



## Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we  
wskazaniu:**

**leczenie hiperkaliemii u dorosłych.**

Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego

Data ukończenia: 26.08.2021

---

# 1 Spis treści

<b>2</b>	<b>WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW.....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE .....</b>	<b>4</b>
3.1	PRZEDMIOT ANALIZY .....	4
3.2	OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ.....	4
3.3	OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ .....	4
3.4	OCENA SIŁY INTERWENCJI .....	4
3.5	OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....	4
3.6	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	4
3.7	PODSUMOWANIE .....	4
<b>4</b>	<b>PRZEDMIOT ANALIZY .....</b>	<b>5</b>
4.1	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego.....	5
4.2	Dodatkowe informacje.....	6
<b>5</b>	<b>OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ .....</b>	<b>6</b>
5.1	Opis stanu klinicznego .....	6
5.2	Obciążenie chorobą na podstawie GBD .....	7
5.3	Technologie alternatywne .....	8
5.3.1.	Technologie alternatywne wg EMA.....	8
5.3.2.	Przegląd wytycznych praktyki klinicznej .....	9
5.3.3.	Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.....	10
5.3.4.	Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce .....	10
<b>6</b>	<b>OCENA POPULACJI DOCELOWEJ.....</b>	<b>11</b>
<b>7</b>	<b>OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH.....</b>	<b>11</b>
7.1	Ocena jakości badań włączonych do analizy.....	11
7.2	Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych.....	12
<b>8</b>	<b>OCENA SIŁY INTERWENCJI.....</b>	<b>12</b>
<b>9</b>	<b>SZACOWANIE LYG.....</b>	<b>18</b>
<b>10</b>	<b>ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE .....</b>	<b>18</b>
<b>11</b>	<b>OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>DODATKOWE INFORMACJE.....</b>	<b>21</b>
<b>13</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>21</b>

## 2 WYKAZ WYBRANYCH SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka podtrzymująca (ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DALY</b>	Lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR</b>	Raport EMA (ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
<b>EUR</b>	Euro – nazwa waluty wprowadzonej w większości państw Unii Europejskiej
<b>GBD</b>	<i>Global Burden of Disease</i>
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <i>ICD-10-CM International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> , wykorzystywana przez NFZ
<b>IHME</b>	ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LZ</b>	Lecznictwo zamknięte
<b>LYG</b>	Zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> )
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> )
<b>RCT</b>	Badanie z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RDTL</b>	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
<b>RoB 2.0</b>	Cochrane Risk of Bias Tool 2.0
<b>RMST</b>	ang. <i>restricted mean survival time</i>
<b>RMTL</b>	ograniczony średni czas utracony
<b>Rpz</b>	Kategoria dostępności produktu leczniczego: wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>YLL</b>	Utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i> )

---

## **3 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE**

### **3.1 PRZEDMIOT ANALIZY**

Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych.

### **3.2 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ**

Polistyrenosulfonian sodu i polistyrenosulfonian wapnia nie są dobrze tolerowane, a ich stosowanie może wiązać się z zagrażającymi życiu skutkami ubocznymi. Dostępność bezpiecznych i skutecznych terapii jest niezaspokojoną potrzebą medyczną. Zgodnie z wytycznymi, patiromer może być stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przypadkach nagłych zagrażających życiu. Nie odnaleziono alternatywnych opcji finansowanych ze środków publicznych.

### **3.3 OCENA WIELKOŚCI POPULACJI DOCELOWEJ**

Wielkość populacji docelowej oszacowano na 491 589 pacjentów.

### **3.4 OCENA SIŁY INTERWENCJI**

Badanie RLY5016-301: Chociaż badanie to wykazało korzyści ze stosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii i zmniejszenia ryzyka nawrotu, potrzebne są dodatkowe dane oceniające terapię patiromerem w perspektywie długoterminowej (>12 tygodni).

Badanie RLY5016-205: Wśród pacjentów z hiperkaliemią stosowanie patiromeru powodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po 4 tygodniach leczenia. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy związane z leczeniem patiromerem utrzymywało się następnie przez 1 rok długotrwałego leczenia.

