

Sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com doença renal crônica estágio 5D

2022 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração de estudos

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, UNIVERSIDADE ESTADUAL JÚLIO DE MESQUITA FILHO – NATSHCFMB - UNESP

Daniela Ponce

Silvana Andrea Molina Lima

Juliana Machado Rugolo

Marilia Mastrocolla de Almeida Cardoso

Luis Gustavo Modelli de Andrade

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Daniel da Silva Pereira Curado – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/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. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado 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. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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 e Inovação em Saúde (DGITIS/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 Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento da hiperfosfatemia na população em diálise com a ampliação do uso do sevelâmer (Cenário Principal - dados DAF).	32
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 112, de acordo com a origem.	39
Tabela 3. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 112, no formulário técnico-científico.	39
Tabela 4. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 112, de acordo com a origem.	41
Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 112, no formulário de experiência ou opinião.	41

QUADROS

Quadro 1. Classificação da Doença Renal Crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG).	13
Quadro 2. Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.	15
Quadro 3. Valores séricos normais de cálcio total, cálcio iônico e fósforo com relação à faixa etária.	15
Quadro 4. Monitorização dos níveis séricos de cálcio total, fósforo e PTH de acordo com o estágio da DRC.	16
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	18
Quadro 6. Comparativo entre o preço de fábrica e o PMVG disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas (outubro de 2021).	20
Quadro 7. Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada para busca e seleção de evidências.	20
Quadro 8. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática Phannajit et al., 2021.	22
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.	30

FIGURAS

Figura 1. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.	23
Figura 2. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.	24
Figura 3. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de fósforo. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.	24

Figura 4.Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na ocorrência de hospitalização. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.....	24
Figura 5.Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de cálcio. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.....	25
Figura 6.Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de PTH. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.....	25
Figura 7.Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.	26
Figura 8.Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.....	26
Figura 9.Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de calcificação vascular. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.....	27
Figura 10.Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de eventos gastrointestinais.	28
Figura 11.Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de hipercalcemia.	29

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO.....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
	4.2 Tratamento recomendado	14
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
	5.1 Preço proposto para a tecnologia	19
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
	6.1 Caracterização da revisão sistemática selecionada para síntese das evidências e dos estudos incluídos	21
	6.2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática e dos estudos incluídos	21
	6.3 Síntese de resultados dos estudos	22
	6.4 Avaliação da qualidade da evidência.....	29
7	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Impacto orçamentário	32
8	ACEITABILIDADE.....	33
9	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	33
10	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	34
11	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	34
12	CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
13	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	36
14	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	38
15	CONSULTA PÚBLICA.....	38
	Contribuições técnico-científicas	39
	1. Contribuições sobre experiência ou opinião	40
	2. Avaliação global das contribuições.....	43
16	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	43
17	DECISÃO	43
18	REFERÊNCIAS	45



ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	48
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	75
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	81

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com a doença renal crônica estágio 5D, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sevelâmer, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cloridrato de sevelâmer

Indicação: pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Contexto: A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves do que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Dessa forma, o DMO-DRC, além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, também é fator de risco para calcificação vascular e associa-se a miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extra ósseas, principalmente vasculares. As alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC, observadas já nos estágios iniciais da DRC, quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 ml/min (estágio 3), e progredem com o declínio da função renal. Nos últimos anos, a hiperfosfatemia tomou lugar de destaque na DRC, devido à sua associação com a calcificação extra óssea e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular. O controle do fósforo sérico tem sido um dos maiores desafios para os nefrologistas em todo o mundo e o uso de quelantes de fósforo a base de cálcio ou não se torna imperativo. Segundo censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, sendo que aproximadamente 93% estão em hemodiálise. Destes, aproximadamente 32% apresentavam hiperfosfatemia, índice semelhante aos observados de 2015 a 2018, ou seja, antes da implementação do PCDT de 2017. Este relatório visa avaliar a ampliação do uso do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com DRC estágio 5D após revisar as evidências sobre a comparação com o uso de quelantes de fósforo (à base de cálcio vs. não base de cálcio).

Pergunta: O uso do sevelâmer é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D, quando comparado aos quelantes à base de cálcio (carbonato ou acetato de cálcio)?

Evidências científicas: Foi conduzida uma busca nas bases de dados The Cochrane Library, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), Medline (PubMed), Epistemonikos e NICE até dia 19 de agosto de 2021. Ao final, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, a qual teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, aos desfechos clínicos e aos eventos adversos. Como principais achados, sevelâmer reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio). O uso de sevelâmer foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001). Sevelâmer também reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003). A qualidade metodológica da revisão sistemática incluída para a síntese de evidências foi classificada como moderada e a qualidade da evidência foi considerada moderada na maioria dos desfechos, de acordo com os critérios do GRADE.

Avaliação econômica: Com base nos dados da literatura, foi construído um modelo de árvore de decisão para a análise de custo-efetividade, que considerou o desfecho de morte evitada e um horizonte temporal de 1 ano. Como resultado da comparação entre quelantes a base de cálcio e sevelâmer na perspectiva do SUS, a análise mostrou que o uso de sevelâmer resulta em um custo incremental de R\$ 1.954,35 ao ano e uma efetividade incremental de 0,082, em relação a morte evitada. A relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ R\$ 23.833,57 por morte evitada para o sevelâmer.

Análise de impacto orçamentário: Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer no SUS estará entre R\$ 5.853.544,30 e R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABEIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos

de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 117.635.994,20 a R\$ 292.991.706,20, a depender do cenário considerado.

Recomendações internacionais: O NICE (Inglaterra) recomendou o cloridrato de sevelâmer como monoterapia ou em associação com quelantes à base de cálcio para crianças e jovens que permanecem hiperfosfatêmicos apesar do uso adequado de quelante à base de cálcio e com cálcio sérico acima do limite superior da normalidade ajustado para a idade. Indica também em associação ou substituição ao quelante de cálcio em adultos com DRC em estágio 5 que estão em diálise com fósforo sérico controlado, porém com hipercalcemia ou níveis séricos de PTH supressos. Para a CADTH (Canadá), o sevelâmer é mais eficaz em relação aos quelantes de fósforo à base de cálcio na redução dos níveis de cálcio sérico e da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pacientes com DRC estágios 3 a 5D. No entanto, sevelâmer é menos eficaz em controlar os níveis de fósforo sérico. A SMC (Escócia) considerou o uso restrito de sevelâmer em pacientes pediátricos com hiperfosfatemia secundária à DRC. Para pacientes adultos, sevelâmer foi considerado um quelante de segunda linha, indicado para pacientes que não responderam aos quelantes à base de cálcio, permanecendo com hiperfosfatemia após 3 meses de uso, ou que evoluíram com hipercalcemia após a sua introdução, apesar do controle dos níveis de fósforo. Indicado como primeira linha quando o cálcio sérico se encontra dentro ou acima da normalidade e PTH baixo.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas outras tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise.

Considerações finais: O carbonato de cálcio e o sevelâmer são os quelantes de fósforo disponíveis no SUS e preconizados pelo PCDT vigente, o qual considera o carbonato de cálcio como de primeira escolha. Entretanto, discussões relacionadas aos quelantes de fósforo questionam se a sobrecarga de cálcio ao paciente portador de DRC estágio 5 seria maléfica e cursaria com maior calcificação vascular mesmo na ausência de hipercalcemia, acarretando em maior mortalidade, devendo o sevelâmer também ser primeira escolha de quelante nessa população, podendo o médico prescrever o quelante de fósforo de acordo com os níveis de cálcio, fósforo, PTH e da droga utilizada para tratar o HPTS. As evidências clínicas selecionadas demonstraram que sevelâmer é mais eficaz que os quelantes de fosfato à base de cálcio, como o carbonato de cálcio, em relação à mortalidade por todas as causas, hospitalização, ocorrência de hipercalcemia e calcificação vascular de pacientes em diálise. Os resultados da análise de custo-efetividade mostraram que o uso de sevelâmer resulta em um custo incremental de R\$ 1.954,35 ao ano e uma efetividade incremental de 0,082, em relação a morte evitada. A relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ R\$ 23.833,57 por morte evitada para o sevelâmer. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer no SUS estará entre R\$ 5.853.544,30 e R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano. Já ao final de 5 anos, esse impacto incremental estaria entre R\$ 117.635.994,20 e R\$ 292.991.706,20, a depender do cenário considerado.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 55/2021 para participar da Perspectiva do Paciente sobre o tema foi aberta de 14/09/2021 a 20/09/2021 e quatro pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, o participante descreveu como o medicamento em avaliação contribuiu para a diminuição dos níveis séricos de fosfato, muito embora seja um tratamento custoso e de difícil acesso, o que dificulta a manutenção do uso regular.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl. Os membros da Conitec consideraram que o uso do sevelâmer apresentou eficácia e segurança superiores ao comparador carbonato de cálcio, diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes em diálise.

Consulta pública: Foram recebidas seis contribuições, sendo uma pelo formulário para contribuições técnico-científicas e cinco pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. A contribuição de cunho técnico-científico recebida foi favorável à recomendação inicial da Conitec. Não houve apresentação de novos dados sobre evidências clínicas, análise de impacto orçamentário ou avaliação econômica. As cinco contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

Recomendação final da Conitec: O Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 701/2022.

Decisão: Ampliar o uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 38, publicada no Diário Oficial da União nº 72, seção 1, página 448, em 14 de abril de 2022.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves do que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Dessa forma, o DMO-DRC, além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, também é fator de risco para calcificação vascular e associa-se a miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extra ósseas, principalmente vasculares.^{1,2}

As alterações no metabolismo mineral e ósseo são frequentes na DRC, observadas já nos estágios iniciais da DRC, quando a taxa de filtração glomerular está em torno de 60 ml/min (estágio 3), e progridem com o declínio da função renal. Portanto, o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) se instala precocemente, agrava-se durante o tratamento dialítico (estágio 5D) e, muitas vezes, não se resolve nem mesmo com o transplante renal bem-sucedido.³

Quadro 1. Classificação da Doença Renal Crônica 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 ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
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

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, paratormônio (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o HPTS é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo e consequente hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS decorrente da diminuição da função renal.⁴⁻⁶ Embora o HPTS seja a manifestação clássica do DMO-DRC, doenças de baixa remodelação como a osteomalácia e a doença adinâmica podem estar presentes.^{5,6}

Segundo censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, sendo que aproximadamente 93% estão em hemodiálise. Destes, aproximadamente 32% apresentavam hiperfosfatemia⁷, índice semelhante aos observados de 2015 a 2018⁸, ou seja, antes da implementação do PCDT de 2017.

Nos últimos anos, a hiperfosfatemia tomou lugar de destaque na DRC, devido à sua associação com a calcificação extra óssea e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular. O controle do fósforo sérico tem sido um dos maiores desafios para os nefrologistas em todo o mundo e o uso de quelantes de fósforo a base de cálcio ou não se torna imperativo.

Este relatório visa avaliar a ampliação do uso do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com DRC estágio 5D após revisar as evidências sobre a comparação com o uso de quelantes de fósforo (à base de cálcio vs não base de cálcio).

4.2 Tratamento recomendado

Estão disponíveis algumas diretrizes internacionais que estabelecem os limites para os principais parâmetros referentes ao tratamento de distúrbios no metabolismo ósseo-mineral decorrentes da DRC (Quadro 2). *O K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease - Iniciativa para Qualidade em Resultados na Doença Renal / Diretrizes de prática clínica para o metabolismo e a doença óssea na doença renal crônica)* foi a primeira diretriz a se tornar uma referência mundial para o tratamento de DRC.⁹

Em 2006 a fundação KDIGO¹⁰ (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes / Doença renal: Melhoria dos Resultados Globais*), dirigida por um colegiado internacional, propôs novas definições e um sistema de classificação mais integrado das desordens mineral e óssea, além de incluir a calcificação vascular no espectro da DMO. Foi essa primeira versão do KDIGO, em 2006, que alterou a nomenclatura das anomalias do metabolismo mineral de osteodistrofia renal (ODR) para distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC). O termo ODR continua a ser utilizado para descrever anomalias da morfologia óssea. Sua segunda versão de 2009 trata do diagnóstico, avaliação, prevenção e tratamento do DMO secundário à DRC¹¹, a qual foi atualizada em 2017.¹²

Natoli et al., em revisão sistemática (RS) publicada em 2013, que incluiu sete estudos observacionais com pacientes adultos em diálise, objetivaram avaliar a associação entre mortalidade e níveis de PTH, fósforo e cálcio. Nas metanálises, níveis de fósforo superiores aos referentes (4 estudos, RR = 1,20, IC de 95% = 1,15-1,25), cálcio (3 estudos, RR = 1,10, IC 95% = 1,05-1,14) e PTH (5 estudos, RR = 1,11, IC 95% = 1,07-1,16) foram significativamente associados com aumento da mortalidade. Efeito protetor foi observado para valores de cálcio inferior ao de referência (RR = 0,86, IC 95% = 0,83-0,89)¹³. Destaca-se que os valores médios de PTH considerados como referência foram de 225-250 pg / mL em todos os estudos, com exceção de Dukkipati et al., 2010, para o qual o intervalo de referência foi de 300–600 pg / mL.¹³

O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado para o fósforo sérico é 4,5 mg/dL para os pacientes com DRC estágios 3 a 5. O cálcio sérico deve ser mantido dentro do limite da normalidade, geralmente entre 8,4 a 10,2 mg/dL. ^{12, 14-16}

As diretrizes internacionais KDIGO 2017, canadense e japonesa estabeleceram suas próprias recomendações para controlar a desordem mineral e óssea em pacientes com DRC estágio 5D, conforme pode ser visto no Quadro 2. ^{12,15,16}

Quadro 2. Recomendações dos valores de referência para cálcio, fósforo e PTH para pacientes com DRC 5D de acordo com diferentes diretrizes.

Parâmetro	KDIGO 2017	Canadian Society, 2020	Japanese Society, 2013
Cálcio (mg/dl)	8.4-10.2	8.4-10.2	8.4 – 10.2
Fósforo (mg/dl)	3.5-5.5	3.5-5.5	3.5-6.0
PTH (pg/ml)	2-9 vezes o limite superior do método	2-9 vezes o limite superior do método	60 – 240

Em pacientes pediátricos, os limites séricos de cálcio e fósforo por faixa etária são mostrados no quadro 4. Quanto ao PTH, embora seu valor para prever o diagnóstico de HPTS seja controverso, valores de PTH acima de 300 pg/mL têm sido adotados pelas diretrizes mais recentes para os pacientes com DRC em TRS. ¹

Quadro 3. Valores séricos normais de cálcio total, cálcio iônico e fósforo com relação à faixa etária.

Faixa etária	Cálcio total (mg/dL)	Cálcio iônico (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)
0-11 meses	8,8-11,3	1,22-1,40	4,8-7,4
1-5 anos	9,4-10,8	1,22-1,32	4,5-6,5
6-12 anos	9,4-10,3	1,15-1,32	3,6-5,8
13-18 anos	8,8-10,2	1,12-1,30	2,3-4,5

As recomendações da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 154 publicada pela ANVISA em 2004 e atualizada em 2014 e 2018, documento este que estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Diálise no território nacional quanto à periodicidade da monitorização dos níveis de vitamina D, cálcio, fósforo e PTH são descritas no quadro 4, de acordo com o estágio da DRC. ¹⁷⁻¹⁹

Quadro 4. Monitorização dos níveis séricos de cálcio total, fósforo e PTH de acordo com o estágio da DRC.

DRC	Cálcio total (mg/dL)	Fósforo (mg/dL)	PTH (pg/ml)
Estágio 3*	anual	anual	anual
Estágio 4	semestral	semestral	semestral
Estágio 5 não dialítico	trimestral	trimestral	semestral
Estágio 5D em diálise	mensal	mensal	trimestral

*se crianças, a partir do estágio 2.

De acordo com as diretrizes internacionais e recomendações da SBN, o tratamento de HPTS está centrado no controle dos níveis de fósforo, cálcio e PTH. Entretanto, alguns estudos abordam e relatam a grande dificuldade dos pacientes em atingir esses principais parâmetros simultaneamente.²⁰

No Brasil, o MS publicou os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Osteodistrofia Renal e de Hiperfosfatemia na DRC em 2010, e em 2017, o PCDT do Distúrbio Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica (DMO-DRC), que é resultado da união dos dois PCDTs prévios. De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society* e *Renal Association*, o tratamento da hiperfosfatemia secundária à DRC envolve o tratamento não medicamentoso, que inclui dieta com restrição de fósforo (800-1.000 mg ao dia) e adequação dialítica e o medicamentoso. A concentração do cálcio da diálise impacta no balanço de cálcio, o que pode refletir no nível de cálcio sérico e no metabolismo mineral e ósseo. A concentração de cálcio do dialisato deve ser individualizada para as necessidades de cada paciente; no entanto, a melhor concentração em cada situação permanece em discussão e necessita de estudos. Atualmente o uso de uma concentração de cálcio do dialisato de 3,0 mEq/L é associado com um balanço neutro de cálcio. Concentrações mais baixas de cálcio do dialisato, como de 2,5 mEq/L, podem promover balanço negativo na maioria dos pacientes e deveriam ser usadas para os pacientes com nível de PTH inferior a 150 pg/mL ou nos casos de hipercalcemia. No entanto, o uso continuado dessa concentração mais baixa de cálcio pode contribuir e levar à progressão do HPTS. Uma concentração de cálcio do dialisato de 3,5 mEq/L pode levar a um balanço positivo de cálcio e deve ser evitada na maioria dos pacientes em TRS, principalmente nos casos de hipercalcemia, níveis suprimidos de PTH e em pacientes usando calcitriol ou paricalcitol.

O manejo farmacológico da hiperfosfatemia secundária à DRC consiste no uso de quelantes e estão disponíveis no mercado brasileiro duas classes: quelantes à base de cálcio (carbonato ou acetato) e o sevelâmer (não a base de cálcio) sendo os dois disponibilizados pelo SUS.²¹

O carbonato de cálcio e o cloridrato de sevelâmer são os quelantes intestinais de fósforo disponíveis e mais utilizados no nosso meio. Entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, o carbonato de cálcio é atualmente a primeira escolha. Ele quela o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal



problema associado aos quelantes à base de cálcio é que podem resultar em sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise.²²⁻²⁵

O quelante de fósforo hidróxido de alumínio foi excluído do PCDT vigente. Os motivos da sua exclusão foram os riscos de toxicidade pelo alumínio, incluindo doença óssea adinâmica e osteomalácia, anemia e encefalopatia da diálise.¹

Quanto aos quelantes de fósforo, a elegibilidade para o tratamento da hiperfosfatemia com quelantes à base de cálcio (carbonato de cálcio), segundo o PCDT vigente, consiste em:

Adultos

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica;
- DRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

Crianças e adolescentes

- DRC estágios 1 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica;
- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e que não apresentem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

Enquanto a elegibilidade para o tratamento para o uso de sevelâmer (quelante não a base de cálcio) é:

Adultos

- DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, em pelo menos três determinações a intervalos mensais ou trimestrais com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;
- DRC em fase dialítica em programa regular de TRS há pelo menos 3 meses com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou naqueles com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal ou PTH abaixo de 150 pg/mL;
- Contraindicação ao uso de quelantes à base de cálcio.

