na fase de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na fase de manutenção receberam ciclossilicato de zircónio sódico numa dose inicial de 5 g uma vez por dia, que podia ser aumentada de 5 g em 5 g uma vez por dia (até um máximo de 15 g uma vez por dia) ou ser reduzida (até um mínimo de 5 g uma vez cada dois dias) com base no regime de ajuste de dose. O **estudo OPAL-HK** foi um estudo de fase 3, que incluiu 2 fases: uma fase inicial com duração de 4 semanas, em ocultação única, em que todos os doentes (n= 237) estavam medicados com patirómero. Para serem elegíveis os doentes tinham de apresentar valores de potássio sérico entre 5,1 e 6,4 mmol por litro, e doença renal crónica estádios 3 ou 4. Nesta primeira fase os doentes foram alocados a duas doses de patirómero em função do valor de potássio sérico: potássio de 5,1 a 5,4 mEq/l recebiam 4,2 g de patirómero duas vezes por dia, e potássio de 5,5 a 6,4 mEq/l patirómero 8,4 g duas vezes por dia. Durante esta fase a dose de patirómero podia ser ajustada para manter os níveis de potássio dentro do alvo (parte A). Os doentes eram depois elegíveis para uma fase aleatorizada, se apresentavam no início da primeira fase um potássio igual ou superior a 5,5 mEq/l, e se o seu potássio no final da primeira fase estava entre 3,8 e 5,0 mEq/l. Os doentes elegíveis eram então aleatorizados para continuarem a dose anterior de patirómero (n=55) ou para mudarem para placebo (n=52). Esta fase durou 8 semanas, sendo a medida de resultado primária a variação do potássio sérico entre o basal e a semana 4 (parte B).

As características dos estudos incluídos nas comparações indiretas são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

	ZS-004	ZS-005	OPAL-HK
N (fase aguda)	251	751	243
N (fase de manutenção)	181	746	107
Desenho do estudo	Estudo de fase 3, dupla ocultação, controlado por placebo	Estudo de braço único	Estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo
Centros	Multicêntrico / EUA	Multicêntrico	Multicêntrico
Estado	Concluído	Concluído	Concluído

Duração da fase aguda	2 dias	3 dias	28 dias
Duração da fase de manutenção	28 dias	265 dias	56 dias
População	Doentes com hipercaliemia. Do total, 58,8% dos doentes no grupo placebo e 70,6% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico tinham doença renal crónica.	Doentes com hipercaliemia. Do total, 65% apresentavam doença renal crónica	Doente com hipercaliemia e doença renal crónica em estádios 3 ou 4
Intervenção	Ciclossilicato de zircónio sódico	Ciclossilicato de zircónio sódico	Patirómero
Dose de correção	10 g TID	10 g TID	4,2 g ou 8,4 g BID
Dose de manutenção	5 g QD ou 10 g QD ou 15 g QD	5 g QD, titulada	Continuaram dose anterior, dose média 21,1 g/dia
Comparador	Placebo	Braço único	Placebo
Objetivo primário	Eficácia e segurança	Segurança	Eficácia e segurança
Medidas de eficácia primárias	Variação do potássio sérico	Variação do potássio sérico	Variação do potássio sérico

Critérios de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação diferenciam-se em aspetos importantes. O estudo ZS-004 incluiu doentes com hipercaliemia, dos quais 58,8% dos doentes no grupo placebo e 70,6% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico tinham doença renal crónica. O estudo Zs-005 incluiu doentes com hipercaliemia, dos quais 65% apresentavam doença renal crónica. O estudo OPAL-HK incluiu doentes com hipercaliemia e doença renal crónica em estádios 3 ou 4.

Características basais: observaram-se algumas diferenças entre estudos em relação à proporção de doentes com doença renal crónica (ZS-004 63,5%; OPAL-HK 100%), insuficiência cardíaca (ZS-004 34,3%; OPAL-HK 45,8%), uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (ZS-004 70,7%; OPAL-HK 100%), e uso de diuréticos de ansa (ZS-004 27,1%; OPAL-HK 33,6%).