### **3.5 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH**

Do głównych badań rejestracyjnych RLY5016-301 (dwuczęściowe, pojedynczo zaślepienie, randomizowane, III fazy) i RLY5016-205 (otwarte, randomizowane, II fazy) włączono osoby, które miały podwyższony poziom potasu w surowicy. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w leczeniu hiperkaliemii. W obu badaniach osiągnięto istotność statystyczną w pierwszorzędowych punktach końcowych dotyczących zmiany stężenia potasu w surowicy.

### **3.6 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA**

1. Badanie RLY5016-205: brak zaślepienia, które mogło wpłynąć na rejestrację danych i raportowanie poprzez stronniczość obserwatora, pozwalającą na zaniżanie informacji o zdarzeniach niepożądanych; oraz brak komparatora, co zwiększa możliwość regresji do średniej, przyczyniając się do widocznego obniżenia poziomu potasu w surowicy.

2. Badanie RLY5016-301 było prawie w całości oparte na pomiarach stężenia potasu w surowicy, stopniach hiperkaliemii i hipokaliemii w różnych punktach czasowych oraz odsetku pacjentów, którzy je doświadczali. Zatem punkty końcowe są pochodnymi siebie nawzajem. Ani wydalanie potasu z moczem, ani z kałem nie było badane. Czas obserwacji w ramach badania nie był wystarczający do wiarygodnego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa.

### **3.7 PODSUMOWANIE**

Lek Veltassa został dopuszczony do obrotu dnia 19.07.2017 r. i nie jest finansowany w Polsce. Nie spełnia kryteriów selekcji TLI, nie był oceniany przez AOTMiT. Pierwszorzędowe punkty końcowe badań rejestracyjnych dotyczą zmiany stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej. Wyniki były istotne statystycznie.

## 4 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

### 4.1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

W tabeli poniżej przedstawiono dane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 1 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa</b>	Veltassa
<b>Substancja czynna</b>	patiromer wapniowy z sorbitolem
<b>Kod ATC</b>	V03AE09
<b>Data dopuszczenia do obrotu przez EMA</b>	2017-07-19
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
<b>Oceniane wskazanie</b>	W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
<b>Postać farmaceutyczna</b>	proszek do sporządzania zawiesiny doustnej
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa to 8,4 g patiromeru raz na dobę.
<b>Schemat leczenia</b>	Dawkę dobową można dostosowywać w odstępach jednotygodniowych lub dłuższych w oparciu o stężenie potasu w surowicy krwi i żądany zakres docelowy do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę. W przypadku spadku stężenia potasu w surowicy krwi poniżej żądanego zakresu należy zmniejszyć podawaną dawkę lub zaprzestać jej podawania.
<b>Czas leczenia</b>	terapia ciągła
<b>Szczegółowe warunki stosowania</b>	Produkt leczniczy Veltassa: - należy podawać w 3-godzinnych odstępach od innych doustnych produktów leczniczych; - należy dodać do wody i wymieszać do uzyskania zawiesiny o jednolitej konsystencji, mieszaninę należy przyjąć w ciągu 1 godziny od przygotowania zawiesiny; - można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich; - nie należy go podgrzewać (np. w kuchence mikrofalowej) ani dodawać do podgrzanej żywności i płynów; - nie należy go przyjmować w suchej postaci.
<b>Badania diagnostyczne</b>	jak niżej
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	Badanie stężenia potasu, magnezu i wapnia w surowicy. Wywiad pod kątem zaburzeń pracy żołądka, jelit i połykania występującymi obecnie lub w przeszłości a także przejścia poważnego zabiegu chirurgicznego przewodu pokarmowego. Wywiad pod kątem rzadkich dziedzicznych zaburzeń związanych z nietolerancją fruktozy.

<b>Badania przy monitorowaniu</b>	<p>Stężenie magnezu w surowicy powinno być monitorowane przez co najmniej 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a u pacjentów, u których wystąpiło niskie stężenie magnezu w surowicy, należy rozważyć suplementację magnezu.</p> <p>Gdy jest to wskazane klinicznie, należy monitorować stężenie potasu w surowicy, m.in. po zmianach dotyczących produktów leczniczych, które wpływają na stężenie potasu w surowicy (np. inhibitorów RAA lub leków moczopędnych), i po dostosowaniu dawki patiromeru.</p> <p>Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy u pacjentów z ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii.</p> <p>Monitorowanie pracy żołądka i jelit w trakcie całego leczenia.</p>
-----------------------------------	---

[Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Veltassa]

## 4.2 Dodatkowe informacje

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane na podstawie EPAR.