Crianças e adolescentes

- DRC estágios 2 a 4 não dialítica com níveis de fósforo acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;

- DRC estágios 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio;

São critérios de exclusão para o uso de quelantes a base de cálcio

- Nível sérico de cálcio acima dos limites normais do laboratório, corrigido para albumina sérica;
- Deve ser evitado se nível sérico de PTH inferiores a 150 pg/mL

Discussões relacionadas aos quelantes de fósforo, questionam se a sobrecarga de cálcio ao paciente portador de DRC estágio 5D e não dialítica seria maléfica e cursaria com maior calcificação vascular mesmo na ausência de hipercalemia, acarretando em maior mortalidade, devendo o sevelâmer também ser primeira escolha de quelante nessa população, podendo o médico prescrever o quelante de fósforo de acordo com os níveis de cálcio, fósforo, PTH e da droga utilizada para tratar o HPTS.²⁶⁻³⁴

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Cloridrato de sevelâmer é um polímero de poli (cloridrato de alilamina), ligante de fosfato não-absorvido, isento de metal e cálcio. Este contém aminas múltiplas separadas por um carbono da cadeia polimérica. Estas aminas ficam numa forma parcialmente protonada no intestino e interagem com moléculas de fosfato através de ligação iônica e de hidrogênio. Por ligação com o fosfato do trato digestivo, o cloridrato de sevelâmer diminui a concentração de fosfato no soro^{4,12}.

Quadro 5.Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	CLORIDRATO DE SEVELÂMER
Nome comercial	RENAGEL® (medicamento de referência)
Apresentação	Cloridrato de sevelâmer de 800 mg em embalagens com 180 comprimidos revestidos
Detentor do registro	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA.
Fabricante	GENZYME IRELAND LIMITED
Indicação aprovada na Anvisa	RENAGEL é indicado para o controle do fósforo sérico em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) sob diálise. Em pacientes sob diálise, RENAGEL diminui a incidência de episódios de hipercalemia em relação aos pacientes em tratamento com cálcio.
Indicação proposta	RENAGEL é indicado para o controle do fósforo sérico em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) sob diálise. Em pacientes sob diálise, RENAGEL diminui a incidência de episódios de hipercalemia em relação aos pacientes em tratamento com cálcio.

Posologia e Forma de Administração	<p>Pacientes que não estão sob tratamento com Quelantes de Fósforo: A dose inicial recomendada é de 800 a 1600 mg, a qual pode ser administrada usando-se um a dois comprimidos de RENAGEL 800mg, a cada refeição, com base no nível de fósforo sérico.</p> <p>Pacientes que substituíram o tratamento com quelantes a base de cálcio por RENAGEL: Quando os pacientes estão trocando a terapia com quelantes de fosfato a base de cálcio, cloridrato de sevelâmer deve ser administrado em doses equivalentes, em mg, comparáveis a dose prévia do paciente em mg de quelante de fosfato a base de cálcio.</p> <p>Titulação de dose para todos os pacientes utilizando RENAGEL: Os níveis de fósforo sérico devem ser rigorosamente monitorados e a dose de RENAGEL ajustada em conformidade com a diminuição pretendida de fósforo sérico para 1,78 mmol/L (5,5 mg/dL), ou menos. O fósforo sérico deve ser testado a cada 2 a 3 semanas até que um nível estável de fósforo sérico seja atingido e então deve ser testado regularmente.</p>
Registros na Anvisa	1832604450014
Contraindicações:	Cloridrato de sevelâmer é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de sevelâmer ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipofosfatemia ou obstrução intestinal.
Cuidados e Precauções:	<p>Cloridrato de sevelâmer deve ser administrado por via oral, com as refeições.</p> <p>Uso em idosos: Estudos clínicos de cloridrato de sevelâmer não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos mais jovens.</p> <p>Uso em crianças: A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade</p> <p>Uso em pacientes na pré-diálise: A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes na pré-diálise.</p> <p>Uso em pacientes com distúrbios gastrointestinais: A segurança e eficácia de cloridrato de sevelâmer não foram estabelecidas em pacientes com disfagia, distúrbios na deglutição, distúrbios graves de motilidade gastrointestinal (GI) incluindo constipação grave, ou cirurgia grande no trato GI.</p> <p>Uso em pacientes com distúrbios renais: Os pacientes com insuficiência renal podem desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia. Cloridrato de sevelâmer não contém cálcio. Os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados como é feito na rotina de acompanhamento de um paciente sob diálise. Cálcio elementar deve ser administrado como um suplemento no caso de hipocalcemia. Pacientes com doença renal crônica são predispostos a acidose metabólica. Cloridrato de sevelâmer não contém suplementação alcalina: os níveis de bicarbonato e cloreto séricos devem ser monitorados. Dependendo da dieta e da natureza da doença renal crônica, os pacientes sob diálise podem desenvolver baixos níveis de vitamina A, D, E e K. Portanto, em pacientes que não tomam essas vitaminas, deve-se considerar o monitoramento dos níveis de vitamina A, D, E e a avaliação do estado da vitamina K, através da medição do tempo de tromboplastina, e estas vitaminas devem ser complementadas, se necessário.</p>
Eventos adversos:	<p>Reações adversas que ocorreram mais frequentemente ($\geq 5\%$ dos pacientes) emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com cloridrato de sevelâmer: vômitos, náuseas, dispepsia, diarreia, dor abdominal e flatulência.</p> <p>Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes que receberam cloridrato de sevelâmer: Hipersensibilidade, prurido, erupções cutâneas, dor abdominal e casos incomuns de obstrução intestinal, de íleo e perfuração intestinal. Casos de distúrbios inflamatórios graves do trato gastrointestinal (com complicações incluindo hemorragia, perfuração, ulceração, necrose, colite e massa intestinal) associados à presença de cristais de sevelâmer foram relatados.</p>

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

5.1 Preço proposto para a tecnologia

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), não foi identificada compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021, sendo considerada a

aquisição mais recente por meio de TED com a Farmanguinhos (Fiocruz) no valor de R\$1,03 por unidade de sevelâmer. Quanto ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), ressalta-se que medicamentos que apresentam sevelâmer como princípio ativo constam no convênio ICMS 87/02 do Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ) e, portanto, são isentos de ICMS. Um comparativo entre os diferentes preços está apresentado no Quadro 6.

Quadro 6. Comparativo entre o preço de fábrica e o PMVG disponibilizados pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (CMED) e o preço praticado em compras públicas (outubro de 2021).

Apresentação	Preço de Fábrica 18%*	Preço PMVG 0%*	Preço praticado em compras públicas**
Cloridrato de sevelâmer de 800 mg em embalagens com 180 comprimidos revestidos	464,38	298,91	1,03 (x180= 185,40)

*LISTA DE PREÇO DE MEDICAMENTO - PREÇO FÁBRICA (ICMS 18%) E MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO (ICMS 0%), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em: 04/10/2021, 09:00. **Valor da última aquisição realizada por meio de TED com a Fiocruz. Acesso em 18/10/2021.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é apresentar as novas evidências científicas existentes sobre eficácia e segurança do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia associada à DRC estágio 5D para a manutenção dos níveis de fósforo dentro da normalidade (3,5 - 5,5 mg/dl).

Somente foram avaliados os estudos que se enquadraram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se no Quadro 7.

Quadro 7. Pergunta estruturada PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada para busca e seleção de evidências.

População	Portadores de hiperfosfatemia associada à DRC estágios 5D
Intervenção	Sevelâmer
Comparador	Seguimento clínico com tratamento padrão (carbonato ou acetato de cálcio)
Desfechos	<p>Desfechos de eficácia e/ou efetividade:</p> <p>Primários: Mortalidade por todas as causas e cardiovascular, Nível sérico de Fósforo, Taxa de hospitalização</p> <p>Secundários: Nível sérico de Cálcio, Nível sérico de PTH, Eventos cardíacos, Calcificação vascular</p> <p>Desfechos de segurança: Eventos adversos totais e sérios, Eventos cardíacos, Eventos gastrointestinais, Hipercalcemia</p>

Pergunta norteadora: O uso do medicamento sevelâmer é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com hiperfosfatemia associado à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão (carbonato ou acetato de cálcio) disponível no SUS?

6.1 Caracterização da revisão sistemática selecionada para síntese das evidências e dos estudos incluídos

A RS elaborada por Phannajit et al.³⁵, publicada em 2021 na *Journal of Nephrology*, e teve como objetivo de avaliar a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, aos desfechos clínicos e aos eventos adversos. Foram incluídos 127 estudos do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) e 20.215 pacientes, sendo que 64 estudos avaliaram o uso de sevelâmer e destes, 36 utilizaram como comparador quelantes a base de cálcio. Como principais achados, sevelâmer reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio), mas não apresentou diferença estatisticamente significativa na redução dos eventos ou da mortalidade por causa cardiovascular. O uso de sevelâmer foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001). Sevelâmer também reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003).

6.2 Avaliação da qualidade da revisão sistemática e dos estudos incluídos

Para avaliação do risco de viés das RS, foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2.³⁶ Observou-se que a RS de Phannajit et al., 2021 não apresentou uma lista dos estudos excluídos e não mencionou se os estudos incluídos apresentaram fontes de financiamentos, conforme o Quadro 8 abaixo. Dessa forma, sua qualidade metodológica geral foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios do AMSTAR-2.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática Phannajit et al., 2021.

AMSTAR-2																		
Revisão Sistemática	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Confiança na revisão	
13 Phannajit et al., 2021	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	moderada

Legenda: Verde “Sim”; Vermelho “Não”; Amarelo “Sim Parcial”.

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, Phannajit et al., 2021 aplicou a pontuação de Jadad. Dos 127 estudos incluídos, 107 (84,3%) foram avaliados com boa qualidade (pontuação de 3-5), enquanto os demais, 20 (15,7%) apresentaram qualidade razoável (pontuação de 1–2). A avaliação dos estudos considerados para o presente relatório que avaliaram sevelâmer versus quelantes à base de cálcio, 83,3% (30) foram avaliados com boa qualidade, atingindo a pontuação entre 3-5. Somente 16,7% (6) apresentaram qualidade razoável.

Segundo Phannajit et al., 2021, a avaliação de viés de publicação foi realizada utilizando-se o modelo de regressão de Egger ($p < 0,05$). Não houve evidência estatística de presença de viés de publicação em Phannajit et al., 2021 para a tecnologia sevelâmer e os desfechos estudados (Anexo 1).

6.3 Síntese de resultados dos estudos

Efeitos desejáveis da tecnologia

DESFECHOS PRIMÁRIOS

1. Mortalidade por todas as causas

Em relação à mortalidade por todas as causas, na RS de Phannajit et al., 2021, foram incluídos 16 braços de estudos com 3 braços envolvendo pacientes não-dialíticos e 13 com pacientes em diálise, totalizando 5421 pacientes. Na análise geral, sevelâmer associou-se à mortalidade significativamente mais baixa (RR 0,594, IC 95% 0,363–0,972, $P = 0,038$) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio).

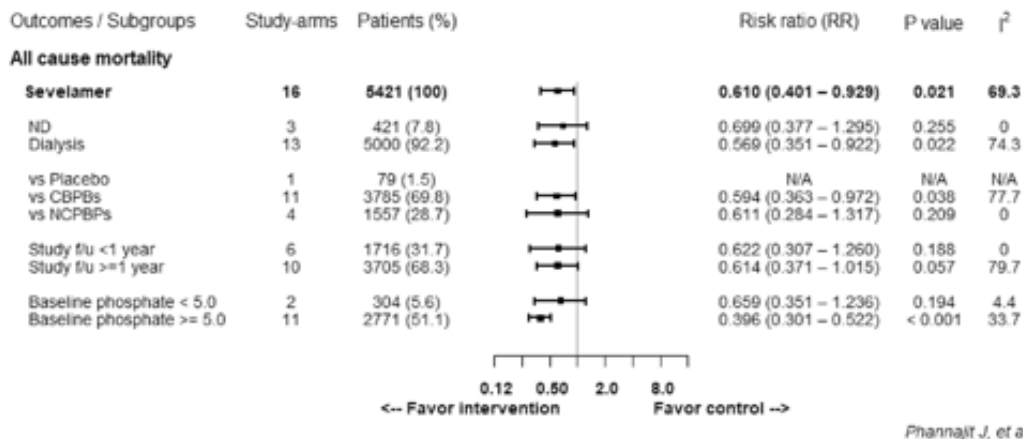


Figura 1. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

2. Mortalidade por causas cardiovasculares

Em relação à mortalidade por causa cardiovascular, foram incluídos 7 braços de estudos totalizando 3131 pacientes. No entanto, sevelâmer não reduziu significativamente a mortalidade por causa cardiovascular em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) e quelantes não à base de cálcio (RR 0,465; IC 95% 0,112, 1,937, P= 0,293).

Outcomes/Agents/Subgroups	Study-arms	no of patients	Standardized mean difference (95% CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity
CV mortality						
Sevelamer	7	3131	0.513 (0.153, 1.721)	0.280	84.45	< 0.001
ND	1	117	-	-	-	-
Dialysis	6	3014	0.429 (0.118, 1.557)	0.198	86.79	< 0.001
vs placebo	0	-	-	-	-	-
vs CBPBs	5	2829	0.465 (0.112, 1.937)	0.293	89.60	< 0.001
vs other NCPBPs	2	302	0.815 (0.102, 6.518)	0.847	0	0.857
Study f/u <1 year	4	461	1.152 (0.267, 4.918)	0.849	0	0.911
Study f/u ≥1 year	3	2670	0.293 (0.051, 1.693)	0.170	94.71	< 0.001
Lanthanum	2	140	1.303 (0.166, 10.263)	0.801	0	0.854
CV mortality due to sudden death						
Sevelamer	3	608	0.305 (0.044, 2.093)	0.227	80	< 0.001
CV event (specific entities)						
Myocardial infarction (fatal and non-fatal)						
Sevelamer	6	617	1.117 (0.306, 4.080)	0.867	0	0.798
Lanthanum	3	178	1.511 (0.245, 9.329)	0.657	0	0.465
Myocardial infarction (non-fatal)						
Sevelamer	4	298	0.986 (0.202, 4.806)	0.986	0	0.612
Lanthanum	2	143	1.458 (0.092, 23.206)	0.789	34.60	0.216
Stroke						
Sevelamer	5	349	1.922 (0.555, 6.659)	0.303	0	0.985
Lanthanum	3	206	1.743 (0.336, 9.057)	0.509	0	0.857
Heart failure						
Sevelamer	3	333	0.280 (0.046, 1.687)	0.165	0	0.963
Lanthanum	4	241	1.574 (0.374, 6.628)	0.537	0	0.658

Figura 2. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

3. Nível sérico de Fósforo

Em Phannajit et al., 2021, 61 braços de estudos avaliaram o nível sérico de fósforo em 8764 pacientes. De acordo com Phannajit et al., 2021, a redução dos níveis de fósforo foi semelhante entre o sevelâmer e os quelantes à base de cálcio (SMD - 0,113; IC 95% -0,343, 0,118; P= 0,3).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Laboratory outcomes						
Serum phosphate						
<u>Sevelamer</u>	61	8764	-0.074 (-0.267, 0.118)	0.5	94.15	<0.001
ND	16	1263	-0.203 (-0.594, 0.188)	0.3	91.04	<0.001
<u>Dialysis</u>	45	7501	-0.028 (-0.252, 0.196)	0.8	94.77	<0.001
<u>vs placebo</u>	8	689	-0.781 (-1.515, -0.047)	0.04	94.62	<0.001
<u>vs CBPBs</u>	35	4782	-0.113 (-0.343, 0.118)	0.3	91.97	<0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	18	3293	0.307 (-0.033, 0.647)	0.08	94.66	<0.001

Figura 3. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de fósforo. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

4. Hospitalização

De acordo com Phannajit et al., 2021, 5 braços de estudos avaliaram a ocorrência de hospitalização, sendo 2 braços com pacientes não dialíticos (575 pacientes) e 3 braços com pacientes em diálise (454 pacientes), totalizando 1029 pacientes. Sevelâmer resultou em hospitalização significativamente menor quando comparado aos quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,458; IC 95% 0,264, 0,794; P=0,005).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Hospitalization						
<u>Sevelamer</u>	5	1029	0.527 (0.308, 0.902)	0.02	80.52	<0.001
ND	2	575	0.572 (0.111, 2.957)	0.51	85.31	0.009
<u>Dialysis</u>	3	454	0.585 (0.356, 0.961)	<0.001	66.63	0.05
<u>vs placebo</u>	1	109	-	-	-	-
<u>vs CBPBs</u>	4	920	0.458 (0.264, 0.794)	0.005	82.68	0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	0	0	-	-	-	-
<u>Study f/u <1 year</u>	2	151	1.217 (0.394, 3.758)	0.733	0	0.387
<u>Study f/u ≥1 year</u>	3	878	0.462 (0.259, 0.521)	0.009	88.42	<0.001

Figura 4. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na ocorrência de hospitalização. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

5. Nível sérico de cálcio

De acordo com Phannajit et al., 2021, sevelâmer associou-se à redução do cálcio sérico em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) (SMD - 0,985; IC 95% -1,262, -0,709; P<0,001).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Serum calcium						
Sevelamer	56	7397	-0.628 (-0.840, -0.417)	<0.001	94.06	<0.001
ND	14	1134	-0.403 (-0.862, 0.057)	0.09	92.65	<0.001
Dialysis	42	6263	-0.705 (-0.949, -0.462)	<0.001	94.48	<0.001
vs placebo	7	499	-0.028 (-0.371, 0.316)	0.9	71.66	0.002
vs CBPBs	32	4606	-0.985 (-1.262, -0.709)	<0.001	93.63	<0.001
vs other NCBPBs	17	2292	-0.222 (-0.621, 0.176)	0.3	94.79	<0.001

Figura 5. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de cálcio. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

6. Nível sérico de PTH

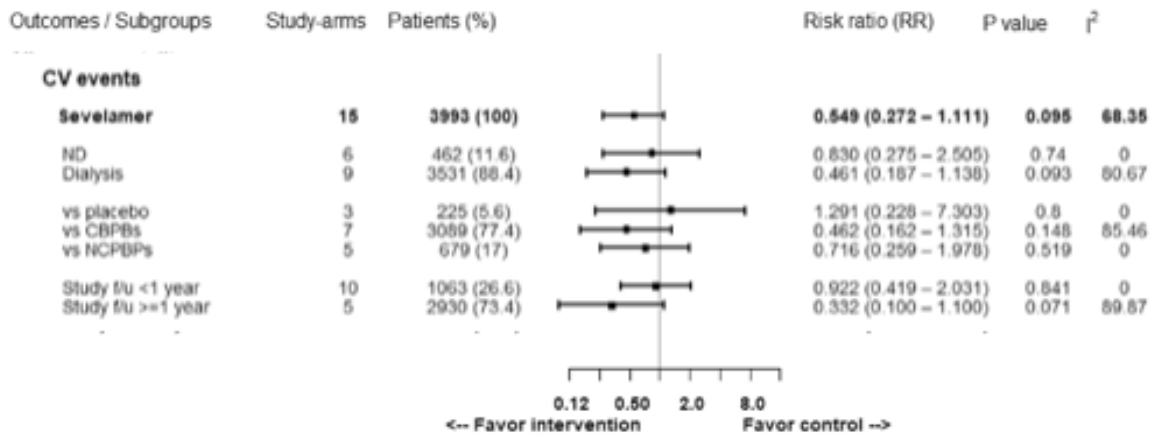
De acordo com Phannajit et al., 2021, sevelâmer não reduziu significativamente o PTH sérico em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) (SMD - 0,014; IC 95% -0,446, 0,418; P= 0.95).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Serum intact PTH						
Sevelamer	55	7208	-0.032 (-0.284, 0.219)	0.80	95.84	<0.001
ND	14	1120	-0.283 (-0.915, 0.349)	0.38	95.86	<0.001
Dialysis	41	6088	0.048 (-0.228, 0.324)	0.73	95.83	<0.001
vs placebo	7	555	0.166 (-0.176, 0.507)	0.34	74.73	0.001
vs CBPBs	31	4385	-0.014 (-0.446, 0.418)	0.95	97.38	<0.001
vs other NCBPBs	17	2268	-0.118 (-0.348, 0.112)	0.31	84.26	<0.001

Figura 6. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de PTH. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

6. Eventos cardíacos

Não houve diferença significativa nos eventos cardiovasculares quando comparado o sevelâmer com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,462; IC 95% 0,162 – 1,315; P=0,148). Sevelâmer não mostrou redução significativa em eventos cardiovasculares, seja infarto do miocárdio (fatal e não fatal) (RR 1.117; IC 95% 0.306 – 4.080; P=0,867), acidente vascular cerebral (RR 1.922; IC 95% 0,555 – 6,659; P=0,303 ou insuficiência cardíaca (RR 0,280; IC95% 0, 046 – 1,687; P=0.165).