Estes dados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5: Características basais dos doentes antes e após ajustamento

	Antes do ajustamento		Após ajustamento	
	ZS-004	OPAL-HK	ZS-004	OPAL-HK
Intervenção	Ciclossilicato de zircónio sódico	Patirómero	Ciclossilicato de zircónio sódico	Patirómero
População, n	181	107	78,6	107
Sexo feminino, %	45,9	45,8	41,5	45,8
Idade	63,5±12,9	65,3±9,3	65,3±9,4	65,3±9,3
Potássio sérico, mEq/L	4,5±0,4	4,5±0,4	4,5±0,4	4,5±0,4
Doença renal crónica, %	63,5	100	100	100
Diabetes de tipo 2, %	65,2	62,6	62,6	62,6
Insuficiência cardíaca, %	34,3	45,8	45,8	45,8
Uso de iSRAA, %	70,7	100	100	100
Uso de diuréticos de ansa, %	27,1	33,6	28,0	33,6

Definições de medidas de resultado: Apenas foram incluídas nas comparações indiretas duas medidas de resultado: variação do potássio sérico aos 28 dias e tempo até à recorrência de hipercaliemia. Não se observaram diferenças entre estudos na definição destas medidas.

Comparações indiretas: Foi feita uma comparação indireta ancorada, utilizando o método *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC). Para efetuar as comparações (e de forma a permitir uma comparação ancorada), o TAIM agrupou os dados dos estudos ZS-004 e ZS-005. Uma vez que o estudo ZS-005 não incluía um braço placebo (era um estudo de braço único), a análise incluiu como pressuposto que o braço placebo do estudo ZS-004 era um braço controlo aceitável para o estudo ZS-005. Na análise caso-base da fase de manutenção, as doses de 5 g e 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico foram comparadas separadamente com patirómero. O TAIM procedeu a análise de sensibilidade na análise da fase de manutenção, agrupando as doses de 5 g e 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico, de forma a reproduzir um intervalo de doses tal como foi utilizado no estudo OPAL-HK. A análise foi ajustada para os modificadores de efeito de tratamento. A seleção dos modificadores de efeito foi baseada no julgamento clínico e incluiu idade, potássio sérico basal, doença renal crónica, diabetes de tipo 2, insuficiência cardíaca, e uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Utilizando análise de regressão, na fase de manutenção foram identificados os seguintes modificadores de efeito: níveis de potássio no início da fase de manutenção, doença renal crónica, diabetes de tipo 2, e uso de

inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Foram depois realizadas análises para quantificar a redução no viés que, potencialmente, pode ser obtida pelo ajustamento de cada variável. Esta quantificação foi obtida multiplicando a diferença entre estudos dessa variável, pelo coeficiente do termo de interação entre essa variável e a indicação para tratamento (necessidade de 10 g de ciclossilicato de zircônio sódico).