**Tabela 2 Dodatkowe informacje na podstawie EPAR**

<b>Status leku sierocego</b>	NIE
<b>Lek stosowany w onkologii</b>	NIE
<b>Lek biopodobny</b>	NIE
<b>Lek generyczny</b>	NIE

[Źródło: opracowanie własne na podstawie EPAR ]

## 5 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

### 5.1 Opis stanu klinicznego

Kod ICD-10: E87.5

Obszar terapeutyczny: Pozostałe

Opis problemu zdrowotnego:

Podwyższenie stężenia potasu w osoczu zmniejsza stosunek potasu wewnątrzkomórkowego do zewnątrzkomórkowego, prowadząc do częściowej depolaryzacji błony komórkowej. Te fizjologiczne skutki hiperkaliemii mogą powodować osłabienie mięśni, paraliż, zagrażający życiu wpływ na przewodzenie w sercu (np. poszerzenie zespołu QRS), zaburzenia rytmu serca, takie jak migotanie komór i nagłą śmierć. Hiperkaliemia jest zatem poważnym stanem, który może prowadzić do zagrażających życiu zaburzeń rytmu serca i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Chociaż występuje rzadko u zdrowych osób z prawidłową czynnością nerek, częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z niewydolnością nerek lub przewlekłą chorobą nerek (PChN) waha się od 5% do 50% i wzrasta wraz z pogorszeniem czynności nerek. W związku z tym pacjenci najbardziej narażeni na hiperkaliemię to pacjenci z upośledzonym wydalaniem potasu przez nerki, głównie pacjenci z PChN i (lub) pacjenci leczeni lekami hamującymi wydalanie potasu przez nerki, w tym inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). RAASi są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, PChN i zastoinowej niewydolności serca, a przekonujące dane i wytyczne dotyczące praktyki klinicznej przemawiają za stosowaniem RAASi w celu zmniejszenia niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych i nerkowych w niektórych populacjach pacjentów wysokiego ryzyka. Terapię RAASi może jednak ograniczać hiperkaliemia wynikająca

z leczenia tymi lekami. Oprócz PChN i stosowania RAASi, cukrzyca i stosowanie beta-blokerów mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii prowadzącej do śmiertelnych zaburzeń rytmu serca.

## 5.2 Obciążenie chorobą na podstawie GBD

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Veltassa stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Działania niepożądane leczenia medycznego D69.5-D69.59, D70.1-D70.2, D78-D78.89, D89.81-D89.813, E03.2, E06.4, E09-E09.9, E16.0, E23.1, E24.2, E27.3, E36-E36.8, E66.1, E87.0-E87.99, E89-E89.9, G21.0-G21.19, G24.0-G24.09, G25.1, G25.4, G25.6-G25.79, G62.0, G72.0, G93.7, G96.0, G96.11, G97-G97.9, H05.33-H05.339, H05.42-H05.53, H59-H59.89, H91.0-H91.09, H95-H95.9, I95.2-I95.81, I97-I97.9, J70-J70.4, J95-J95.9, K08.5-K08.59, K43-K43.9, K52.0, K62.7, K68.11, K91-K91.9, K94-K95.89, L23.3, L27.0-L27.1, L56.0-L56.1, L64.0, L76-L76.82, M10.2-M10.29, M87.1-M87.19, M96-M96.9, N14-N14.4, N30.4-N30.41, N46.021, N46.121, N52.2-N52.39, N65-N65.1, N99-N99.9, P93-P93.8, P96.2, P96.5, R50.2-R50.83, Y40-Y84.9, Y88-Y88.3, Z21.0, Z42-Z43.0, Z43.8-Z43.9, Z48-Z48.9, Z51-Z51.9, Z88-Z88.9, Z92-Z94.0, Z94.6, Z94.8-Z94.9, Z96-Z96.49, Z96.6-Z97.2, Z97.8-Z99.12, Z99.3-Z99.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii E87.5. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności.