Phannajit J, et al.

Figura 7. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

Outcomes/Agents/Subgroups	Study-arms	no of patients	Standardized mean difference (95% CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity
CV event (specific entitles)						
Myocardial infarction (fatal and non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	6	617	1.117 (0.306, 4.080)	0.867	0	0.798
<u>Lanthanum</u>	3	178	1.511 (0.245, 9.329)	0.657	0	0.465
Myocardial infarction (non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	4	298	0.986 (0.202, 4.806)	0.986	0	0.612
<u>Lanthanum</u>	2	143	1.458 (0.092, 23.206)	0.789	34.60	0.216
Stroke						
<u>Sevelamer</u>	5	349	1.922 (0.555, 6.659)	0.303	0	0.985
<u>Lanthanum</u>	3	206	1.743 (0.336, 9.057)	0.509	0	0.857
Heart failure						
<u>Sevelamer</u>	3	333	0.280 (0.046, 1.687)	0.165	0	0.963
<u>Lanthanum</u>	4	241	1.574 (0.374, 6.628)	0.537	0	0.658

Figura 8. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

7. Calcificação vascular

Sevelâmer reduziu significativamente a calcificação vascular no subgrupo de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003), e em estudos com duração de acompanhamento ≥ 1 ano (SMD= -0,185 (-0,323, - -0,048; P=0,008).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
CAC score						
Sevelamer	11	1016	-0.244 (-0.527,0.039)	0.09	78.99	<0.001
ND	6	361	-0.286 (-0.928, ,0.356)	0.4	88.52	<0.001
Dialysis	5	655	-0.199 (-0.353, -0.045)	0.01	0	0.6
vs placebo	3	198	-0.525 (-1.449, 0.400)	0.3	89.65	<0.001
vs CBPBs	7	770	-0.254 (-0.420, -0.088)	0.003	22.83	0.3
Study f/u <1 year	3	195	-0.429 (-1.785, 0.927)	0.5	94.73	<0.001
Study f/u ≥1 year	8	821	-0.185 (-0.323, -0.048)	0.008	0	0.8

Figura 9. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de calcificação vascular. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

8. Eventos adversos gastrointestinais

Em relação aos eventos gastrointestinais, não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos náuseas (RR 0,84; IC95% 0,48-1,49; P=0,56), vômitos (RR 1,03; IC95% 0,57-1,86; P=0,92) diarreia (RR 1,03; IC95% 0,55-1,91; P=0,93) e constipação (RR 1,51; IC95% 0,38-6,02; P= 0,56) entre o grupo que recebeu sevelâmer em comparação com o grupo que recebeu quelantes de fosfato à base de cálcio.

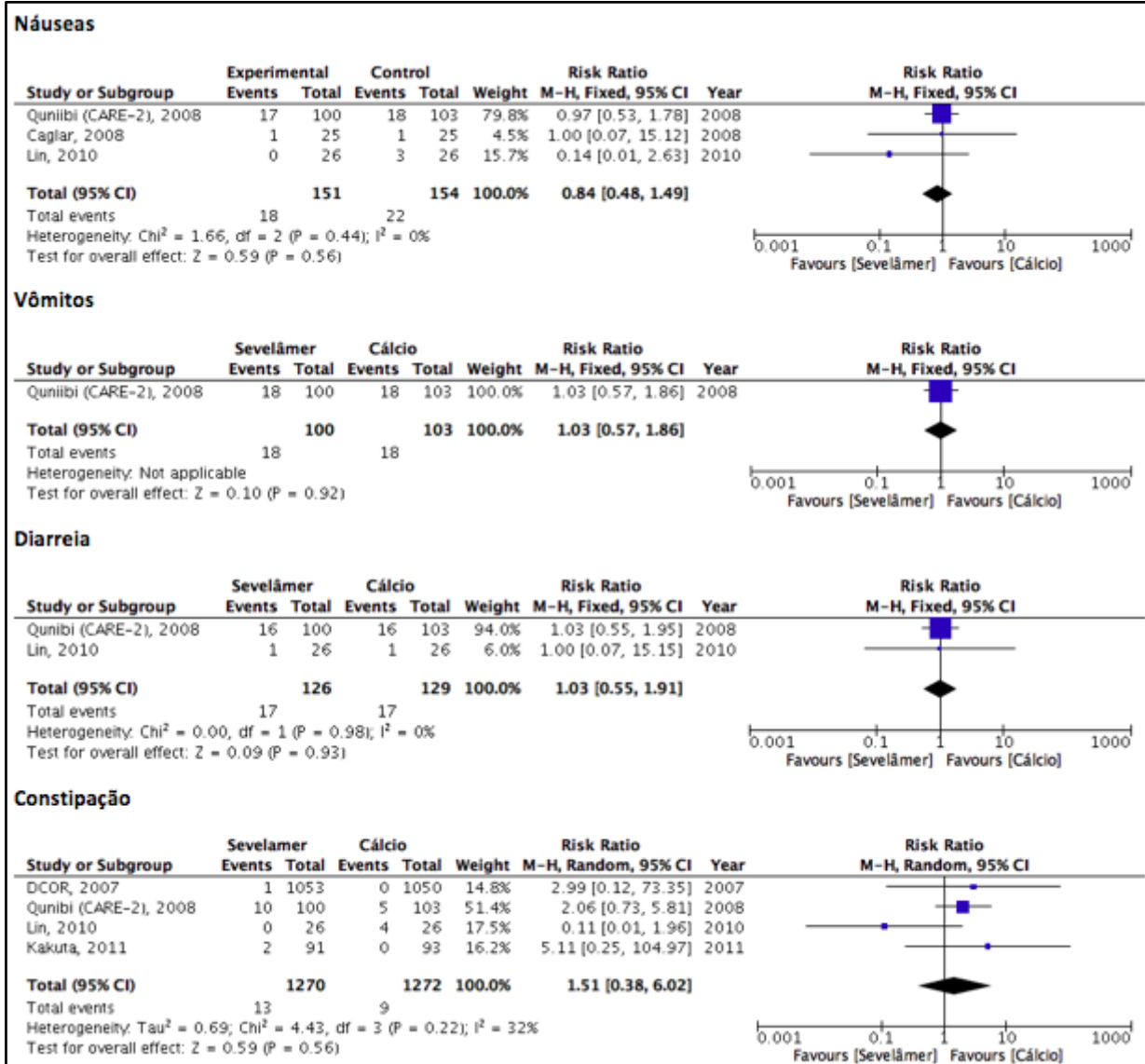


Figura 10. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de eventos gastrointestinais.

9. Hipercalcemia

O uso do sevelâmer é fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia com risco relativo total de RR 0,29 (IC95% 0,19-0,45; P < 0,00001) quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio.

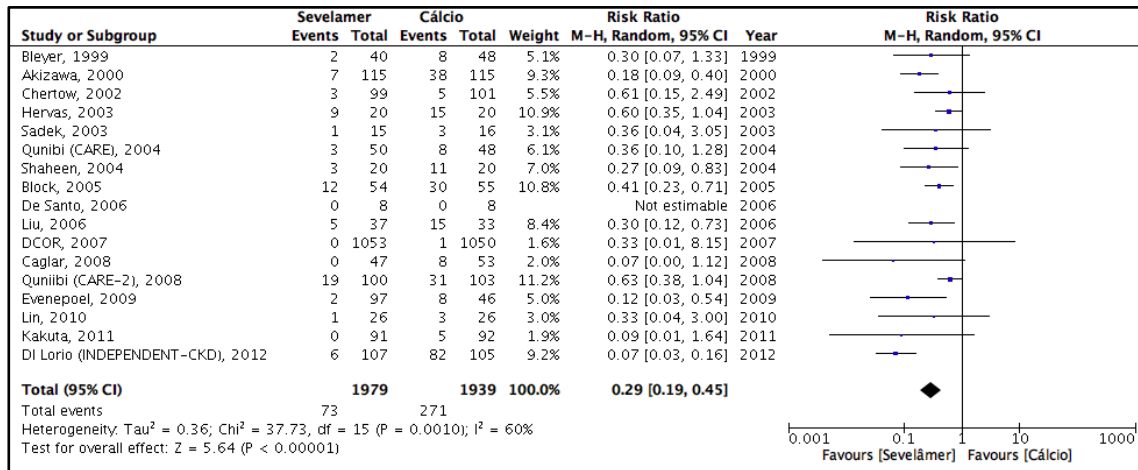


Figura 11. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de hipercalcemia.

6.4 Avaliação da qualidade da evidência

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos dos grupos sevelâmer vs. carbonato de cálcio: mortalidade por todas as causas, nível sérico de fósforo, hospitalização, nível sérico de cálcio, calcificação vascular, eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Os desfechos mortalidade por causas cardiovasculares, nível sérico de PTH e eventos cardíacos apresentaram baixa qualidade da evidência. Finalmente, o evento adverso hipercalcemia foi considerado de alta qualidade da evidência. A análise da evidência a partir dos critérios GRADE está apresentada no Quadro 9.

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas										
5421 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	RR 0.594 (0.363 para 0.972)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por causas cardiovasculares										
3131 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.465 (0.112 para 1.937)	0 menos por 1.000 (de 2 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Nível sérico de Fósforo										
8764 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.113 (-0.343 para 0.118)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Hospitalização										
1029 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	RR 0.458 (0.264 para 0.794)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Nível sérico de Cálcio										
7397 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^g	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.985 (-1.262 para -0.709)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Nível sérico de PTH										
7208 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^h	não grave	grave ^d	nenhum	SMD -0.014 (-0.446 para 0.418)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Calcificação vascular										
1016 participantes	ECR	não grave ^a	grave ⁱ	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.254 (-0.420 para -0.088)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eventos cardíacos										
3993 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^j	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.462 (0.162 para 1.315)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
Eventos gastrointestinais: náuseas										
305 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.84 (0.48 para 1.49)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
Eventos gastrointestinais: vômitos										
203 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^{d,k}	nenhum	RR 1.03 (0.57 para 1.86)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
Eventos gastrointestinais: diarreia										
255 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^{d,k}	nenhum	RR 1.03 (0.55 para 1.91)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
Eventos gastrointestinais: constipação										
2542 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	RR 1.51 (0.38 para 6.02)	2 menos por 1.000 (de 6 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE

									Moderada	
Hipercalcemia										
3918 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 0.29 (0.19 para 0.45)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Confidence interval (do inglês, intervalo de confiança); RR: Risk ratio (do inglês, risco relativo); ECR: ensaio clínico randomizado. **a.** De acordo com a Escala de Jadad, a maioria dos estudos foi considerada de boa qualidade, apresentando baixo risco de viés (escore de 3-5); **b.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=69,3\%$); análise por subgrupos; **c.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 84,45\%$); análise por subgrupos; **d.** Amplo intervalo de confiança (IC95%) em torno da estimativa de efeito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício; **e.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 94,15\%$); análise por subgrupos; **f.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=95,84\%$); **i.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 78,99\%$); **j.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2= 68,35\%$); **k.** Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos).

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade do uso de sevelâmer versus quelantes a base de cálcio para pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágio 5D. A análise foi realizada com base nos dados de revisões recentes que mostram diminuição do RR de mortalidade em 41% (RR 0,59; IC 95% 0,363–0,972) com o uso de sevelâmer quando comparado ao quelante a base de cálcio, e com base nos dados nacionais sobre o número da população em diálise e sua hospitalização e mortalidade anual. Além disso, considerou-se um horizonte temporal de 1 ano, devido à elevada mortalidade anual de pacientes em diálise (Anexo 2). O desfecho clínico avaliado foi morte evitada por ano.

A análise mostrou que o uso de sevelâmer resulta em um custo incremental de R\$ 1.954,35 ao ano e uma efetividade incremental de 0,082, em relação a morte evitada. A relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ R\$ 23.833,57 por morte evitada para o sevelâmer.

Quadro 10. Resultado da análise de custo-efetividade do sevelâmer comparado a quelantes de cálcio.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade (morte evitada)	Efetividade incremental (morte evitada)	RCEI (R\$/morte evitada)
Carbonato de Cálcio	R\$ 295,17		0,8		
Sevelâmer	R\$ 2.249,52	R\$ 1.954,35	0,882	0,082	R\$ 23.833,57

7.2 Impacto orçamentário

Foram considerados três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS); e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia. Considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual da população em diálise de 5%.

Segundo dados do Censo da SBN de 2020, 60.807 pacientes em diálise, ou seja, 42%, estavam em uso de sevelamer, enquanto 26% encontram-se em uso de quelantes à base de cálcio, o que totaliza 37.440 pacientes com potencial indicação do uso do sevelâmer, desde que os níveis de cálcio não estejam reduzidos. Considerou-se que metade dos pacientes em diálise que usam carbonato de cálcio teria indicação de sevelâmer como primeira linha por não apresentar fósforo no alvo e hipocalcemia.

Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer no SUS estará entre R\$ 5.853.544,30 e R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABEIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 117.635.994,20 a R\$ 292.991.706,20, a depender do cenário considerado.

Tabela 1. Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento da hiperfosfatemia na população em diálise com a ampliação do uso do sevelâmer (Cenário Principal - dados DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com carbonato de cálcio * (Cenário base)	Taxa de difusão para o sevelâmer	Impacto orçamentário com sevelâmer ** e carbonato de cálcio * (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com sevelâmer
2021	36.484	R\$ 119.323.427,93	34,5%	R\$ 125.176.972,23	R\$ 5.853.544,30
2022	35.116	R\$ 125.290.462,75	36,5%	R\$ 137.582.990,50	R\$ 12.292.527,75
2023	33.520	R\$ 131.554.985,89	38,5%	R\$ 150.915.717,09	R\$ 19.360.731,20
2024	28.157	R\$ 138.132.695,94	42,5%	R\$ 172.013.965,91	R\$ 33.881.269,97
2025	24.021	R\$ 145.039.291,49	45,5%	R\$ 191.287.212,48	R\$ 46.247.920,99
Total em 5 anos		R\$ 659.340.864,01		R\$ 776.976.858,21	R\$ 117.635.994,20

* Custo anual de tratamento com carbonato de cálcio, por paciente = R\$ 272,16; ** Custo anual de tratamento com sevelâmer, por paciente = R\$ 2.197,44.

8 ACEITABILIDADE

A solicitação de ampliação do uso do sevelâmer partiu do MS e são possíveis benefícios da incorporação da ampliação:

- Garantia da administração da dose correta dos medicamentos, com a administração sob tratamento diretamente observado, contribuindo para a efetividade do tratamento;
- Otimização das atividades de assistência farmacêutica e dos demais serviços de saúde, em todos os níveis federativos;
- Alinhamento do Brasil com as recomendações do KDIGO 2017, Sociedades Canadense, Britânica e Japonesa de Nefrologia.
- Possibilidade de diminuir a mortalidade no Brasil dos pacientes com DRC em diálise
- Pela perspectiva do paciente, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

9 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para hiperfosfatemia já é ofertado pelo SUS, as questões de implementação já estão consolidadas. A principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível no SUS é a sua ampliação de uso, passando a ser primeira linha para pacientes em diálise com fósforo acima de 5,5 mg/dl e níveis de cálcio normais ou elevados. Essa intervenção justifica-se pelas evidências mostradas em RS recentes que a sobrevivência de pacientes com hiperfosfatemia secundária à DRC em diálise é melhor com o uso do sevelâmer quando comparada aos quelantes a base de cálcio. Sendo assim, considera-se que a ampliação do uso do sevelâmer para indivíduos com HPTS à DRC estágio 5D não será um fator limitante de implementação.

Outro ponto importante a se ressaltar é que outros quelantes de fósforo não a base de cálcio como lanthanum e a base de ferro ou magnésio não possuem fabricação nacional e não têm registro no Brasil.

10 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais o tratamento da hiperfosfatemia em pacientes com doença renal crônica estágio 5D.

Utilizou-se o termo “*hyperphosphatemia*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Current Development Status (Indication (Hyperphosphatemia) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status)*. As buscas foram realizadas no período de 24 a 30/11/2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise.

11 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Após busca por avaliações do sevelâmer realizadas por outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), verificou-se que o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), desde 2013, recomenda o cloridrato de sevelâmer como monoterapia ou em associação com quelantes à base de cálcio para crianças e jovens que permanecem hiperfosfatêmicos apesar do uso adequado de quelante à base de cálcio e com cálcio sérico acima do limite superior da normalidade ajustado para a idade. Indica também em associação ou substituição ao quelante de cálcio em adultos com DRC em estágio 5 que estão em diálise com fósforo sérico controlado, porém com hipercalcemia ou níveis séricos de PTH supressos.³⁷

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), em um relatório de resposta rápida de 2016, sugere que o sevelâmer é mais eficaz em relação aos quelantes de fósforo à base de cálcio na redução dos níveis de cálcio sérico e da mortalidade cardiovascular e por todas as causas em pacientes com DRC estágios 3 a 5D. No entanto, sevelâmer é menos eficaz em controlar os níveis de fósforo sérico.³⁸

A *Scottish Medicines Consortium* (SMC), desde 2018, considera o uso restrito de sevelâmer (Renvela) em pacientes pediátricos (> 6 anos de idade e uma área de superfície corporal de > 0,75m²) com hiperfosfatemia secundária à DRC. Para pacientes adultos, sevelâmer é quelante de segunda linha, sendo indicado para pacientes que não responderam aos

quelantes à base de cálcio, permanecendo com hiperfosfatemia após 3 meses de uso, ou que evoluíram com hipercalcemia após a sua introdução, apesar do controle dos níveis de fósforo. Indicado como primeira linha quando o cálcio sérico se encontra dentro ou acima da normalidade e PTH baixo.^{39,40}

12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carbonato de cálcio e o cloridrato de sevelâmer são os quelantes intestinais de fósforo disponíveis e mais utilizados no nosso meio. Entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, o carbonato de cálcio é atualmente a primeira escolha. Ele quelar o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos quelantes à base de cálcio é que podem resultar em sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise.¹⁸⁻²¹ O cloridrato de sevelâmer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados^{4,12}.