Eficácia: Os níveis de potássio sérico não ajustados, avaliados no dia 28, foram 4,55 (IC95% 4,36 a 4,74) no grupo ciclossilicato de zircônio sódico 10 g QD, 4,82 (IC95% 4,63 a 5,01) no grupo ciclossilicato de zircônio sódico 5 g QD, 5,06 (IC95% 4,95 a 5,17) no grupo placebo do estudo de ciclossilicato de zircônio sódico, 4,55 (IC95% 4,43 a 4,67) no grupo patirómero, e 4,95 (IC95% 4,81 a 5,09) no grupo placebo do estudo de patirómero. Após ajustamento, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se de 150 para 42,18. Os níveis de potássio sérico ajustados, avaliados no dia 28, foram 4,71 (IC95% 4,47 a 4,95) no grupo ciclossilicato de zircônio sódico 10 g QD, 5,02 (IC95% 4,72 a 5,32) no grupo ciclossilicato de zircônio sódico 5 g QD, 5,17 (IC95% 4,96 a 5,37) no grupo placebo do estudo de ciclossilicato de zircônio sódico, 4,55 (IC95% 4,43 a 4,67) no grupo patirómero, e 4,95 (IC95% 4,81 a 5,09) no grupo placebo do estudo de patirómero. A diferença média não ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 10 g QD foi de -0,11 (IC95% -0,39 a 0,17), e entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 5 g QD foi de 0,16 (IC95% -0,12 a 0,45). A diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 10 g QD foi de -0,06 (IC95% -0,41 a 0,30), e entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 5 g QD foi de 0,26 (IC95% -0,18 a 0,69). A análise incluindo o estudo ZS-005 deu resultados semelhantes. Na análise incluindo **os dados agrupados de ciclossilicato de zircônio sódico 5 g e 10 g QD**, os níveis de potássio sérico ajustados, avaliados no dia 28, foram 4,82 (IC95% 4,62 a 5,02) no grupo ciclossilicato de zircônio sódico, 5,17 (IC95% 4,96 a 5,37) no grupo placebo do estudo de ciclossilicato de zircônio sódico, 4,55 (IC95% 4,43 a 4,67) no grupo patirómero, e 4,95 (IC95% 4,81 a 5,09) no grupo placebo do estudo de patirómero. A diferença média não ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico foi de 0,03 (IC95% -0,22 a 0,28). A diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico foi de 0,05 (IC95% -0,29 a 0,39). A análise incluindo o estudo ZS-005 deu resultados semelhantes. Não se observaram diferenças com significado estatístico, entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 10 g QD (razão de riscos 1,05; IC95% 0,34 a 3,20), ou entre patirómero e ciclossilicato de zircônio sódico 5 g QD (razão de riscos 1,44; IC95% 0,54 a 3,86).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de ciclossilicato de zircônio sódico foi depois analisado para cada medida de resultado.

Não foi possível comparar ciclossilicato de zircônio sódico com polistireno sulfonato de cálcio ou sódio na subpopulação 1.

Em relação à subpopulação 2, observou-se um desvio importante em relação ao previsto na matriz de avaliação, por falta de dados na evidência identificada pela revisão sistemática da literatura. Não foi reportado o efeito do tratamento em nenhuma das medidas de resultado selecionadas, tendo apenas sido reportado o efeito do tratamento nos níveis de potássio sérico, que não mostrou diferenças entre grupos de tratamento. Assim, não foi demonstrado benefício adicional de ciclossilicato de zircônio sódico, em comparação com patirómero, em relação a nenhuma das medidas de resultado (mortalidade global, mortalidade cardiovascular, morte súbita, qualidade de vida, necessidade de diálise por hipercalemia, proporção de doentes com caliemia < 5,5 mEq/l, reações adversas, reações adversas graves, interrupção do tratamento por eventos adversos, ou arritmias cardíacas ventriculares).

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para a *medida de resultado* variação da caliemia. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional de ciclossilicato de zircónio sódico na indicação *'para o tratamento da hipercalemia em adultos'*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de ciclossilicato de zircónio sódico em duas populações: doentes adultos com hipercalemia sem doença renal crónica estágio 3 ou 4 população, em que a intervenção era ciclossilicato de zircónio sódico e o comparador era polistireno sulfonato de sódio/polistireno sulfonato de cálcio (subpopulação 1); e doentes adultos com hipercalemia com doença renal crónica estágio 3 ou 4, em que a intervenção era ciclossilicato de zircónio sódico e os comparadores eram polistireno sulfonato de sódio/polistireno sulfonato de cálcio e patirómero (subpopulação 2).

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, em 27 de abril de 2016 e atualizada em 10 de novembro de 2020, para identificar estudos aleatorizados que incluíssem tratamento farmacológico para prevenção e tratamento da hipercalemia, e avaliar a exequibilidade de efetuar uma meta-análise em rede para comparar o tratamento com ciclossilicato de zircónio sódico com outros permutadores de catiões com ligação ao potássio administrados por via oral.