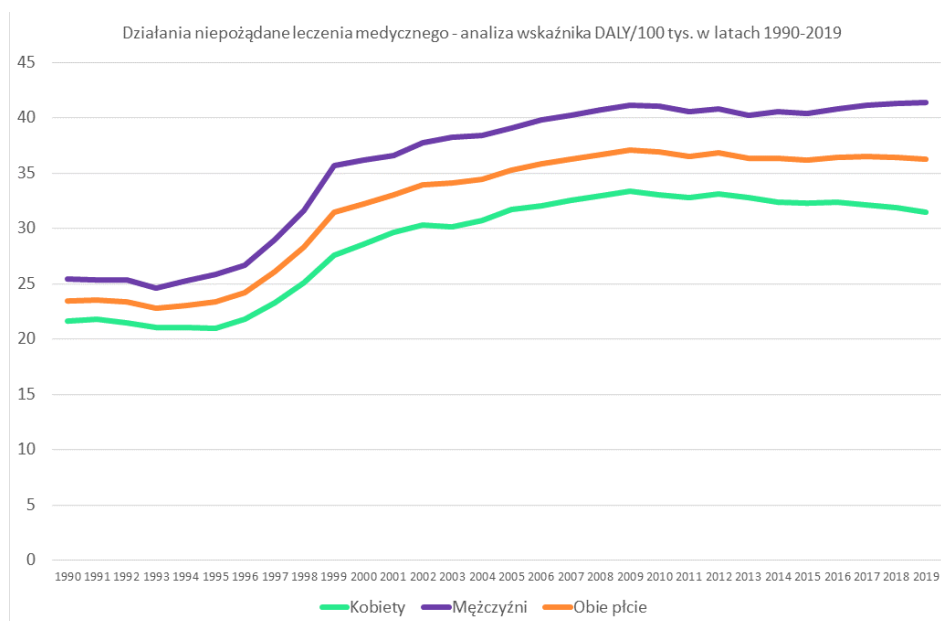
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 36,3 (26,3 - 43,4);
  - Kobiety: 31,5 (39,9 - 18,7);
  - Mężczyźni: 41,4 (51,1 - 31,6);

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu **YLL** (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**), współczynnik na 100 tys.:
  - Ogółem: 32,3 (22,7 - 38,9);
  - Kobiety: 27,4 (35,4 - 14,8);
  - Mężczyźni: 37,4 (46,8 - 27,7);

Wykres trendu dla DALY i YLL:



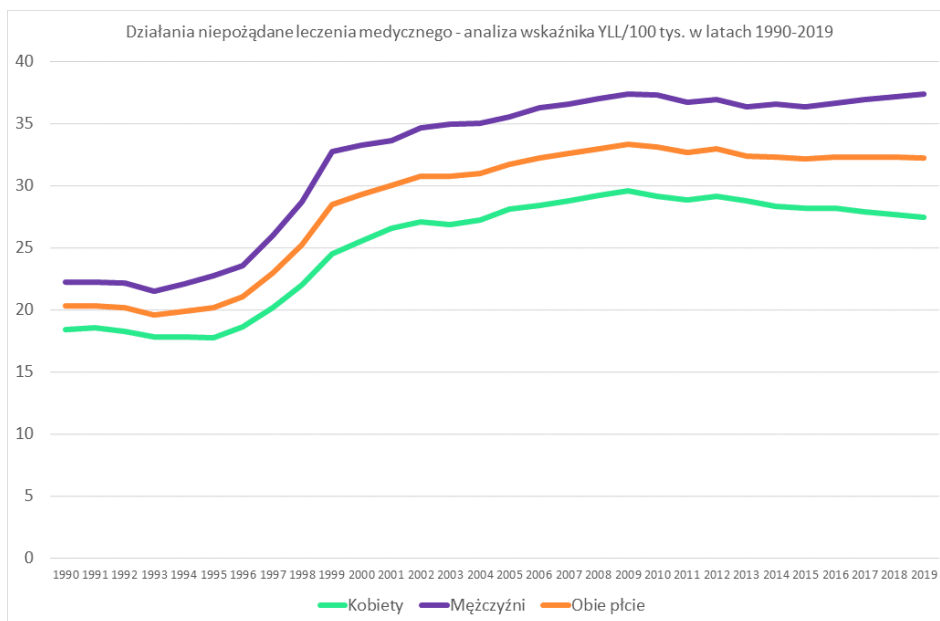


Tabela 3 Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Działania niepożądane leczenia medycznego	Ból głowy, nadużywanie leków	ból głowy, przedawkowanie leków	0,223 (0,146-0,313)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