Devido ao fato de o sevelâmer diminuir o nível de fósforo e não aumentar os de cálcio, sugere-se que o uso desse medicamento possa evitar ou retardar calcificações extra esqueléticas, principalmente em vasos. Pela existência de dados na literatura associando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade²⁹⁻³², postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio poderia diminuir a mortalidade desses pacientes.

A elegibilidade para o tratamento da hiperfosfatemia com sevelâmer, segundo o PCDT vigente, consiste em orientações direcionadas para a população adulta com DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, em pelo menos três determinações a intervalos mensais ou trimestrais com ou sem uso de quelantes à base de cálcio. Também indica-se o sevelâmer para adultos com DRC em fase dialítica em programa regular de TRS há pelo menos 3 meses com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou naqueles com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal ou PTH abaixo de 150 pg/mL. O sevelâmer também é utilizado quando há contraindicação ao uso de quelantes à base de cálcio. Para o público infante-juvenil com DRC estágios 2 a 4 não dialítica, o sevelâmer é indicado quando com níveis de fósforo estiverem acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio. Para este grupo, também indica-se o sevelâmer para crianças e adolescentes com DRC estágio 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio.

São critérios de exclusão para o uso de quelantes a base de cálcio: o nível sérico de cálcio acima dos limites normais do laboratório, corrigido para albumina sérica ou o nível sérico de PTH inferiores a 150 pg/mL⁴¹.

Discussões relacionadas aos quelantes de fósforo, questionam se a sobrecarga de cálcio ao paciente portador de DRC estágio 5D e não dialítica seria maléfica e cursaria com maior calcificação vascular mesmo na ausência de hipercalcemia, acarretando em maior mortalidade, devendo o sevelâmer também ser primeira escolha de quelante nessa população, podendo o médico prescrever o quelante de fósforo de acordo com os níveis de cálcio, fósforo, PTH e da droga utilizada para tratar o HPTS.⁴²⁻⁵⁰

Após busca das evidências disponíveis na literatura, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, sendo selecionada a mais recente e mais completa dentre as encontradas, a qual teve a qualidade metodológica avaliada como moderada, segundo os critérios do AMSTAR-2. Como principais achados, o sevelâmer reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio), mas não apresentou diferença estatisticamente significativa na redução dos eventos ou da mortalidade por causa cardiovascular. O uso de sevelâmer foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001). Sevelâmer também reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003).

Quanto ao estudo de custo-efetividade, a análise mostrou que o uso de sevelâmer resultará em um custo incremental de R\$ 1.954,35 ao ano e uma efetividade incremental de 0,082, em relação a morte evitada. A relação de custo efetividade (C/E) foi de R\$ R\$ 23.833,57 por morte evitada para o sevelâmer.

Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer no SUS estará entre R\$ 5.853.544,30 e R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABEIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 117.635.994,20 a R\$ 292.991.706,20, a depender do cenário considerado.

13 PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 14/09/2021 a 20/09/2021. Quatro pessoas se inscreveram e os relatores titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

O paciente inicia seu relato afirmando não possuir vínculo com a indústria. A seguir, traz que é paciente renal há vinte e um anos e que não faz diálise. A causa de sua condição de saúde está relacionada à realização de seguidas litotripsias – procedimento para triturar cálculos renais, facilitando a eliminação pela urina. Isso fez com que ocorresse uma diminuição do parênquima renal, onde se situa a parte propriamente funcional dos dois rins.

Logo nos primeiros anos da doença, verificou-se que os níveis de fosfato no sangue começavam a crescer. Diante disso, o clínico responsável prescreveu o cloridrato de sevelâmer (Renagel®), na medida de dois comprimidos por dia, totalizando 800 mg. Com isso, foi possível alcançar a redução dos níveis séricos de fosfato já nos primeiros meses de tratamento.

O paciente relata que faz uso desse medicamento há catorze anos com sucesso e afirma que isso não interferiu negativamente em outros parâmetros para avaliação da atividade renal. Ele permanece com os níveis de creatinina elevados e continua em tratamento conservador, ingerindo dois comprimidos do cloridrato de sevelâmer nas refeições principais. Destaca, contudo, a dificuldade para obter esse medicamento, visto que se trata de uma medicação cara (um custo aproximado de R\$ 500 mensais) e que o paciente renal também tem despesas com uma série de outros medicamentos, como anti-hipertensivos, para controle do ácido úrico etc. Felizmente, ele tem tido acesso ao tratamento a partir de doações de outros pacientes renais. Ele ressalta que pelo SUS, em farmácias públicas ou mesmo pelo plano de saúde, ele não obteve êxito na obtenção do sevelâmer.

Além disso, por conseguir esse medicamento via doação, é frequente que o medicamento já esteja próximo da data de vencimento quando chega até ele. Por isso, muitas vezes não consegue aproveitar todo o conteúdo da embalagem, ficando sem medicação suficiente para o consumo durante todo o mês. Ele relata ainda que, conversando com outros pacientes, ouve que muitos usam essa medicação e têm bons resultados terapêuticos.

Nesse momento, destaca o caso de um paciente de Balneário Camboriú (SC) que fez um levantamento em sua região e verificou a existência de 190 pacientes com doença renal crônica. Desses, 97 têm indicação para uso do cloridrato de sevelâmer. Segundo o paciente, a responsável técnica que os atende naquela região teria dito que logo nos primeiros meses de tratamento houve uma melhora dos exames laboratoriais. Também há relatos de melhora na dor óssea, o que vai ao encontro do que trouxe o paciente na 104ª Reunião Ordinária da Conitec. Afirma ainda que alguns entre esses 190 pacientes são tratados com a “medicação tripla” (sic), que inclui o sevelâmer, paricalcitol e o cinacalcete. Esse esquema medicamentoso, de acordo com ele, tem se mostrado bem-sucedido tanto na redução da hiperfosfatemia quanto do hiperparatireoidismo secundário.

Finaliza sua fala agradecendo ao nefrologista que acompanha o seu caso e traz que o seu último exame apresentou níveis de fosfato que estariam dentro dos padrões esperados e estabilidade da função renal, ainda que ela se mantenha baixa.

O Plenário encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública. O vídeo da reunião pode ser acessado em: <https://www.youtube.com/watch?v=B7G2I4sg0Lk>.

14 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 104ª Reunião Ordinária, no dia 09 de dezembro de 2021, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl. Os membros da Conitec consideraram que o uso do sevelâmer apresentou eficácia e segurança superiores ao comparador carbonato de cálcio, diminuindo o risco de mortalidade dos pacientes em diálise.

15 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 112 foi realizada entre os dias 27/12/2021 a 17/01/2022. Foram recebidas seis contribuições, sendo uma pelo formulário para contribuições técnico-científicas e cinco 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>).

Contribuições técnico-científicas

A única contribuição de cunho técnico-científico recebida foi favorável à recomendação da Conitec.

Perfil dos participantes

O perfil do único participante foi: do sexo masculino, proveniente da Região Sudeste e profissional de saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública nº 112, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	1 (100)
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0,0)
Profissional de saúde	1 (100)
Interessado no tema	0 (0,0)
Pessoa jurídica	0 (0,0)
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 3. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 112, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	0 (0,0)
Masculino	1 (100)
Cor ou Etnia	0 (0,0)
Amarelo	0 (0,0)
Branco	1 (100)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	0 (0,0)
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	1 (100)
40 a 59 anos	0 (0,0)
60 anos ou mais	0 (0,0)

Regiões brasileiras	0 (0,0)
Norte	0 (0,0)
Nordeste	0 (0,0)
Sul	0 (0,0)
Sudeste	1 (100)
Centro-oeste	0 (0,0)

Evidências clínicas

O participante citou o artigo de Patel, Bernard e Elder (2016). Contudo, se tratou de uma metanálise de ECR já identificada na busca por evidências para o tema e que não agregou ao presente relatório com novas informações. Por isso, optou-se por não discutir o estudo de maneira aprofundada neste tópico.

Avaliação econômica, Impacto orçamentário e Contribuição além dos aspectos citados

Não houve contribuição sobre os demais tópicos do formulário técnico-científico.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Segue abaixo, na íntegra, a opinião da única contribuição técnico-científica recebida, a qual foi favorável à recomendação preliminar da Conitec:

“O cloridrato de sevelamer realmente aparenta ser superior aos quelantes a base de cálcio pelos estudos mais atuais. No entanto, como conclui o estudo de Patel et al. publicado no CJASN 2016, não se pode concluir exatamente se o efeito do sevelamer é protetor ou do carbonato de cálcio que é deletério. Desta forma, por ser uma droga de custo elevado, com baixa tolerabilidade e aderência, teria cautela quanto a ampliações ainda maiores do seu uso.”

1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Todas as cinco contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema concordaram com a recomendação inicial da Conitec.

Perfil dos participantes

Dos cinco participantes da consulta pública de experiência e opinião, 80% eram profissionais da saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 112, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	5 (100)
Paciente	0 (0,0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0,0)
Profissional de saúde	4 (80)
Interessado no tema	1 (20)
Pessoa jurídica	0 (0,0)
Empresa	0 (0,0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0,0)
Sociedade médica	0 (0,0)
Outra	0 (0,0)

Tabela 5. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 112, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	2 (40)
Masculino	3 (60)
Cor ou Etnia	0 (0,0)
Amarelo	0 (0,0)
Branco	5 (100)
Indígena	0 (0,0)
Pardo	0 (0,0)
Preto	0 (0,0)
Faixa etária	0 (0,0)
Menor de 18 anos	0 (0,0)
18 a 24 anos	0 (0,0)
25 a 39 anos	1 (25)
40 a 59 anos	3 (75)
60 anos ou mais	0 (0,0)
Regiões brasileiras	0 (0,0)
Norte	0 (0,0)
Nordeste	2 (40)
Sul	0 (0,0)
Sudeste	3 (60)
Centro-oeste	0 (0,0)

Experiência com a tecnologia

Das cinco contribuições recebidas, apenas quatro continham comentários que foram analisados na íntegra, sendo todas de profissionais de saúde. A única advinda de interessado no tema estava em branco.

Experiência como paciente

Não houve contribuição de paciente.

Experiência como profissional de saúde

As contribuições dos profissionais de saúde apontaram para controle adequado da hiperfosfatemia relacionada à doença renal crônica sem provocar hipercalcemia ou piora da calcificação vascular.

Efeitos positivos

“Controle adequado da hiperfosfatemia relacionada à doença renal crônica sem provocar hipercalcemia ou piora da calcificação vascular dos pacientes portadores de doença renal crônica.”

Efeitos negativos

“Principalmente constipação intestinal, além de náuseas, queixas de queimação e raramente queixa de diarreia com o uso do diário e em maiores doses do cloridrato de sevelamer..”

Experiência como interessado no tema

A única contribuição sobre experiência com a tecnologia enviada por interessado no tema estava em branco.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve três opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo todas favoráveis. Seguem algumas destas abaixo:

“O sevelamer é o unico quelante de fósforo atualmente disponível no Brasil que não é a base de cálcio como o carbonato de cálcio e acetato de cálcio. Dessa forma, promove uma menor absorção do fósforo presente na dieta com o seu uso adequado, sem provocar hipercalcemia ou piora da calcificação vascular dos pacientes portadores de doença renal crônica.”

“Único medicamento p controle de fósforo sem aumentar calcemia”

2. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão continuou considerando que a ampliação de uso do sevelâmer para a população em análise seria vantajosa.

16 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 701/2022.

17 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 38, DE 13 DE ABRIL DE 2022

Torna pública a decisão de ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.173266/2021-34, 0026386959.

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 Ampliar o uso, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia secundária à doença renal crônica, submetidos à diálise, com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl, e conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

18 REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.
4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis. United States: Inc. Published by Elsevier Inc, v.60, p.139-56, 2012* Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281
7. Maeda A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). *Proc Natl Acad Sci U S A. United States, v.110, p.5864-9, 2013.*
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2019 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
10. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis. United States, v.42, p.S1-201, 2003.*
11. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl. United States, 2009; 76(113).*
12. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
13. Natoli JL, Boer R, Nathanson BH, Miller RM, Chiroli S, Goodman WG, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis. *BMC Nephrol* 2013;17(14):88. doi: 10.1186/1471-2369-14-88
14. Dukkipati R, Kovesdy CP, Colman S, Budoff MJ, Nissenson AR, Sprague SM, et al. Association of relatively low serum parathyroid hormone with malnutrition-inflammation complex and survival in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2010;20:243–254. doi: 10.1053/j.jrn.2009.10.006.
15. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23
16. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247–288 doi: 10.1111/1744-9987.12058
17. Fernandes E. Are the K/DOQI objectives for bone mineral alterations in stage 3-5 chronic kidney disease patients unreachable or inadequate? *Nefrologia* 2013;33(1):1-6.
18. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:57-61.
19. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):701-8.

20. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315(3):157-61.
21. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989;36(5):897-903. 45.
22. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(1):299-307.
23. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelâmer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2907-14.
24. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(9):2303-10.
25. Chen N, Wu X, Ding X, Mei C, Fu P, Jiang G, et al. Sevelâmer carbonate lowers serum phosphorus effectively in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):152-60.
26. Burke SK, Dillon MA, Hemken DE, Rezabek MS, Balwit JM. Meta-analysis of the effect of sevelâmer on phosphorus, calcium, PTH, and serum lipids in dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther.* 2003;10(2):133-45.
27. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):619-37.
28. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000;101(8):850-5
29. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology.* 1994;192(3):625-30.
30. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253-60.
31. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology.* 1980;137(3):609-16.
32. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelâmer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
33. Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(4):315-9.
34. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382(9900):1268-77.
35. Phannajit J, Wonghakaeo N, Takkavatakarn K, Asawavichienjinda T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2021 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3. Epub ahead of print. PMID: 34061337.
36. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
37. NICE Evidence Update 72 – Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. December. 2014.
38. CADTH rapid response report: Sevelamer for the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness DATE: 21 September 2016. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2016/RC0810%20Sevelamer%20Final.pdf>
39. Sevelamer carbonate 800mg film-coated tablets and 2.4g of anhydrous powder for oral suspension (Renvela®) (No: 641/10) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2299/sevelamer_revela_resub_abb_final_mar_11_for_website.pdf
40. Sevelamer hydrochloride, 800mg tablets (Renagel®) No. (423/07) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2298/sevelamer_hydrochloride_renagel_final_november_2007_for_website.pdf
41. PCDT vigente

42. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelâmer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):232-44
43. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vechio M, Elder JC et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD006023. DOI: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
44. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:1119.
45. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84:998.
46. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1407-1415.
47. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):487-493.
48. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):771-778.
49. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:1268.
50. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:232.

ANEXO 1- SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágios 5D

Dezembro de 2021

1.APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do sevelâmer para a indicação proposta, na perspectiva do SUS.

2.CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3.RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O uso do medicamento sevelâmer é eficaz e seguro em pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágios 3A a 5D quando comparado aos quelantes a base de cálcio?

População-alvo: pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D

Tecnologia: sevelâmer

Comparador: Seguimento clínico com tratamento padrão (quelantes a base de cálcio)

Processo de busca e análise de evidências científicas: Foi conduzida uma busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), Medline (PubMed), Epistemonikos e NICE até dia 19 de agosto de 2021. A busca das evidências disponíveis na literatura, resultou em 2.177 referências, destas, 291 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 1.886 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas sobre o tema. Por fim, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências. A revisão sistemática selecionada teve como objetivo de avaliar a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, aos desfechos clínicos e aos eventos adversos.

Síntese das evidências: Foi conduzida uma busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), Medline (PubMed), Epistemonikos e NICE até dia 19 de agosto de 2021. Ao final, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, a qual teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, aos desfechos clínicos e aos eventos adversos. Como principais achados, o sevelâmer reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio). O uso de sevelâmer também foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001). Ademais, o sevelâmer reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003). A qualidade da evidência foi considerada moderada na maioria dos desfechos, de acordo com os critérios GRADE.

Qualidade da evidência (GRADE):

Mortalidade por todas as causas	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de PTH	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de Cálcio	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Níveis séricos de Fósforo	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Hospitalização	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos cardíacos	() Alta	() Moderada	(x) Baixa	() Muito baixa
Calcificação vascular	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Náuseas	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Vômito	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Diarréia	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Constipação	() Alta	(x) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Hipercalcemia	(x) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4.CONTEXTO

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública crescente em todo o mundo, acompanhada de comorbidades muitas vezes mais graves do que a própria perda da função renal. Dentre elas, destacam-se os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral (DMO), que levam à doença óssea e cardiovascular. Dessa forma, o DMO-DRC, além de poder resultar em fraturas, dor, deformidades ósseas e menor velocidade de crescimento nas crianças, também é fator de risco para calcificação vascular e associa-se a miocardiopatia e hipertrofia do ventrículo esquerdo, com consequente aumento do risco para doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca e morte de causa cardiovascular. Os mecanismos comuns entre a doença óssea e cardiovascular se apoiam nas crescentes evidências de que alterações na remodelação óssea favorecem o desenvolvimento de calcificações extraósseas, principalmente vasculares.^{1,2}

Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores, paratormônio (PTH) e calcitriol, são alterados por múltiplos fatores e o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) é uma das manifestações clássicas dos DMO-DRC, o qual resulta de uma resposta adaptativa às alterações da homeostasia do fósforo e do cálcio decorrente da perda de função renal. Retenção de fósforo e consequente hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de calcitriol, aumento dos níveis séricos de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e resistência óssea à ação do PTH são mecanismos envolvidos na fisiopatogenia do HPTS decorrente da diminuição da função renal.³⁻⁶ Embora o HPTS seja a manifestação clássica do DMO-DRC, doenças de baixa remodelação como a osteomalácea e a doença adinâmica podem estar presentes.

7

Segundo censo de 2020 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que 144.779 pacientes se encontram em diálise, sendo que aproximadamente 93% estão em hemodiálise. Destes, aproximadamente 32% apresentavam hiperfosfatemia⁸, índice semelhante aos observados de 2015 a 2018, ou seja, antes da implementação do PCDT de 2017.