No que diz respeito à subpopulação 1, a evidência identificada incluía um estudo, que incluiu 33 doentes, comparando polistireno sulfonato de sódio com placebo (SKIP) e quatro estudos, que incluíram 1.298 doentes, comparando ciclossilicato de zircónio sódico com placebo (ZS-002, ZS-003, ZS-004 e DIALIZE), que permitiriam uma comparação indireta. Contudo, as medidas de resultado nos estudos de ciclossilicato de zircónio sódico e no estudo comparador foram avaliadas em diferentes pontos temporais, o estudo SKIP incluiu apenas 16 doentes tratados com polistireno sulfonato de sódio, e os diferentes estudos incluíam diferentes populações em que a resposta ao tratamento pode divergir, pelo que o resultado dessa comparação não seria informativo, por não fornecer resultados credíveis. De salientar, que o estudo ZS-002 incluiu doentes com doença renal crónica em estágio 3, os doentes do estudo ZS-003 e ZS-004 para serem incluídos não necessitavam de ter um eGFR específico (o estudo ZS-004 incluiu doentes com hipercalemia, dos quais 58,8% dos doentes no grupo placebo e 70,6% no grupo ciclossilicato de zircónio sódico tinham doença renal crónica), o estudo DIALIZE incluiu doentes em hemodiálise, e o estudo SKIP inclui doentes com doença renal crónica em todos os estádios.

Em relação à subpopulação 1 (doentes adultos com hipercalemia sem doença renal crónica estágio 3 ou 4), salienta-se que a comparação relevante para Portugal é a usada habitualmente na prática clínica

no país, e essa inclui (entre outros) dieta pobre em potássio, uso de diuréticos (se adequado) e captadores de potássio como o polistireno sulfonato de sódio/cálcio. No entanto, em relação a esta subpopulação, não foi possível avaliar como é que o ciclossilicato de zircónio sódico se compara com polistireno sulfonato de sódio/cálcio por não ter sido identificada evidência que permitisse essa comparação.

Em relação à subpopulação 2 (doentes adultos com hipercaliemia com doença renal crónica estágio 3 ou 4), também não foi possível comparar ciclossilicato de zircónio sódico com polistireno sulfonato de sódio/cálcio, mas foi possível comparar ciclossilicato de zircónio sódico com patirómero, através de uma comparação indireta ancorada, utilizando o método *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC), entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero. Utilizando este método, não se observou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, em relação aos níveis séricos de potássio. Após ajustamento, o tamanho efetivo da amostra do estudo ZS-004 (ciclossilicato de zircónio sódico) reduziu-se de 150 para 42,18. Os níveis de potássio sérico ajustados, avaliados no dia 28, foram 4,71 (IC95% 4,47 a 4,95) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 10 g, 5,02 (IC95% 4,72 a 5,32) no grupo ciclossilicato de zircónio sódico 5 g, e 4,55 (IC95% 4,43 a 4,67) no grupo patirómero. A diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 10 g foi de -0,06 (IC95% -0,41 a 0,30), e entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 5 g foi de 0,26 (IC95% -0,18 a 0,69). A análise incluindo o estudo ZS-005 deu resultados semelhantes. Na análise incluindo **os dados agrupados de ciclossilicato de zircónio sódico 5 g e 10 g QD**, a diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico foi de 0,05 (IC95% -0,29 a 0,39).

Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de ciclossilicato de zircónio sódico na indicação '*para o tratamento da hipercaliemia em adultos*'.

Concluiu-se que não foi demonstrado benefício adicional do ciclossilicato de zircónio sódico em relação a patirómero, na população com hipercaliemia e doença renal crónica, estádios 3 ou 4 (subpopulação 2). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se considerou equivalente ao comparador na subpopulação referida.