Tabela 4 Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Działania niepożądane leczenia medycznego

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	5 441,5 (7 018,2 - 2 929,6)	6 955,6 (8 713,3 - 5 154,5)	12 397,1 (8 717,0 - 14 964,5)
DALY	6 236,3 (7 911,7 - 3 698,8)	7 696,9 (5 872,5 - 9 505,3)	13 933,2 (10 110,6 - 16 694,7)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 26.08.2021 r.]

### 5.3 Technologie alternatywne

Jednym z elementów oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej jest ocena dostępności technologii alternatywnych zalecanych i/lub stosowanych w ocenianym wskazaniu. Technologie alternatywne (komparatory) identyfikowano na podstawie analizy dokumentów EMA, przeglądu wytycznych praktyki klinicznej oraz przeglądu technologii alternatywnych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Opis komparatora uwzględnia informacje o tym, czy w badaniach rejestracyjnych był stosowany komparator oraz czy komparator jest refundowany w Polsce. W przypadkach braku komparatora weryfikowana jest informacja czy brak komparatora może być uzasadniony. W przypadku niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej oznacza to brak skutecznej opcji terapeutycznej.

#### 5.3.1. Technologie alternatywne wg EMA

Podsumowanie opcji alternatywnych wg EMA

Polistyrenosulfonian sodu i polistyrenosulfonian wapnia to dwie żywice kationowymienne dopuszczone obecnie w UE do leczenia hiperkaliemii. Produkty te nie są dobrze tolerowane, a ich stosowanie może być związane z zagrażającymi życiu działaniami niepożądanymi, w tym martwicą jelit. Ponadto, w przypadku polistyrenosulfonianu sodu może wystąpić znaczne obciążenie sodem, dlatego zaleca się ostrożność w przypadku podawania polistyrenosulfonianu sodu pacjentom, którzy nie tolerują nawet niewielkiego zwiększenia obciążenia sodem. Podawanie polistyrenu sodu w dłuższych okresach czasu jest trudne. Dodatkowo, polistyrenosulfonian sodu i wapnia są przeciwwskazane w leczeniu pacjentów z potasem w surowicy < 5,0 mEq/L i oba wymagają stosowania cykli przerywanych.



Na podstawie dokumentu ChPL i EPAR oraz opisanych w nich badań rejestracyjnych zidentyfikowano następujące technologie, które są komparatorami wobec ocenianej technologii:

Polistyrenosulfonian sodu, polistyrenosulfonian wapnia

### 5.3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W ramach oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej dokonano przeszukania wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do ocenianego wskazania w celu odnalezienia rekomendacji postępowania terapeutycznego dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów rekomendowanych do stosowania w danym wskazaniu. Celem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej jest potwierdzenie uznania przez specjalistów, praktyków przydatności ocenianej technologii.

Podsumowanie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w leczeniu hiperkalemii m.in. patiomeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (jako nowoczesnych leków) dodatkowo w przewlekłej hiperkalemii stosuje się klasyczne leki jak polistyrenosulfonian sodu (SPS) czy polistyrenosulfonian wapnia. Należy zaznaczyć, że wytyczne NICE 2020 rekomendują zawężenie (po konsultacji z MAH) populacji pacjentów. Patiomer zalecany jest jako leczenie w stanach nagłych, lub w przewlekłej hiperkalemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3b–5) – chorzy niedializowani; lub z niewydolnością serca otrzymujących dawkę suboptymalną lub nieotrzymujących leków z grupy RAASi.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