Nos últimos anos, a hiperfosfatemia tomou lugar de destaque na DRC, devido à sua associação com a calcificação extra óssea e mortalidade, principalmente de causa cardiovascular. O controle do fósforo sérico tem sido um dos maiores desafios para os nefrologistas em todo o mundo e o uso de quelantes de fósforo a base de cálcio ou não se torna imperativo.

De acordo com as diretrizes KDIGO 2017, *Canadian Society, Japanese Society e Renal Association*⁹⁻¹¹, o tratamento da hiperfosfatemia secundária à DRC envolve o tratamento não medicamentoso, que inclui dieta com restrição de fósforo (800-1.000 mg ao dia) e adequação dialítica; e o manejo farmacológico da hiperfosfatemia que consiste no uso de quelantes e estão disponíveis no mercado brasileiro duas classes: quelantes à base de cálcio (carbonato ou acetato) e o sevelâmer (não a base de cálcio) sendo os dois disponibilizados pelo SUS.

À época da elaboração do PCDT vigente, embora, 4 RS tenham mostrado menor mortalidade na população com hiperfosfatemia secundária à DRC tratada com sevelâmer quando comparada à tratada com carbonato de cálcio, devido à significativa heterogeneidade entre os estudos e a duração da maioria dos estudos era muito variável, o quelante

carbonato de cálcio permaneceu como primeira escolha para o tratamento da hiperfosfatemia. Nos pacientes que persistirem com níveis elevados de fósforo ou que apresentarem cálcio sérico elevado, após a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso) ou redução dos níveis de cálcio no dialisato (nos casos de hipercalcemia: concentração de cálcio de 2,5 mEq/L, se possível) ou naqueles pacientes que apresentam PTH abaixo de 150 pg/mL, o PCDT recomendou indicar cloridrato de sevelâmer.

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento sevelâmer, em comparação com os quelantes de fósforo (à base de cálcio vs não à base de cálcio), para o tratamento da hiperfosfatemia associada à DRC estágios 3A a 5D, visando avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

O medicamento foi discutido pelo painel como alternativa potencialmente melhor que os quelantes a base de cálcio em relação a mortalidade em pacientes portadores de DRC 5D. Portanto, a condução de uma busca da evidência (realização de PTC) sobre sua indicação é necessária para avaliação da ampliação do uso desta tecnologia.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

Pergunta norteadora: O uso do medicamento sevelâmer é eficaz e seguro em pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágio 5D quando comparado ao tratamento padrão disponível no SUS?

Quadro 1 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]).

População	Portadores de hiperfosfatemia associada à DRC estágios 5D
Intervenção	Sevelâmer
Comparador	Seguimento clínico com tratamento padrão (quelantes a base de cálcio)
Desfechos	<p>Desfechos de eficácia e/ou efetividade:</p> <p>Primários: Nível sérico de PTH, - Mortalidade por todas as causas e cardiovascular</p> <p>Secundários: - Nível sérico de Cálcio, - Nível sérico de fósforo, - Eventos cardíacos; - Calcificação vascular; - Fraturas ósseas;</p> <p>Desfechos de segurança: - Eventos adversos totais e sérios, cardíacos, gastrointestinais</p> <p>-Hipercalcemia -</p>

5.4.1 População

A população alvo foi constituída por pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D.

5.4.2 Intervenção

A intervenção avaliada neste parecer técnico é o tratamento com sevelâmer. O cloridrato de sevelâmer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados.

5.4.3 Comparador

Para comparador foi considerado quelantes à base de cálcio, considerado pelo PCDT vigente a primeira escolha para o tratamento da hiperfosfatemia, sendo o paciente elegível para o uso do sevelamer quando seus níveis de fósforo estiverem acima do alvo, apesar de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, em pelo menos três determinações a intervalos mensais ou trimestrais ou com PTH abaixo de 150 pg/mL.

Discussões relacionadas aos quelantes de fósforo, questionam se a sobrecarga de cálcio ao paciente portador de DRC estágio V dialítica e não dialítica seria maléfica e cursaria com maior calcificação vascular mesmo na ausência de hipercalcemia, devendo o sevelamer também ser primeira escolha de quelante nessa população, podendo o médico prescrever o quelante de fósforo de acordo com os níveis de cálcio, fósforo, PTH e da droga utilizada para tratar o HPTS (2, 15-22).

5.4.4 Desfechos

Foram considerados os seguintes desfechos:

Desfechos de eficácia e/ou efetividade:

-Primários: Nível sérico de PTH, - Mortalidade por todas as causas e cardiovascular

-Secundários: - Nível sérico de Cálcio, - Nível sérico de fósforo, - Eventos cardíacos; - Calcificação vascular; - Fraturas ósseas;

Desfechos de segurança:

- Eventos adversos totais e sérios, cardíacos, gastrointestinais e hipercalcemia

5.4.5 Tipos de estudo

Os tipos de estudos priorizados foram: revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, avaliando o uso de sevelâmer.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, com a participação de um especialista clínico, foi conduzida uma busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, MedLine (via PubMed), Embase (Elsevier), Epistemonikos e NICE até dia 19 de agosto de 2021. Também foram conduzidas buscas em *websites* de agências de avaliação de tecnologias em saúde, além de buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas. Descritores, palavras-chave e termos Decs e MeSH foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Quadro 2. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais, e a busca foi restrita a seres humanos. A seleção dos estudos foi conduzida por dois revisores, acompanhada de um especialista, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso.

Quadro 2. Detalhamento das estratégias de busca efetuadas em cada plataforma e o número de publicações encontradas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	<pre> ((((((((("sevelamer"[MeSH Terms])) OR (GT335 012)) OR (GT335-012)) OR ("sevelamer hydrochloride"[All Fields])) OR (Hydrochloride, Sevelamer)) OR ("renagel"[All Fields])) OR ("sevelamer carbonate"[All Fields])) OR (Carbonate, Sevelamer) ((((((((((((((((((((("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]) OR (Chronic Renal Insufficiencies)) OR (Renal Insufficiencies, Chronic")) OR ("chronic renal insufficiency"[All Fields])) OR ("kidney insufficient"[All Fields])) OR (Kidney Insufficiency, Chronic)) OR (Chronic Kidney Insufficiency)) OR (Chronic Kidney Insufficiencies)) OR (Kidney Insufficiencies, Chronic)) OR ("chronic kidney diseases"[All Fields])) OR (Chronic Kidney Disease)) OR (Disease, Chronic Kidney)) OR (Diseases, Chronic Kidney)) OR (Kidney Disease, Chronic)) OR (Kidney Diseases, Chronic)) OR (Chronic Renal Diseases)) OR (Disease, Chronic Renal)) OR (Diseases, Chronic Renal)) OR (Renal Disease, Chronic)) OR (Renal Diseases, Chronic) #1 AND #2 </pre>	673
EMBASE	<pre> 'sevelamer'/exp OR 'sevelamer carbonate'/exp 'chronic kidney failure'/exp #1 AND #2 </pre>	1.147
The Cochrane Library	<pre> sevelamer or sevelamer hydrochloride or renagel or sevelamer carbonate renal insufficiency, chronic or Chronic Kidney Disease #1 AND #2 </pre>	224

Epistemonikos	#1 Sevelamer OR "GT335-012" OR "GT335 012" OR "T335012" OR "Sevelamer Hydrochloride" OR "Hydrochloride, Sevelamer" OR RenaGel OR "Sevelamer Carbonate" OR "Carbonate, Sevelamer" #2"Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disease-Mineral AND Bone Disorder" OR "Chronic Kidney Disease Mineral AND Bone Disorder" OR "CKD-MBD" OR "Renal Osteodystrophy" OR "Osteodystrophies, Renal" OR "Renal Osteodystrophies" OR "Osteodystrophy, Renal"	50
NICE	sevelamer	83
TOTAL		2177

6.2 Seleção de estudos

Os critérios de elegibilidade foram:

1) critérios de inclusão: revisões sistemáticas com meta-análises de ECR, estudos quasi-experimentais; incluindo pacientes adultos com hiperfosfatemia associada à DRC (em qualquer estágio da doença) em uso de sevelâmer, que não responderam ou são intolerantes ao tratamento com quelantes a base de cálcio; ou estudos em comparação direta ou indireta com carbonato ou acetato de cálcio ou placebo; Estudos que avaliaram os desfechos de eficácia e/ou efetividade como: mortalidade por todas as causas e cardiovascular (desfechos duros), nível sérico de PTH, nível sérico de Cálcio, nível sérico de Fósforo, calcificação vascular, fraturas ósseas; Estudos que avaliaram os desfechos de segurança como os eventos adversos (eventos adversos totais, eventos adversos sérios, eventos cardíacos, eventos gastrointestinais e hipofosfatemia).

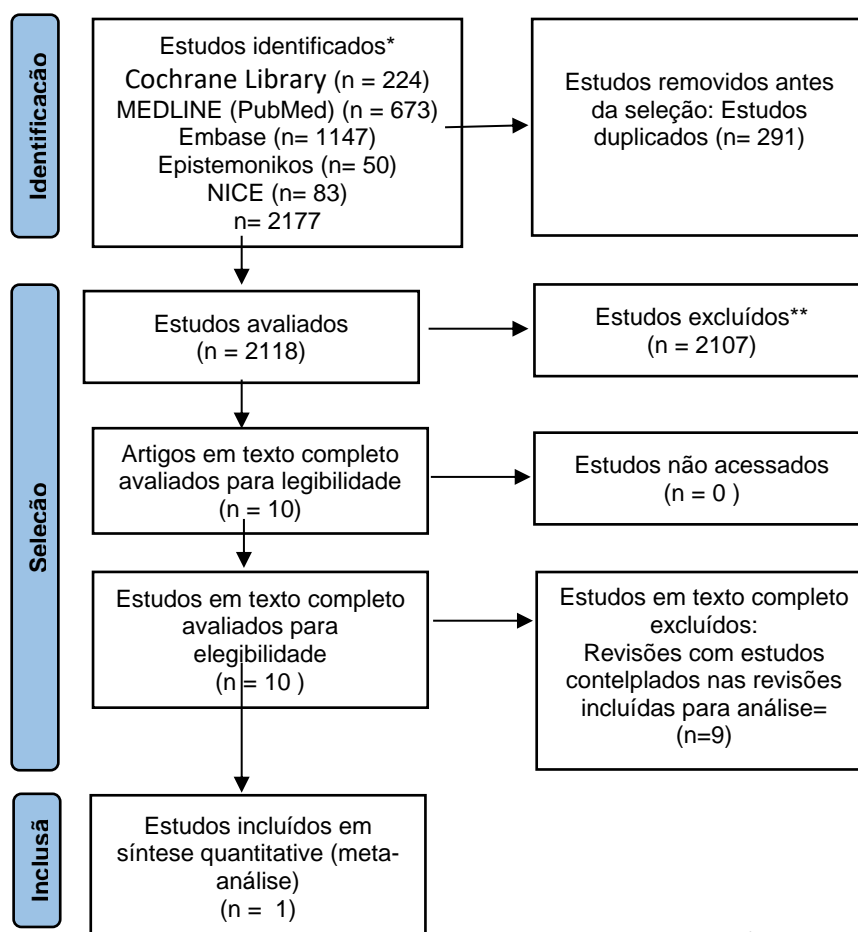
A justificativa para a escolha dos desfechos se deu pelo fato do sevelâmer estar incluído no rol de medicamentos do SUS e consiste em segunda escolha do tratamento no PDCT do DMO-DRC publicado em 2017.

2) critérios de exclusão: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos observacionais, relatos ou séries de casos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos em subpopulações específicas (exemplo: pacientes asiáticos).

Foi realizada a seleção dos estudos, por meio de dois revisores, utilizando o *software* Rayyan, em duas etapas. A seleção dos estudos contou com um terceiro revisor para casos que não houvesse consenso. Na primeira etapa, foi realizada a leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura dos textos completos para confirmação da elegibilidade.

A busca das evidências disponíveis na literatura, resultou em 2.177 referências. Destas, 291 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 1.886 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas sobre o tema. Por fim, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências.

Os resultados da busca de evidência realizada são apresentados na Figura 1 a seguir.



(Adaptado de Page MJ *et al.*, 2021)

Figura 1: Fluxograma da seleção dos estudos.

6.3 Caracterização das revisões selecionadas para síntese das evidências

A revisão sistemática elaborada por Phannajit *et al.*¹², publicada em 2021, na *Journal of Nephrology*, teve como objetivo de avaliar a eficácia dos quelantes de fósforo no manejo da hiperfosfatemia de pacientes com DRC dialítica e não dialítica quanto aos níveis de PTH, cálcio, fósforo, aos desfechos clínicos e aos eventos adversos. Foram incluídos 127 estudos do tipo ensaio clínico randomizado e 20.215 pacientes, sendo que 64 estudos avaliaram o uso de sevelâmer e destes, 36 utilizaram como comparador quelantes a base de cálcio. A descrição sumária da revisão sistemática e a caracterização dos estudos incluídos na revisão, encontram-se nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3. Descrição sumária da Revisão Sistemática incluída no parecer.

Autor/Ano	Desenho do estudo/População	Estudos utilizados na análise	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Phannajit et al, 2021	Revisão sistemática/pacientes adultos (≥ 18 anos de idade) com DRC, incluindo pacientes sem diálise e pacientes em diálise	ECR incluindo grupo paralelo e cross-over.	Sevelâmer/placebo, cálcio carbonato e acetato de cálcio, ou outros	Os desfechos clínicos de interesse foram mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular (CV), eventos CV (definidos como qualquer evento relacionado ao sistema cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, crise hipertensiva, insuficiência cardíaca ou eventos adversos cardiovasculares graves não especificados relatados de acordo com a definição de cada RCT), hospitalização, início da terapia de substituição renal (TRS) e fratura. Os resultados laboratoriais incluíram fosfato sérico; cálcio; hormona paratiroideia intacta (PTH intacta); fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23); fosfatase alcalina total (TAP); fosfatase alcalina específica do osso (BAP); densidade mineral óssea (DMO); pontuações de cálcio da artéria coronária (CAC); lipídio sérico perfles, compreendendo lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e colesterol total; parâmetros do metabolismo da hemoglobina e do ferro, incluindo ferritina sérica, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro à transferrina (TIBC) e saturação da transferrina (TSAT); proteína C reativa sérica (PCR); magnésio sérico; e bicarbonato de soro.	Esta meta-análise incluiu 127 ensaios clínicos randomizados com 20.215 pacientes. As taxas de hospitalização diminuíram significativamente com o uso do sevelâmer (RR 0,527; IC 95% 0,308–0,902). Certos agentes redutores de fosfato melhoraram os parâmetros bioquímicos, incluindo fosfato sérico, cálcio, calcificação de artéria coronária, fator de crescimento de fibroblasto-23, biomarcadores ósseos e perfis lipídicos.

Quadro 4. Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática de Phannajit et al. ¹²

Nº braço-estudo	Estudo (Primeiro autor/nome estudo)	Ano	País	Centro	População	Intervenção	Controle	Tipo ECR	Follow-up tempo (meses)	Total N	Jadad score
Sevelâmer vs placebo											
1	Chertow[1]	1997	Estados Unidos	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Placebo	paralelo	0,5	36	3
2	Russo[2]	2007	Itália	Único	ND 3-5	Cloridrato de sevelâmer	Placebo	paralelo	24	60	3
3	Block[3]	2012	Estados Unidos	Único	ND GFR=20-45 ml/min	Carbonato de sevelâmer	Placebo	paralelo	9	88	3
4	Chue (CRIB-PHOS)[4]	2013	Reino Unido	Único	ND 3	Carbonato de sevelâmer	Placebo	paralelo	10	109	5
5	Lemos[5]	2013	Brasil	Único	ND GFR 36 ± 16.5 ml/min	Cloridrato de sevelâmer	Tratamento Padrão	paralelo	24	79	3
6	Chen[6]	2014	China	Multi (18)	Diálise	Carbonato de sevelâmer	Placebo	paralelo	2	205	3
7	Liabeuf, S.[7]	2017	França	Multi (15)	ND 3b/4	Carbonato de sevelâmer	Placebo	paralelo	3	78	5
8	Riccio[8]	2018	Itália	Único	ND 3-5	sevelâmer	Placebo	paralelo	3	69	3
9	Ruggiero[9]	2019	Itália	Multi (2)	ND GFR>15mL/min/1.73m ²	Carbonato de sevelâmer	Tratamento Padrão	Crossover	3	106	3
Sevelâmer vs Quelantes de fosfato à base de cálcio											
10	Bleyer[10]	1999	Estados Unidos	Multi	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	Crossover	4	80	3
11	Chertow[11]	2002	Multi (EUA +Europa)	Multi	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Quelantes de fosfato à base de cálcio	paralelo	12	200	3
12	Hervas[12]	2003	Espanha	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	8,5	40	3
13	Sadek[13]	2003	França	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	5	42	3
14	Qunibi (CARE)[14]	2004	Estados Unidos	Multi (2)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	98	5
15	Shaheen[15]	2004	Arábia Saudita	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	Crossover	2	40	3
16	Block[16]	2005	Estados Unidos	Multi (5)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Quelantes de fosfato à base de cálcio	paralelo	18	148	3

17	Koiwa[17]	2005	Japão	Único	Diálise	sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	2	56	3
18	De Santo[18]	2006	Itália	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	<i>Crossover</i>	6	32	2
19	Liu[19]	2006	Taiwan	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	73	3
20	Block[20]	2007	Estados Unidos	Multi (5)	Diálise	sevelâmer	Quelantes de fosfato à base de cálcio	paralelo	44	127	3
21	Russo[2]	2007	Itália	Único	ND 3-5	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	24	60	3
22	Barreto (BRiC)[21] + Cancela[22]	2008	Brasil	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	12	101	3
23	Caglar[23]	2008	Turquia	Único	ND 4	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	50	5
24	Ferreira[24]	2008	Reino Unido, Portugal	Multi (16)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	12	91	3
25	Quniibi (CARE-2)[25]	2008	Estados Unidos	Multi (26)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	12	203	3
26	Evenepoel[26]	2009	Multi (Europa)	Multi (15)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	3	143	3
27	Suki (DCOR)[27]	2009	Estados Unidos	Multi(75)	Diálise	sevelâmer	Quelantes de fosfato à base de cálcio	paralelo	20	2103	3
28	Lin[28,29]	2010	Taiwan	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	52	3
29	Oliveira[30]	2010	Brasil	Único	ND 3-4	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	1.5	42	3
30	Sezer[31]	2010	Turquia	Único	Diálise	sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	24	126	2
31	Kakuta[32]	2011	Japão	Multi (12)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	12	121	2
32	Navarro-Gonzalez[33]	2011	Espanha	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	3	65	3
33	Zwiech[34]	2011	Polônia	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	3	34	3
34	Block[3]	2012	Estados Unidos	Único	ND GFR=20-45 ml/min	sevelâmer carbonate	Acetato de cálcio	paralelo	9	60	3
35	DI Lorio (INDEPENDENT-CKD)[35]	2012	Itália	Multi (12)	ND 3-4	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	36	239	3
36	Seferi[36]	2012	Estados Unidos	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	<i>Crossover</i>	1	54	3
37	Vlassara[37]	2012	Estados Unidos	Único	ND 2-4	Carbonato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	<i>Crossover</i>	2	40	2

38	Yimaz[38]	2012	Turquia	Único	ND 4	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	100	2
39	Chennasamudram[39]	2013	Estados Unidos	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	<i>Crossover</i>	2	30	3
40	Ibrahim[40]	2013	Malásia	Único	Diálise	Carbonato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	<i>Crossover</i>	1.5	104	3
41	Di Lorio (INDEPENDENT-HD)[41]	2013	Itália	Multi (18)	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Quelantes de fosfato à base de cálcio	paralelo	25	466	3
42	Ahmed[42]	2014	Pakistão	Único	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	6	140	3
43	Lin[43,44]	2014*	Taiwan	Multi	Diálise	Cloridrato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	12	75	3
44	Zhao[45]	2014	China	Único	Diálise	Carbonato de sevelâmer	Acetato de cálcio	paralelo	2	68	3
45	Yubero-Serrano[46]	2015	Estados Unidos	Multi (2)	ND 2-4	Carbonato de sevelâmer	Carbonato de cálcio	paralelo	6	117	2

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

7.1 Análise da qualidade da revisão sistemática

Para avaliação da qualidade da revisão sistemática foi utilizada a ferramenta AMSTAR-2.¹³ Este instrumento foi desenvolvido para documentar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e de estudos não randomizados. A ferramenta consiste em uma avaliação crítica de 16 domínios com opções de avaliação de "Sim", "Parcialmente Sim" e "Não". A avaliação da qualidade foi realizada de forma independente por dois revisores, seguidas de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Os critérios avaliados foram: perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão com relação à pergunta PICO; existência ou alteração de protocolo; processo de seleção do desenho dos estudos; abrangência e detalhamento da estratégia de busca; processo de seleção dos estudos e extração dos dados; lista e justificativa para estudos excluídos; descrição dos estudos incluídos, avaliação de risco de viés, avaliação de fontes de financiamento dos estudos incluídos, realização da meta-análise de forma apropriada e com atenção para questões de heterogeneidade e risco de viés, atenção para viés de publicação e possível conflito de interesse. A qualidade metodológica geral da revisão sistemática selecionada para atualização foi classificada como moderada, com base nos 16 domínios. Observou-se que a revisão sistemática de Phannajit et al., 2021 não apresentou uma lista dos estudos excluídos e não mencionou se os estudos incluídos apresentaram fontes de financiamentos. A avaliação da qualidade da revisão sistemática de Phannajit et al., 2021 encontra-se no Quadro 5.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés da revisão sistemática Phannajit et al, 2021.