Esta conclusão é baseada nos seguintes factos:

Uma comparação indireta ancorada, utilizando o método *Matching Adjusted Indirect Comparisons* (MAIC), entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero, na população com hipercaliemia e doença renal crónica estádios 3 ou 4, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, em relação aos níveis séricos de potássio avaliados no dia 28. A diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 10 g foi de -0,06 (IC95% -0,41 a 0,30), e entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 5 g foi de 0,26 (IC95% -0,18 a 0,69).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Não foi possível comparar o medicamento em avaliação, em nenhuma das subpopulações, com nenhuma das resinas permutadoras de catiões.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o valor terapêutico acrescentado de ciclossilicato de zircónio sódico na indicação '*para o tratamento da hipercaliemia em adultos*'.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ciclossilicato de zircónio sódico em relação a patirómero, na população com hipercaliemia e doença renal crónica, estádios 3 ou 4 (subpopulação 2). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se considerou equivalente ao comparador definido na subpopulação referida.

Esta conclusão é baseada nos seguintes factos:

Uma comparação indireta ancorada, utilizando o método de comparações indiretas ajustadas por correspondência (*Matching Adjusted Indirect Comparisons*, MAIC), entre ciclossilicato de zircónio sódico e patirómero, na população com hipercaliemia e doença renal crónica estádios 3 ou 4, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, em relação aos níveis séricos de potássio avaliados no dia 28. A diferença média ajustada, entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 10 g foi de -0,06 (IC95% -0,41 a 0,30), e entre patirómero e ciclossilicato de zircónio sódico 5 g foi de 0,26 (IC95% -0,18 a 0,69).

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Não foi possível comparar o medicamento em avaliação, em nenhuma das subpopulações, com nenhuma das resinas permutadoras de catiões.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Lokelma (Ciclossilicato de zircónio sódico) é inferior ao custo da terapêutica com Veltassa (patirómero).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de ciclossilicato de zircónio sódico em relação a patirómero, na população com hipercaliemia e doença renal crónica, estádios 3 ou 4 (subpopulação 2). Contudo, constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se considerou equivalente ao comparador apenas na subpopulação referida.

Conclui-se que o custo da terapêutica com Lokelma (Ciclossilicato de zircónio sódico) é inferior ao custo da terapêutica com Veltassa (patirómero).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, com melhores condições para o SNS.

12. Referências bibliográficas

- Relatório do Grupo de Avaliação da Evidência. Ciclossilicato de zircônio sódico. Versão 2. 22 de março de 2021
- Costello. Medical Consulting. Evidence-based management of hyperkalemia. Report of systematic literature review and feasibility assessment for network meta-analysis. 21st September 2016
- HEOR. LOKELMA (ZS-9) and Veltassa (patiromer) Indirect Treatment Comparison Analysis. 26 April 2018
- Avaliação técnico-científica do valor terapêutico do medicamento Lokelma (ciclossilicato de zircônio sódico) no tratamento de doentes adultos com hipercalemia. 11 de janeiro de 2021
- Clinical Study Report ZS-002. A Multicenter, Prospective, Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Dose Escalating Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacodynamics of ZS (fractionated, protonated microporous Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease and Moderate Kidney Dysfunction. 8 March 2014
- Clinical Study Report ZS-003. A Phase 3, Multicenter, Two-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Microporous, Fractionated, Protonated Zirconium Silicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Mild to Moderate Hyperkalemia. 24 November 2014
- Clinical Study Report ZS-004. A Phase 3 Multicenter, Multi-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Maintenance Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. 3 December 2014
- Weir, M.R., et al., Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*, 2015. 372(3): p. 211-21
- Fishbane S et al. A phase 3b, randomized, double-blind, placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *JASN* 2019; 30: 1723-1733
- Lepage L et al. Randomized clinical trial of sodium polystyrene sulfonate for the treatment of mild hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 2136-2142
- Bakris, G.L., et al., Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314(2): p. 151-61
- Jerry M Buysse, I-Zu Huang & Bertram Pitt. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future Cardiol.* 2012, 8(1): 17–28
- Wang et al. Calcium-Polystyrene Sulfonate Decreases Inter-Dialytic Hyperkalemia in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Prospective, Randomized, Crossover Study. *Ther Apher Dial* 2018 Dec;22(6):609-616