	<b>Organizacja, rok, kraj/zasięg Rekomendowane interwencje</b>
Wytyczna kliniczna 1	Renal Association 2020, Wielka Brytania <a href="https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%202020.pdf">https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/RENAL%20ASSOCIATION%20HYPERKALAEMIA%20GUIDELINE%202020.pdf</a>  Wytyczne zalecają stosowanie cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (np. produkt leczniczy Lokelma) lub patiomeru. Leczenie z zastosowaniem patiomeru rekomendowane jest wyłącznie w ramach opieki specjalistycznej (poziom rekomendacji 1A). Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiomeru w przypadku przerwania stosowania leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitor; RASSi) (poziom rekomendacji 1A). Wytyczne rekomendują odstawienie leków z grupy RAASi u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $\geq 6$ mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiomerem lub cyklokrzemianem cyrkonu-sodowego (poziom rekomendacji 1B). Wytyczne rekomendują stosowanie patiomeru w przypadku leczenia uporczywej hiperkalemii z potwierdzonym stężeniem potasu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mmol/l u pacjentów ambulatoryjnych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b–5 (chorzy niedializowani) lub niewydolnością serca otrzymujących dawkę suboptymalną lub nieotrzymujących leków z grupy RAASi z powodu hiperkalemii (poziom rekomendacji 1A). W wytycznych wskazano, że patiomer jest opcją w nagłym przypadku ostrej, zagrażającej życiu hiperkalemii (stężenie potasu w surowicy krwi $\geq 6,5$ mmol/l) (poziom rekomendacji 1C).
Wytyczna kliniczna 2	The National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2020, Wielka Brytania Patiomer for treating hyperkalaemia (nice.org.uk), <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/resources/patiomer-for-treating-hyperkalaemia-pdf-82609015577029">https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/resources/patiomer-for-treating-hyperkalaemia-pdf-82609015577029</a> Wytyczne rekomendują zastosowanie patiomeru jako opcję leczenia hiperkalemii u dorosłych pacjentów jedynie w przypadku: nagłych przypadków zagrożenia życia w wyniku wystąpienia ostrej hiperkalemii lub w przypadku pacjentów z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b–5 lub niewydolnością serca, przy spełnieniu następujących kryteriów: - potwierdzone stężenie potasu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mmol/l, - brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitor; RASSi), - brak dializoterpii. Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiomeru w przypadku przerwania stosowania leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (Renin-Angiotensin-Aldosterone-System inhibitor; RASSi).
Wytyczna kliniczna 3	Morales, E., Cravedi, P., Manrique, J. (2021). Management of Chronic Hyperkalemia in Patients With Chronic Kidney Disease: An Old Problem With News Options. <i>Frontiers in medicine</i> , 8, 653634. <a href="https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653634">https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653634</a> Leczenie przewlekłej hiperkalemii nadal stanowi wyzwanie. Możliwości leczenia hiperkalemii nie zmieniły się znacząco od czasu wprowadzenia żywy kationowymiennej ponad 50 lat temu. W leczeniu hiperkalcemii stosuje się m.in. polistyrenosulfonian sodu (SPS) oraz polistyrenosulfonian wapnia (CPS) Obecnie dwa nowe środki wiążące potas: patiomer oraz cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) wykazują skuteczność kliniczną w zmniejszaniu poziomu potasu w surowicy przy dobrym profilu bezpieczeństwa. Zastosowanie nowszych leków wiążących potas może umożliwić

kontynuację i optymalizację terapii RAASi u pacjentów z hiperkaliemią, zachowując ochronne działanie sercowo-nerkowe u pacjentów z PChN i chorobami układu krążenia.
--

Na podstawie przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano następujące komparatory wobec ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu:

1. Ostra hiperkaliemia: cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (np. produkt leczniczy Lokelma).
2. Przewlekła hiperkaliemia: polistyrenosulfonian sodu (SPS), polistyrenosulfonian wapnia (CPS) oraz cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy.

### 5.3.3. Miejsce ocenianej technologii klinicznej w procesie leczenia.

Wytyczne odnoszą się do ocenianej technologii, uznają patiromer jako opcję leczenia hiperkaliemii zawężając jego stosowanie do leczenia nagłych przypadków zagrażających życiu.

### 5.3.4. Opcje terapeutyczne finansowane w Polsce

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych<sup>1</sup> na dzień 26.08.2021 r., aktualnie w Polsce nie są finansowane technologie we wskazaniu: W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.