		AMSTAR-2																Confiança na revisão	
Revisão Sistemática		Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16		
1	Phannajit et al, 2021	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	Verde	moderada

Legenda: Verde “Sim”; Vermelho “Não”; Amarelo “Sim Parcial”.

Para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, Phannajit et al., 2021 aplicou a pontuação de Jadad. Dos 127 estudos incluídos, 107 (84,3%) foram avaliados com boa qualidade (pontuação de 3-5), enquanto os demais, 20 (15,7%) apresentaram qualidade razoável (pontuação de 1–2). A avaliação dos estudos considerados para o presente relatório que avaliaram sevelâmer versus quelantes à base de cálcio, 83,3% (30) foram avaliados com boa qualidade, atingindo a pontuação entre 3-5. Somente 16,7% (6) apresentaram qualidade razoável.

Avaliação do viés de publicação

Segundo Phannajit et al., 2021, a avaliação de viés de publicação foi realizada utilizando-se o modelo de regressão de Egger ($p < 0,05$). Não houve evidência estatística de presença de viés de publicação em Phannajit et al., 2021 para a tecnologia sevelâmer e os desfechos estudados (Figuras 2 e 3).

Table 1 Meta-analysis of clinical outcomes

Outcomes	Study-arms	No of patients	Risk ratio (95%CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity	Egger's test
All-cause mortality							
Sevelamer	16	5421	0.610 (0.401–0.929)	0.021	69.30	<0.001	0.26
Lanthanum	10	1885	0.467 (0.337–0.647)	<0.001	0	0.81	0.11
Iron-based PBs	6	2136	0.845 (0.459–1.555)	0.6	0	0.95	0.96
Magnesium-based PBs	2	182	0.359 (0.071–1.805)	0.2	0	0.75	0.74
Cardiovascular mortality							
Sevelamer	7	3131	0.513 (0.153–1.721)	0.280	84.45	<0.001	0.5
Lanthanum	2	140	1.303 (0.166–10.263)	0.801	0	0.854	N/A
Sudden death							
Sevelamer	3	608	0.305 (0.044–2.093)	0.227	80.00	<0.001	N/A
Cardiovascular events							
Sevelamer	15	3993	0.549 (0.272–1.111)	0.095	68.35	<0.001	0.38
Lanthanum	10	2678	0.752 (0.551–1.026)	0.072	16.85	0.288	0.14
Iron-based PBs	5	1204	0.800 (0.522, 1.225)	0.3	0	0.69	0.03
Magnesium-based PBs	2	182	0.467 (0.144–1.512)	0.2	0	0.74	N/A
Niacin-based agents	3	908	1.015 (0.338, 3.048)	0.9	8.326	0.34	0.14
Tenapanor	2	326	0.262 (0.058–1.184)	0.08	0	0.84	N/A
Bixalomer	2	265	0.934 (0.139–6.277)	0.9	0	0.4	N/A
Hospitalization							
Sevelamer	5	1029	0.527 (0.308–0.902)	0.02	80.52	<0.001	0.84
Lanthanum	3	127	0.906 (0.400–2.052)	0.8	0	0.71	0.22

Figura 2: Teste de Egger para avaliação de viés de publicação. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

Table 2 Meta-analysis of laboratory outcomes

Outcomes	Study-arms	Patients	SMD (95%CI)	P-value	I ²	Egger's test
Serum phosphate						
Sevelamer	61	8764	-0.074 (-0.267, 0.118)	0.5	94.15	0.76
Lanthanum	43	4663	-0.987 (-1.293, -0.681)	<0.001	95.03	0.42
Iron-based PBs	32	4644	-1.469 (-1.837, -1.102)	<0.001	96.50	<0.001
Mg-based PBs	15	902	-0.410 (-0.851, 0.030)	0.07	87.48	0.76
Niacin-based agents	13	1032	-0.948 (-1.397, -0.499)	<0.001	89.94	0.94
Bixalomer	5	454	-1.079 (-2.048, -0.110)	0.03	95.34	0.53
Serum calcium						
Sevelamer	56	7397	-0.628 (-0.840, -0.417)	<0.001	94.06	0.61
Lanthanum	32	3618	-0.135 (-0.746, 0.476)	0.7	97.79	<0.001
Iron-based PBs	24	2918	0.121 (-0.105, 0.348)	0.3	87.41	0.36
Mg-based PBs	13	764	-0.460 (-0.944, 0.023)	0.06	88.86	0.06
Niacin-based agents	10	832	-0.019 (-0.278, 0.240)	0.9	63.9	0.003
Bixalomer	5	454	0.231 (0.046, 0.416)	0.01	0	0.15
Tenapanor	6	290	-0.311 (-0.544, -0.078)	0.01	0	0.05
Serum intact parathyroid hormone (intact PTH)						
Sevelamer	55	7208	-0.032 (-0.284, 0.219)	0.80	95.84	0.22
Coronary artery calcium (CAC) score						
Sevelamer	11	1016	-0.244 (-0.527, 0.039)	0.09	78.99	0.89
Lanthanum	8	420	-0.708 (-1.358, -0.058)	0.03	88.91	0.75

Figura 3: Teste de Egger para avaliação de viés de publicação. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

8.SÍNTESE DOS RESULTADOS

Para a fase de extração dos dados incluídos, foi elaborado um instrumento, sob supervisão de um especialista. A ferramenta consistiu em um roteiro composto por duas partes: i) dados gerais do estudo (Autores, ano de publicação, região, número de estudos analisados, tipos de estudo, número total da amostra); ii) Dados relacionados com a pergunta PICO (intervenção e controle, número de participantes, desfechos avaliados, resultados). Esta etapa foi realizada de forma independente por dois revisores, seguidas de discussão para quaisquer discrepâncias, com consulta ao especialista da área, caso não houvesse consenso. Não foi necessário contato com autores dos estudos incluídos.

8.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

DESFECHOS PRIMÁRIOS

1.Mortalidade por todas as causas

Em relação à mortalidade por todas as causas, na RS de Phannajit et al., 2021, foram incluídos 16 braços de estudos com 3 braços envolvendo pacientes não-dialíticos e 13 com pacientes em diálise, totalizando 5421 pacientes. Na análise geral, sevelâmer associou-se à mortalidade significativamente mais baixa (RR 0,594, IC 95% 0,363–0,972, P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio).

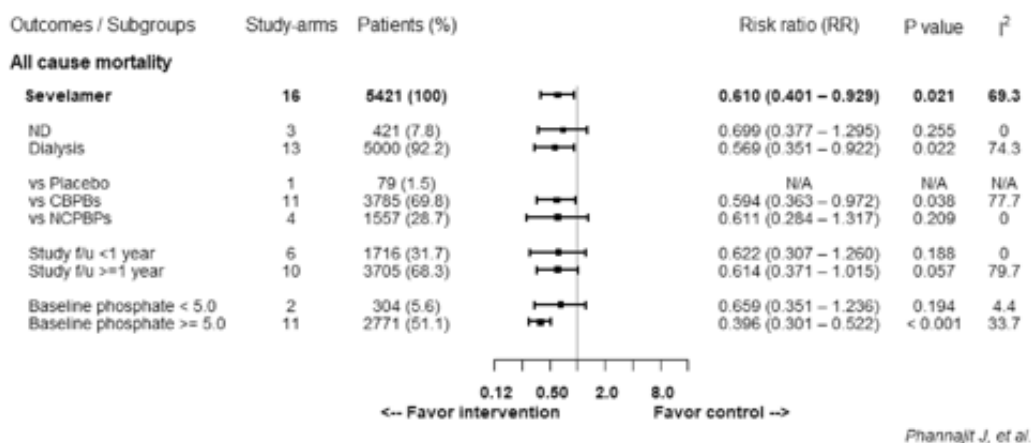


Figura 4. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por todas as causas. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

2.Mortalidade por causas cardiovasculares

Em relação à mortalidade por causa cardiovascular, foram incluídos 7 braços de estudos totalizando 3131 pacientes. No entanto, sevelâmer não reduziu significativamente a mortalidade por causa cardiovascular em comparação

com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) e quelantes não à base de cálcio (RR 0,465; IC 95% 0,112, 1,937, P= 0,293).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95%CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
CV mortality						
<u>Sevelamer</u>	7	3131	0.513 (0.153, 1.721)	0.280	84.45	< 0.001
ND	1	117	-	-	-	-
<u>Dialysis vs placebo</u>	6	3014	0.429 (0.118, 1.557)	0.198	86.79	< 0.001
<u>vs CBPBs</u>	5	2829	0.465 (0.112, 1.937)	0.293	89.60	< 0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	2	302	0.815(0.102, 6.518)	0.847	0	0.857
<u>Study f/u <1 year</u>	4	461	1.152 (0.267, 4.918)	0.849	0	0.911
<u>Study f/u ≥1 year</u>	3	2670	0.293 (0.051, 1.693)	0.170	94.71	< 0.001
<u>Lanthanum</u>	2	140	1.303 (0.166, 10.263)	0.801	0	0.854
CV mortality due to sudden death						
<u>Sevelamer</u>	3	608	0.305 (0.044, 2.093)	0.227	80	< 0.001
CV event (specific entitles)						
Myocardial infarction (fatal and non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	6	617	1.117 (0.306, 4.080)	0.867	0	0.798
<u>Lanthanum</u>	3	178	1.511 (0.245, 9.329)	0.657	0	0.465
Myocardial infarction (non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	4	298	0.986 (0.202, 4.806)	0.986	0	0.612
<u>Lanthanum</u>	2	143	1.458 (0.092, 23.206)	0.789	34.60	0.216
Stroke						
<u>Sevelamer</u>	5	349	1.922 (0.555, 6.659)	0.303	0	0.985
<u>Lanthanum</u>	3	206	1.743 (0.336, 9.057)	0.509	0	0.857
Heart failure						
<u>Sevelamer</u>	3	333	0.280 (0.046, 1.687)	0.165	0	0.963
<u>Lanthanum</u>	4	241	1.574 (0.374, 6.628)	0.537	0	0.658

Figura 5. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de mortalidade por causas cardiovasculares. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

3. Nível sérico de Fósforo

Em Phannajit et al., 2021, 61 braços de estudos avaliaram o nível sérico de fósforo em 8764 pacientes. De acordo com Phannajit et al., 2021, a redução dos níveis de fósforo foi semelhante entre o sevelâmer e os quelantes à base de cálcio (SMD - 0,113; IC 95% -0,343, 0,118; P= 0,3).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Laboratory outcomes						
Serum phosphate						
<u>Sevelamer</u>	61	8764	-0.074 (-0.267, 0.118)	0.5	94.15	<0.001
ND	16	1263	-0.203 (-0.594, 0.188)	0.3	91.04	<0.001
<u>Dialysis</u>	45	7501	-0.028 (-0.252, 0.196)	0.8	94.77	<0.001
<u>vs placebo</u>	8	689	-0.781 (-1.515, -0.047)	0.04	94.62	<0.001
<u>vs CBPBs</u>	35	4782	-0.113 (-0.343, 0.118)	0.3	91.97	<0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	18	3293	0.307 (-0.033, 0.647)	0.08	94.66	<0.001

Figura 6. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de fósforo. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

4. Hospitalização

De acordo com Phannajit et al., 2021, 5 braços de estudos avaliaram a ocorrência de hospitalização, sendo 2 braços com pacientes não dialíticos (575 pacientes) e 3 braços com pacientes em diálise (454 pacientes), totalizando 1029 pacientes. Sevelâmer resultou em hospitalização significativamente menor quando comparado aos quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,458; IC 95% 0,264, 0,794; P=0,005).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Hospitalization						
<u>Sevelamer</u>	5	1029	0.527 (0.308, 0.902)	0.02	80.52	<0.001
ND	2	575	0.572 (0.111, 2.957)	0.51	85.31	0.009
<u>Dialysis</u>	3	454	0.585 (0.356, 0.961)	<0.001	66.63	0.05
<u>vs placebo</u>	1	109	-	-	-	-
<u>vs CBPBs</u>	4	920	0.458 (0.264, 0.794)	0.005	82.68	0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	0	0	-	-	-	-
<u>Study f/u <1 year</u>	2	151	1.217 (0.394, 3.758)	0.733	0	0.387
<u>Study f/u ≥1 year</u>	3	878	0.462 (0.259, 0.521)	0.009	88.42	<0.001

Figura 7. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na ocorrência de hospitalização. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

1. Nível sérico de cálcio

De acordo com Phannajit et al., 2021, sevelâmer associou-se à redução do cálcio sérico em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) (SMD - 0,985; IC 95% -1,262, -0,709; P<0,001).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Serum calcium						
<u>Sevelamer</u>	56	7397	-0.628 (-0.840, -0.417)	<0.001	94.06	<0.001
ND	14	1134	-0.403 (-0.862, 0.057)	0.09	92.65	<0.001
<u>Dialysis</u>	42	6263	-0.705 (-0.949, -0.462)	<0.001	94.48	<0.001
<u>vs placebo</u>	7	499	-0.028 (-0.371, 0.316)	0.9	71.66	0.002
<u>vs CBPBs</u>	32	4606	-0.985 (-1.262, -0.709)	<0.001	93.63	<0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	17	2292	-0.222 (-0.621, 0.176)	0.3	94.79	<0.001

Figura 8. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de cálcio. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

2. Nível sérico de PTH

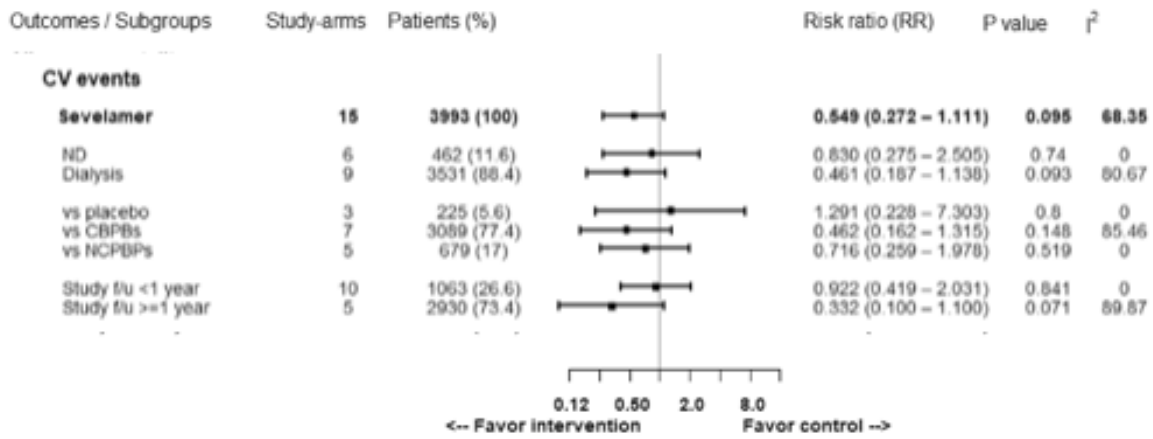
De acordo com Phannajit et al., 2021, sevelâmer não reduziu significativamente o PTH sérico em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio) (SMD - 0,014; IC 95% -0,446, 0,418; P= 0.95).

<u>Outcomes/Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
Serum intact PTH						
<u>Sevelamer</u>	55	7208	-0.032 (-0.284, 0.219)	0.80	95.84	<0.001
ND	14	1120	-0.283 (-0.915, 0.349)	0.38	95.86	<0.001
<u>Dialysis</u>	41	6088	0.048 (-0.228, 0.324)	0.73	95.83	<0.001
<u>vs placebo</u>	7	555	0.166 (-0.176, 0.507)	0.34	74.73	0.001
<u>vs CBPBs</u>	31	4385	-0.014 (-0.446, 0.418)	0.95	97.38	<0.001
<u>vs other NCBPBs</u>	17	2268	-0.118 (-0.348, 0.112)	0.31	84.26	<0.001

Figura 9. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na redução dos níveis de PTH. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

3. Eventos cardíacos

Não houve diferença significativa nos eventos cardiovasculares quando comparado o sevelâmer com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,462; IC 95% 0,162 – 1,315; P=0,148). Sevelâmer não mostrou redução significativa nos eventos cardiovasculares, seja infarto do miocárdio (fatal e não fatal) (RR 1.117; IC 95% 0.306 – 4.080; p=0,867), acidente vascular cerebral (RR 1.922; IC 95% 0,555 – 6,659; p=0,303 ou insuficiência cardíaca (RR 0,280; IC95% 0, 046 – 1,687; p=0.165).



Phannajit J, et al.

Figura 10. Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de: Phannajit J, et al. 2021.

Outcomes/Agents/Subgroups	Study-arms	no of patients	Standardized mean difference (95% CI)	P-value	I ²	P for heterogeneity
CV event (specific entitles)						
Myocardial infarction (fatal and non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	6	617	1.117 (0.306, 4.080)	0.867	0	0.798
<u>Lanthanum</u>	3	178	1.511 (0.245, 9.329)	0.657	0	0.465
Myocardial infarction (non-fatal)						
<u>Sevelamer</u>	4	298	0.986 (0.202, 4.806)	0.986	0	0.612
<u>Lanthanum</u>	2	143	1.458 (0.092, 23.206)	0.789	34.60	0.216
Stroke						
<u>Sevelamer</u>	5	349	1.922 (0.555, 6.659)	0.303	0	0.985
<u>Lanthanum</u>	3	206	1.743 (0.336, 9.057)	0.509	0	0.857
Heart failure						
<u>Sevelamer</u>	3	333	0.280 (0.046, 1.687)	0.165	0	0.963
<u>Lanthanum</u>	4	241	1.574 (0.374, 6.628)	0.537	0	0.658

Figura 11. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de eventos cardíacos. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

4. Calcificação vascular

Sevelâmer reduziu significativamente a calcificação vascular no subgrupo de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003), e em estudos com duração de acompanhamento ≥ 1 ano (SMD= -0,185 (-0,323, - -0,048; P=0,008).

<u>Outcomes/ Agents/Subgroups</u>	<u>Study-arms</u>	<u>no of patients</u>	<u>Standardized mean difference (95% CI)</u>	<u>P-value</u>	<u>I²</u>	<u>P for heterogeneity</u>
CAC score						
Sevelamer	11	1016	-0.244 (-0.527,0.039)	0.09	78.99	<0.001
ND	6	361	-0.286 (-0.928, ,0.356)	0.4	88.52	<0.001
Dialysis	5	655	-0.199 (-0.353, -0.045)	0.01	0	0.6
vs placebo	3	198	-0.525 (-1.449, 0.400)	0.3	89.65	<0.001
vs CBPBs	7	770	-0.254 (-0.420, -0.088)	0.003	22.83	0.3
Study f/u <1 year	3	195	-0.429 (-1.785, 0.927)	0.5	94.73	<0.001
Study f/u ≥1 year	8	821	-0.185 (-0.323, -0.048)	0.008	0	0.8

Figura 12. Efeito do sevelâmer comparado a outros tratamentos na prevenção de calcificação vascular. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

5. Eventos gastrointestinais

Em relação aos eventos gastrointestinais, não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos náuseas (RR 0,84; IC95% 0,48-1,49; P=0,56), vômitos (RR 1,03; IC95% 0,57-1,86; P=0,92) diarreia (RR 1,03; IC95% 0,55-1,91; P=0,93) e constipação (RR 1,51; IC95% 0,38-6,02; P= 0,56) entre o grupo que recebeu sevelâmer em comparação com o grupo que recebeu quelantes de fosfato à base de cálcio.

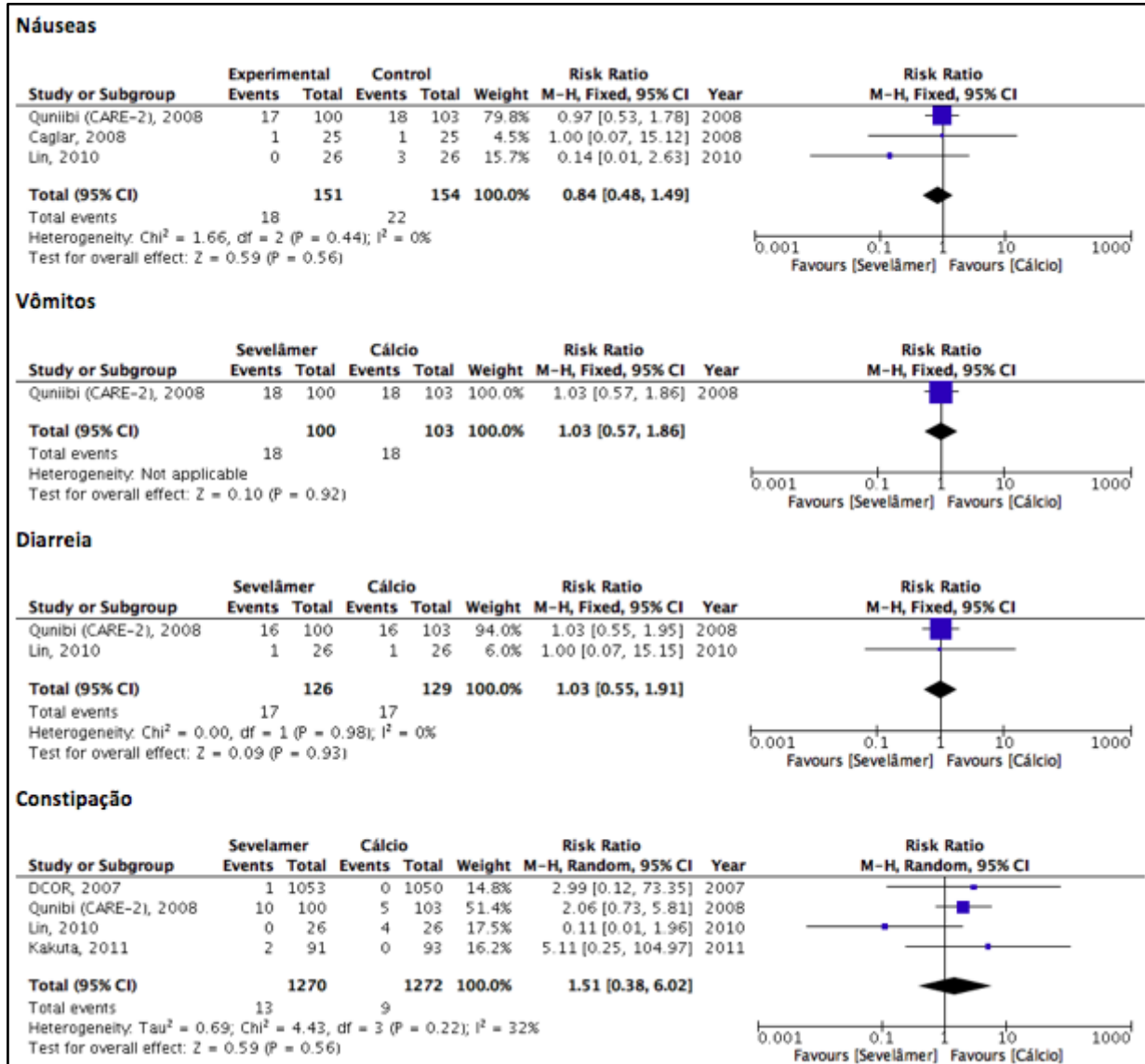


Figura 13: Gráfico de metanálise (forest plot) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de eventos gastrointestinais. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

6. Hipercalcemia

O uso do sevelâmer é fator de proteção para a ocorrência de hipercalcemia com risco relativo total de RR 0,29 (IC95% 0,19-0,45; P < 0,00001) quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio.

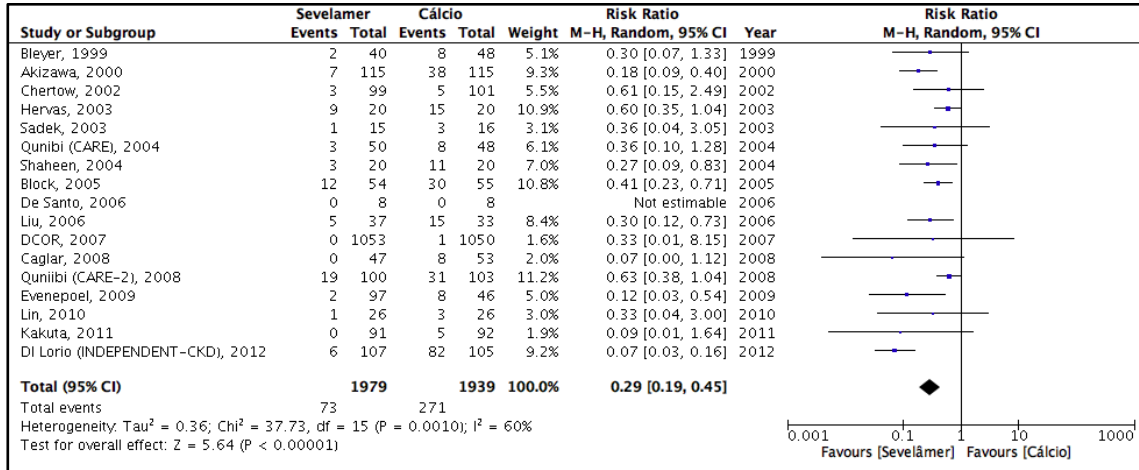


Figura 14: Gráfico de metanálise (*forest plot*) do efeito do sevelâmer comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio na ocorrência de hipercalcemia. Adaptado de Phannajit J, et al. 2021.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*¹⁴. Segundo os critérios do GRADE, foram considerados de moderada qualidade da evidência os desfechos dos grupos sevelâmer vs. carbonato de cálcio: mortalidade por todas as causas, nível sérico de fósforo, hospitalização, nível sérico de cálcio, calcificação vascular, eventos adversos gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e constipação. Os desfechos mortalidade por causas cardiovasculares, nível sérico de PTH e eventos cardíacos apresentaram baixa qualidade da evidência. Finalmente, o evento adverso hipercalcemia foi considerado de alta qualidade da evidência. A análise da evidência a partir dos critérios GRADE está apresentada no Quadro 6.

Quadro 6. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE.

Certainty assessment							Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade por todas as causas										
5421 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	RR 0.594 (0.363 para 0.972)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Mortalidade por causas cardiovasculares										
3131 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^c	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.465 (0.112 para 1.937)	0 menos por 1.000 (de 2 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Nível sérico de Fósforo										
8764 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^e	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.113 (-0.343 para 0.118)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO

Hospitalização

1029 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^f	não grave	não grave	nenhum	RR 0.458 (0.264 para 0.794)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
--------------------	-----	------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	--------------------------------	--	------------------	---------

Nível sérico de Cálcio

7397 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^g	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.985 (-1.262 para -0.709)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	---------------------------------	------------------	------------

Nível sérico de PTH

7208 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^h	não grave	grave ^d	nenhum	SMD -0.014 (-0.446 para 0.418)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------------	---------------------------------	---------------	------------

Calcificação vascular

1016 participantes	ECR	não grave ^a	grave ⁱ	não grave	não grave	nenhum	SMD -0.254 (-0.420 para -0.088)	-- por 1.000 (de -- para --)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	--------------------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	---------------------------------	------------------	------------

Eventos cardíacos

3993 participantes	ECR	não grave ^a	grave ^j	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.462 (0.162 para 1.315)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	--------------------	-----------	--------------------	--------	--------------------------------	--	---------------	------------

Eventos gastrointestinais: náuseas

305 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	RR 0.84 (0.48 para 1.49)	1 menos por 1.000 (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
-------------------	-----	------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------	--	------------------	----------------

Eventos gastrointestinais: vômitos

203 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^{d,k}	nenhum	RR 1.03 (0.57 para 1.86)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
-------------------	-----	------------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	-----------------------------	--	------------------	----------------

Eventos gastrointestinais: diarreia

255 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^{d,k}	nenhum	RR 1.03 (0.55 para 1.91)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
-------------------	-----	------------------------	-----------	-----------	----------------------	--------	-----------------------------	--	------------------	----------------

Eventos gastrointestinais: constipação

2542 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	RR 1.51 (0.38 para 6.02)	2 menos por 1.000 (de 6 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	NÃO IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	-----------------------------	--	------------------	----------------

Hipercalemia

3918 participantes	ECR	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 0.29 (0.19 para 0.45)	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
--------------------	-----	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------------------	--	--------------	------------

CI: Confidence interval (do inglês, intervalo de confiança); RR: Risk ratio (do inglês, risco relativo); ECR: ensaio clínico randomizado. **a.** De acordo com a Escala de Jadad, a maioria dos estudos foi considerada de boa qualidade, apresentando baixo risco de viés (score de 3-5); **b.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=69,3\%$); análise por subgrupos; **c.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=84,45\%$); análise por subgrupos; **d.** Amplo intervalo de confiança (IC95%) em torno da estimativa de efeito, incluindo a nulidade, sendo impreciso em relação a risco ou benefício; **e.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=94,15\%$); análise por subgrupos; **f.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=80,52\%$); **g.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=94,06\%$); **h.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=95,84\%$); **i.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=78,99\%$); **j.** Presença de alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=68,35\%$); **k.** Tamanho amostral pequeno, não atingindo o tamanho ótimo da informação para desfechos dicotômicos (300 eventos).



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carbonato de cálcio e o cloridrato de sevelâmer são os quelantes intestinais de fósforo disponíveis e mais utilizados no nosso meio. Entre os quelantes de fósforo contendo cálcio, o carbonato de cálcio é atualmente a primeira escolha. Ele quela o fósforo oriundo da dieta na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos quelantes à base de cálcio é que podem resultar em sobrecarga de cálcio e episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise.¹⁸⁻²¹ O cloridrato de sevelâmer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio. Como não é absorvido no intestino, é uma alternativa ao carbonato de cálcio para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com DRC em estágios avançados.

Devido ao fato de o sevelâmer diminuir o nível de fósforo e não aumentar os de cálcio, sugere-se que o uso desse medicamento possa evitar ou retardar calcificações extra esqueléticas, principalmente em vasos. Pela existência de dados na literatura associando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e da mortalidade¹⁵⁻¹⁹, postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio poderia diminuir a mortalidade desses pacientes.

A elegibilidade para o tratamento da hiperfosfatemia com sevelâmer, segundo o PCDT vigente, consiste em orientações direcionadas para a população adulta com DRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, em pelo menos três determinações a intervalos mensais ou trimestrais com ou sem uso de quelantes à base de cálcio. Também indica-se o sevelâmer para adultos com DRC em fase dialítica em programa regular de TRS há pelo menos 3 meses com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dL apesar do uso de quelantes contendo cálcio na dose máxima sugerida (5 gramas por dia) ou naqueles com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal ou PTH abaixo de 150 pg/mL. O sevelâmer também é utilizado quando há contra-indicação ao uso de quelantes à base de cálcio. Para o público infanto-juvenil com DRC estágios 2 a 4 não dialítica, o sevelâmer é indicado quando com níveis de fósforo estiverem acima dos limites normais para a faixa etária e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal com ou sem uso de quelantes à base de cálcio. Para este grupo, também indica-se o sevelâmer para crianças e adolescentes com DRC estágio 5 não dialítica ou em diálise com níveis de fósforo acima de 6,0 mg/dL (1 a 12 anos) e acima de 5,5 mg/dL (12-18 anos) e com cálcio sérico corrigido para albumina acima do normal, com ou sem uso de quelantes à base de cálcio. São critérios de exclusão para o uso de quelantes a base de cálcio: o nível sérico de cálcio acima dos limites normais do laboratório, corrigido para albumina sérica ou o nível sérico de PTH inferiores a 150 pg/mL.

Discussões relacionadas aos quelantes de fósforo questionam se a sobrecarga de cálcio ao paciente portador de DRC estágio 5D e não dialítica seria maléfica e cursaria com maior calcificação vascular mesmo na ausência de hipercalcemia, acarretando em maior mortalidade, devendo o sevelâmer também ser primeira escolha de quelante nessa

população, podendo o médico prescrever o quelante de fósforo de acordo com os níveis de cálcio, fósforo, PTH e da droga utilizada para tratar o HPTS.²⁰⁻²⁹

Após busca das evidências disponíveis na literatura, uma revisão sistemática foi incluída para a síntese de evidências, sendo selecionada a mais recente e mais completa dentre as encontradas, a qual teve a qualidade metodológica avaliada como moderada, segundo os critérios do AMSTAR-2. Como principais achados, sevelâmer reduziu significativamente a mortalidade por todas as causas (RR 0,594; IC 95% 0,363–0,972; P= 0,038) em comparação com os quelantes de fosfato à base de cálcio (carbonato e acetato de cálcio), mas não apresentou diferença estatisticamente significativa na redução dos eventos ou da mortalidade por causa cardiovascular. O uso de sevelâmer foi associado à redução das taxas de hospitalização (RR 0,458; IC 95% 0,264–0,794; P=0,005) e foi considerado fator de proteção para a ocorrência de hipercalemia quando comparado com os quelantes de fosfato à base de cálcio (RR 0,29; IC95% 0,19–0,45; P< 0,00001). Sevelâmer também reduziu significativamente a calcificação vascular de pacientes em diálise quando comparados com quelantes de fosfato à base de cálcio (SMD= -0,254; IC 95% -0,420, -0,088; P=0,003).

11.REFERÊNCIAS

1. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158–169. doi:10.1016/S0140-6736(13)60439-0
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
3. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2019;12:263-276.
4. Berkoben M, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. [Internet]. UpToDate; 2019 [acesso em 05/01/2021]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hyperphosphatemia-in-chronic-kidney-disease>
5. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD ? *Kidney Int* 2010;78(10):947-9. doi: 10.1038/ki.2010.281. PMID: 21030968.
6. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. In: (Ed.). *Am J Kidney Dis*. United States: Inc. Published by Elsevier Inc, v.60, p.139-56, 2012
7. Maeda A. et al. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. In: (Ed.). *Proc Natl Acad Sci U S A*. United States, v.110, p.5864-9, 2013.
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censo 2020 [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
9. KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, C.K.D.M.D.W.G. KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017; 7(1).
10. Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Volume 7: 1–23

11. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013;17(3):247–288 doi: 10.1111/1744-9987.12058
12. Phannajit J, Wonghakaao N, Takkavatakarn K, Asawavichienjinda T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol*. 2021 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3. Epub ahead of print. PMID: 34061337.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 21:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
14. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from: grade.org.
15. Raggi P, Callister TQ, Coil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation*. 2000;101(8):850-5
16. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology*. 1994;192(3):625-30.
17. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1253-60.
18. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology*. 1980;137(3):609-16.
19. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelâmer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(1):245-52.
20. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9900):1268-77.
21. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelâmer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):232-44
22. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder JC et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD006023. DOI: 10.1002/14651858.CD006023.pub3
23. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:1119.
24. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int* 2013; 84:998.
25. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):487-493.
26. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):771-778.
27. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013; 382:1268.
28. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:232.
29. Spendlin J, Paik JM, Tsacogianis T, et al. Cardiovascular Outcomes of Calcium-Free vs Calcium-Based Phosphate Binders in Patients 65 Years or Older With End-stage Renal Disease Requiring Hemodialysis. *JAMA Intern Med* 2019; 179:741.

ANEXO 2- AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade do uso de sevelâmer no tratamento de hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5 D

Dezembro de 2021



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). A presente avaliação econômica foi elaborada pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a custo-efetividade da tecnologia, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3.MÉTODOS

Foi realizada uma avaliação econômica para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) do sevelâmer comparado aos quelantes a base de cálcio, para o tratamento de hiperfosfatemia associada à Doença Renal Crônica (DRC) estágio 5D no SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde¹. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report (2)* (Quadro 1).

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Antecedentes e objetivos	A incorporação do sevelâmer no SUS foi realizada pré existência da Conitec, portanto, não há PTC vigente e avaliação econômica prévia/disponível.
População-alvo	Pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágio 5D
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparadores	Sevelâmer; quelantes a base de cálcio (carbonato de cálcio)
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não aplicado, de acordo com as Diretrizes do MS, que preconizam a não adoção de taxa de desconto com horizontes temporais de até 1 ano.
Medidas de efetividade	Morte evitada
Estimativa de custos	Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) do MS (preço TED com a Farmanguinhos) e Banco de Preços em Saúde (BPS)
Moeda	Real
Modelo escolhido	Análise de custo-utilidade por meio de árvore de decisão

3.1 População-alvo

O estudo incluiu indivíduos adultos com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D.

3.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.3 Comparadores

Quelantes a base de cálcio (carbonato de cálcio) versus sevelâmer

3.4 Horizonte temporal

Um ano por se tratar de população em diálise, com mortalidade anual elevada (20%).

3.5 Taxa de desconto

Não utilizada por se considerar o horizonte temporal de 1 ano.

3.6 Desfechos de saúde

Morte evitada

3.7 Estimativa de recursos e custos

Para o carbonato de cálcio, foi considerada a dose de 4500 mg ao dia (03 cps de CaCO₃ 3x ao dia), enquanto para o sevelâmer considerou-se 4800 mg ao dia (02 cp 3 x ao dia). O valor do medicamento sevelâmer considerado para a análise de custo-efetividade foi a da aquisição mais recente realizada por meio de TED com a Farmanguinhos (Fiocruz) no valor de R\$1,03 por unidade de sevelâmer. Para o valor do carbonato de cálcio foi considerada a média ponderada segundo a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED).

O quadro 2 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos sevelâmer e carbonato de cálcio por paciente.

Quadro 2- Custo médio mensal e anual dos medicamentos sevelâmer e carbonato de cálcio por paciente.

Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Carbonato de Cálcio	R\$ 0,0901	4500 mg ao dia (03 cps de CaCO ₃ 3x ao dia)	63 cps	R\$ 22,68	R\$ 295,17
Sevelâmer	R\$ 1,03	4800 mg ao dia (02 cp 3 x ao dia)	42 cps	R\$ 173,04	R\$ 2.249,52

3.8 Eficácia

As probabilidades de transição entre os estados (diálise e óbito) foram obtidas da literatura e do Censo Brasileiro em Diálise de 2020 publicado pela SBN e a mortalidade foi estimada em 20% ao ano (3,4). Para o grupo sevelâmer, o RR de mortalidade foi de 0,59 (IC95% 0,363-0,972), ou seja, redução de 41%, segundo a RS e metanálise considerada na elaboração deste relatório (5), sendo considerada a taxa de mortalidade no grupo sevelâmer de 11,8%.

3.9 Modelo econômico

Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade do uso de sevelâmer versus quelantes a base de cálcio para pacientes com hiperfosfatemia associada à DRC estágio 5D, por meio de uma árvore de decisão, construída no *software* TreeAge Pro 2009. Na decisão foram consideradas duas possibilidades: manutenção em uso do medicamento (diálise) e óbito. O formato da árvore de decisão está apontado abaixo:

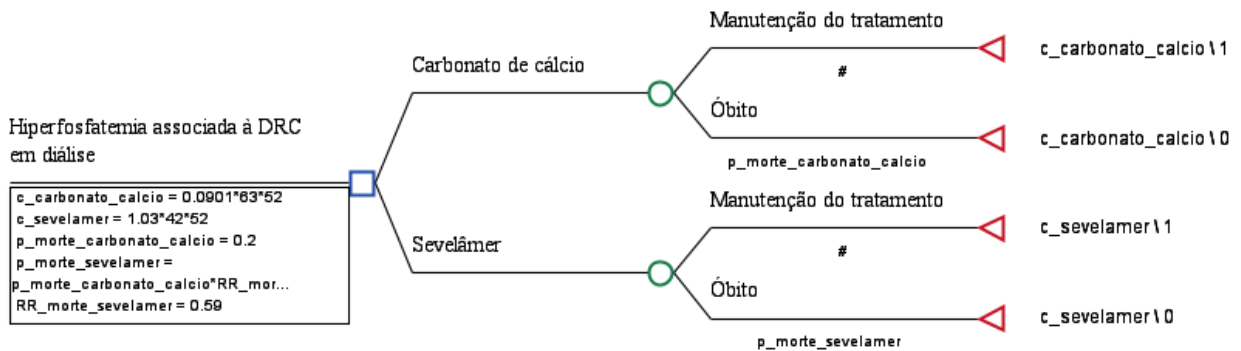


Figura 1. Árvore de decisão para a análise de custo-efetividade.

4. RESULTADOS

A análise mostrou que o uso de sevelâmer resulta em um custo incremental de R\$ 1.954,35 ao ano e uma efetividade incremental de 0,082, em relação a morte evitada. A RCEI foi de R\$ 23.833,57por morte evitada para o sevelâmer (Quadro 3).

Quadro 3. Resultado da análise de custo-efetividade do sevelâmer comparado a quelantes de cálcio.

Tecnologia	Custo	Custo incremental	Efetividade (morte evitada)	Efetividade incremental (morte evitada)	RCEI (R\$/morte evitada)
Carbonato de Cálcio	R\$ 295,17		0,8		
Sevelâmer	R\$ 2.249,52	R\$ 1.954,35	0,882	0,082	R\$ 23.833,57

5.REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
2. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
3. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade. *J Bras Nefrol.* 2020;42(2):191-200. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234
4. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>
5. Phannajit J, Wonghakaao N, Takkavatakarn K, Asawavichienjinda T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Susantitaphong P. The impact of phosphate lowering agents on clinical and laboratory outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nephrol.* 2021 Jun 1. doi: 10.1007/s40620-021-01065-3. Epub ahead of print. PMID: 34061337.
6. De Soarez PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(4):e00040717



ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário da ampliação do uso de sevelâmer no tratamento de hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5 D

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação do uso do sevelâmer para o tratamento de pacientes com hiperfosfatemia associada à doença renal crônica estágio 5D no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). O presente estudo foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (NATS-HCFMB), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do sevelâmer para o tratamento da hiperfosfatemia associada à DRC em pacientes em diálise, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação do uso do sevelâmer no SUS, comparado ao uso dos quelantes a base de cálcio para o tratamento de hiperfosfatemia associada à DRC em pacientes no estágio 5D.

4. MÉTODOS

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (MS) [\(1\)](#).

4.2 Horizonte temporal

5 anos, segundo as Diretrizes do MS.

4.3 Preço proposto para incorporação

Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), não foi identificada compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) no período entre 04/04/2020 a 04/10/2021, sendo considerada a aquisição mais recente por meio de TED com a Farmanguinhos (Fiocruz) no valor de R\$1,03 por unidade de sevelâmer (Quadro 1).

Quadro 1. Custo dos medicamentos sevelâmer e carbonato de cálcio, segundo compras públicas.

Apresentação	Preço unitário praticado em compras públicas	Fonte
Cloridrato de Sevelâmer de 800 mg em embalagens com 180 comprimidos revestidos	R\$ 1,03	TED – Farmanguinhos/Fiocruz

4.4 Custos de tratamento

Para o carbonato de cálcio, foi considerada a dose de 4500 mg ao dia (03 cps de CaCO₃ 3x ao dia), enquanto para o sevelâmer considerou-se 4800 mg ao dia (02 cp 3 x ao dia). O valor do medicamento sevelâmer considerado para o

cálculo do impacto orçamentário foi a da aquisição mais recente realizada por meio de TED com a Farmanguinhos (Fiocruz) no valor de R\$1,03 por unidade de sevelâmer. Para o valor do carbonato de cálcio foi considerada a média ponderada segundo a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED).

O quadro 2 apresenta o custo médio mensal e anual dos medicamentos sevelâmer e carbonato de cálcio por paciente.

Quadro 2- Custo médio mensal e anual dos medicamentos sevelâmer e carbonato de cálcio por paciente.

Medicamento	Preço Unidade	Dose	Uso Semanal	Custo Mensal (por paciente)	Custo Anual (por paciente)
Carbonato de Cálcio	R\$ 0,0901	4500 mg ao dia (03 cps de CaCO ₃ 3x ao dia)	63 cps	R\$ 22,68	R\$ 272,16
Sevelâmer	R\$ 1,03	4800 mg ao dia (02 cp 3 x ao dia)	42 cps	R\$ 183,12	R\$ 2.197,44

4.5 População

Foram considerados três cenários: o principal de demanda aferida, baseado nos dados do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DAF); o alternativo de demanda aferida, com base nos dados da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS)⁴; e o alternativo epidemiológico, baseado nos dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN).

Segundo o cenário principal, dados do DAF mostram que em 2020, 47.064 pacientes receberam sevelâmer, ou seja, 32,5% da população em diálise. Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa carbonato de cálcio teria indicação de sevelâmer como primeira linha por não apresentar hipocalcemia, aumentando para 45,5% dos pacientes em diálise em uso do sevelâmer.

Segundo o cenário alternativo de demanda aferida, dados do SABEIS mostram que em 2020, em torno de 71.955 pacientes receberam sevelâmer (49,7%). Com a ampliação do uso, estima-se que metade dos pacientes que usa carbonato de cálcio teria indicação de sevelâmer como primeira linha por não apresentar hipocalcemia, aumentando para 62,7% dos pacientes em diálise em uso do sevelâmer.

Para o cenário alternativo de abordagem epidemiológica, considerou-se a população prevalente em diálise de 144.779 pacientes, segundo o Censo em Diálise da SBN, 2020, com crescimento anual da população em diálise de 5%. Segundo dados do Censo da SBN de 2020, 60.807 pacientes em diálise, ou seja, 42%, estavam em uso de sevelâmer, enquanto 26% encontram-se em uso de quelantes à base de cálcio, o que totaliza 37.440 pacientes com potencial

indicação do uso do sevelâmer, desde que os níveis de cálcio não estejam reduzidos. Considerando que metade dos pacientes em diálise que usam carbonato de cálcio teria indicação de sevelâmer como primeira linha por não apresentar hipocalcemia, em um ano, haveria aumento de 13% no uso de sevelâmer, considerando *market-share* de 2% a 4% ao ano.

Não há dados do DAF e SIBEIS referentes ao número de pacientes em uso de carbonato de cálcio, já que não se trata de medicamento dispensado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Quadro 3 – Estimativas de população nos três cenários considerados.

Cenário DAF					
Ano	Carbonato de cálcio		Sevelâmer		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	
2020	26%	37.440	32,5%	47.064	DAF
2021	24%	36.484	34,5%	52.446	Estimado
2022	22%	35.116	36,5%	58.261	Estimado
2023	20%	33.520	38,5%	64.526	Estimado
2024	16%	28.157	42,5%	74.792	Estimado
2025	13%	24.021	45,5%	84.075	Estimado
Cenário SIBEIS					
Ano	Carbonato de cálcio		Sevelâmer		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	
2020	26%	37.440	49,7%	71.925	SIBEIS
2021	24%	36.484	51,7%	78.593	Estimado
2022	22%	35.116	53,7%	85.716	Estimado
2023	20%	33.520	55,7%	93.354	Estimado
2024	16%	28.157	59,7%	105.061	Estimado
2025	13%	24.021	62,7%	115.857	Estimado
Cenário SBN (epidemiológico)					
Ano	Carbonato de cálcio		Sevelâmer		Fonte
	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	% pacientes em uso	Total pacientes da diálise em uso	

2020	26%	37.440	42%	60.807	SBN
2021	24%	36.484	44%	66.888	Estimado
2022	22%	35.116	46%	73.425	Estimado
2023	20%	33.520	48%	80.448	Estimado
2024	16%	28.157	52%	91.510	Estimado
2025	13%	24.021	55%	101.629	Estimado

5. RESULTADOS

5.1 Cenário principal - dados DAF (demanda aferida)

No cenário principal considerando dados do DAF para uma demanda aferida, estimou-se um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer de R\$ 5.853.544,30 no primeiro ano, e R\$ 117.635.994,20 ao final de cinco anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento da hiperfosfatemia na população em diálise com a ampliação do uso do sevelâmer (Cenário Principal - dados DAF).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com carbonato de cálcio * (Cenário base)	Taxa de difusão para o sevelâmer	Impacto orçamentário com sevelâmer ** e carbonato de cálcio * (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com sevelâmer
2021	36.484	R\$ 119.323.427,93	34,5%	R\$ 125.176.972,23	R\$ 5.853.544,30
2022	35.116	R\$ 125.290.462,75	36,5%	R\$ 137.582.990,50	R\$ 12.292.527,75
2023	33.520	R\$ 131.554.985,89	38,5%	R\$ 150.915.717,09	R\$ 19.360.731,20
2024	28.157	R\$ 138.132.695,94	42,5%	R\$ 172.013.965,91	R\$ 33.881.269,97
2025	24.021	R\$ 145.039.291,49	45,5%	R\$ 191.287.212,48	R\$ 46.247.920,99
Total em 5 anos		R\$ 659.340.864,01		R\$ 776.976.858,21	R\$ 117.635.994,20

* Custo anual de tratamento com carbonato de cálcio, por paciente = R\$ 272,16; ** Custo anual de tratamento com sevelâmer, por paciente = R\$ 2.197,44.

5.2 Cenário alternativo- dados SABEIS (demanda aferida)

No cenário alternativo que considerou os dados de demanda aferida advindos do SABEIS, foi verificado um impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso de sevelâmer de R\$ 5.853.544,30 no primeiro ano, e R\$ 117.635.994,20 ao final de cinco anos (tabela 2).

Tabela 2 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento da hiperfosfatemia na população em diálise com a ampliação do uso do sevelâmer (Cenário Principal - dados SABEIS).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com carbonato de cálcio * (Cenário base)	Taxa de difusão para o sevelâmer	Impacto orçamentário com sevelâmer ** e carbonato de cálcio * (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com sevelâmer
2021	36.484	R\$ 176.780.102,57	51,7%	R\$ 182.633.646,87	R\$ 5.853.544,30
2022	35.116	R\$ 185.620.386,87	53,7%	R\$ 197.912.914,62	R\$ 12.292.527,75
2023	33.520	R\$ 194.901.406,22	55,7%	R\$ 214.262.137,41	R\$ 19.360.731,20
2024	28.157	R\$ 204.646.418,38	59,7%	R\$ 238.527.688,35	R\$ 33.881.269,97
2025	24.021	R\$ 214.878.681,16	62,7%	R\$ 261.126.602,15	R\$ 46.247.920,99
Total em 5 anos		R\$ 976.826.995,20		R\$ 1.094.462.989,40	R\$ 117.635.994,20

* Custo anual de tratamento com carbonato de cálcio, por paciente = R\$ 272,16; ** Custo anual de tratamento com sevelâmer, por paciente = R\$ 2.197,44.

5.3 Cenário alternativo - dados da SBN (epidemiológico)

A tabela 3 mostra o impacto orçamentário do cenário epidemiológico sem a ampliação do uso e com a ampliação do uso de sevelâmer em 1 a 5 anos. Estimou-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer será de R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano, e R\$ 292.991.706,20 ao final de cinco anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Impacto orçamentário em 5 anos para o tratamento da hiperfosfatemia na população em diálise com a ampliação do uso do sevelâmer (Cenário Epidemiológico).

Ano	População elegível	Impacto orçamentário com carbonato de cálcio * (Cenário base)	Taxa de difusão para o sevelâmer	Impacto orçamentário com sevelâmer ** e carbonato de cálcio * (cenário proposto)	Impacto Orçamentário Incremental com sevelâmer
2021	36.484	R\$ 119.323.427,93	44%	R\$ 156.911.763,46	R\$ 37.588.335,52
2022	35.116	R\$ 125.290.462,75	46%	R\$ 170.904.750,91	R\$ 45.614.288,16
2023	33.520	R\$ 131.554.985,89	48%	R\$ 185.903.565,52	R\$ 54.770.869,58
2024	28.157	R\$ 138.132.695,94	52%	R\$ 208.751.196,33	R\$ 70.618.500,39
2025	24.021	R\$ 145.039.291,49	55%	R\$ 229.861.293,98	R\$ 84.822.002,50
Total em 5 anos		R\$ 659.340.864,00		R\$ 952.332.570,20	R\$ 292.991.706,20

* Custo anual de tratamento com carbonato de cálcio, por paciente = R\$ 272,16; ** Custo anual de tratamento com sevelâmer, por paciente = R\$ 2.197,44.

Estima-se que o impacto orçamentário incremental com a ampliação do uso do sevelâmer no SUS estará entre R\$ 5.853.544,30 e R\$ 37.588.335,52 no primeiro ano, considerando os cenários principal, baseado nos dados do DAF e nos dados da SABELIS e o epidemiológico com base nos dados da SBN. Já ao final de 5 anos de ampliação de uso, estimou-se um impacto incremental que variou de R\$ 117.635.994,20 a R\$ 292.991.706,20, a depender do cenário considerado.

6. LIMITAÇÕES

A principal limitação do estudo realizado diz respeito à estimativa da população-alvo. O sevelâmer pertence ao rol de medicamentos do SUS, estando presente na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente e sendo preconizado pelo atual PCDT, e é contemplado tanto para pacientes com DRC estágios 5D como para pacientes pré dialíticos, porém, não se conhece o número de pacientes com DRC estágios 4 e 5 em uso de carbonato de cálcio que se beneficiaram do uso do sevelâmer como primeira linha. Quanto aos pacientes com DRC estágio 5D, embora existam dados epidemiológicos sobre a população em diálise com hiperfosfatemia em uso de sevelâmer e/ou carbonato de cálcio, são dados estimados, baseados em registros, os quais podem estar superestimados, considerando que aproximadamente 40% dos centros brasileiros de diálise participaram do Censo de 2020, sendo a maioria deles acadêmicos.

Essa hipótese é fortalecida quando comparamos os dados epidemiológicos da SBN com os registros de aquisição do DAF, os quais são 20% inferiores aos dados relatados pela SBN. Por outro lado, os dados da SBN são inferiores aos dados do SABELIS, provavelmente por estes últimos incluírem pacientes não dialíticos.

Outro ponto a destacar é que a taxa de difusão prevista nos três cenários foi definida por meio de pressupostos relacionados à provável utilização futura do paricalcitol no SUS, sendo ainda muito incerta.

Por fim, outra limitação da AIO é o não conhecimento do número de pacientes com contraindicação ao uso do sevelâmer e a não obtenção do número de pacientes em uso de carbonato de cálcio pelo DAF ou SABELIS, já que a droga também é dispensada para outros CID, além deste medicamento ser adquirido pelos municípios.

7. REFERÊNCIAS

1. da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme o SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 13/07/2021.
3. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) [homepage na internet]. Censos anteriores [acesso em 05 jul 2021]. Disponível em: <http://www.censo-sbn.org.br/censosAnteriores>