W pierwszej kolejności komparatorów dla analizowanych interwencji poszukiwano na bazie informacji zawartych w EPAR. W przypadku braku wskazanych komparatorów w dokumentacji rejestracyjnej dostępne alternatywne interwencje weryfikowano w oparciu o „Interna Szczeklika” [red]. P. Gajewski, Medycyna Praktyczna 2020. W dalszej kolejności komparatory dla analizowanej technologii weryfikowano w oparciu o najbardziej aktualne dane pochodzące z wytycznych praktyki klinicznej polskich towarzystw naukowych, następnie europejskich i amerykańskich towarzystw.

Wg opracowania Szczeklika 2020 leczenie hiperkaliemii polega na jak najszybszym znalezieniu przyczyny jej wystąpienia oraz usunięciu jej. Należy ograniczyć podaż potasu oraz monitorować EKG i czynności życiowe: zwłaszcza gdy  $K^+ > 6,3$  mmol/l. Stosuje się jednocześnie poniższe opcje leczenia:

- 1). W razie wystąpienia elektrokardiograficznych cech hiperkaliemii lub zaburzeń rytmu serca należy niezwłocznie podać i.v. 30 ml 10% roztworu glukonolaktonianu wapnia(i) lub 10 ml 10% roztworu chlorku wapnia (Calcium chloratum WZF 10%) (ze szczególną ostrożnością u chorych leczonych glikozydami naparstnicy). W celu przesunięcia potasu do komórek należy podać 20–40 ml 40% roztworu glukozy + 4–8 j. insuliny krótko działającej (1 j. insuliny na 3 g podanej glukozy). W razie kwasicy dodatkowo podaj 50 ml 8,4% roztworu  $NaHCO_3$  (Natrium Bicarbonicum Polpharma). Czasowe przesunięcie potasu do komórek można uzyskać podając  $\beta_2$ -mimetyk, np. salbutamol w nebulizacji 2,5 mg co 15 min do dawki 10–20 mg lub 0,5 mg i.v.
- 2). U chorych z zachowaną diurezą zaleca się podanie diuretyka pętłowego, np. furosemidu (Furosemide Kabi, Furosemidum Polpharma) 20–40 mg i.v., dawkę można powtórzyć po 6–8 h. Jednocześnie należy przetaczać 0,9% roztwór NaCl w celu zwiększenia objętości zewnątrzkomórkowej.
- 3). Wymiennik kationowy wiążący potas w przewodzie pokarmowym – sulfonian polistyrenu (Resonium A, Calcium Resonium) p.o. lub p.r. 30 g w 150 ml wody lub 10% roztworu glukozy; zmniejszenie kaliemii o 0,5–1,0 mmol/l występuje w ciągu 4–6 h. Podać należy lek przeczyszczający w celu opróżnienia jelit z mas kałowych zawierających dużą ilość potasu. Nowe leki – patiromer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy – stosuje się, gdy inne metody zawiodły.
- 4). Hemodializa (rzadko dializa otrzewnowa) – należy rozważyć przy kaliemii  $> 6,5$  mmol/l; zwykle konieczna w przypadku hiperkaliemii objawowej i u chorych z ciężką niewydolnością nerek.

[Źródło: <https://lekarz.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2>]

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r.](#)

## 6 OCENA POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne z EPAR oraz najlepsze dostępne źródła dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych problemów zdrowotnych. Jeśli technologia medyczna była przedmiotem oceny w Agencji, uwzględniono ponadto dane pochodzące z raportów (analiz weryfikacyjnych) opracowywanych przez AOTMiT.

Tabela 6 Szacowanie wielkości populacji docelowej

<b>Szacowanie populacji – opis</b>
Przyjęto, że rozpowszechnienie hiperkalemii w populacji dorosłych wynosi 1,57% (populacja ogólna US za 2014 r, publikacja Betts 2018).
<b>Populacja docelowa</b>
491 589
<b>Zakres min-max</b>
-
<b>Zapadalność</b>
-
<b>Źródła</b>
Betts KA, Woolley JM, Mu F, McDonald E, Tang W, Wu EQ. The prevalence of hyperkalemia in the United States. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 Jun;34(6):971-978. doi: 10.1080/03007995.2018.1433141. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29368958. <a href="https://stat.gov.pl/index.php">https://stat.gov.pl/index.php</a>
<b>Podsumowanie oceny populacji docelowej</b>
Wielkość populacji docelowej oszacowano na 491 589 pacjentów.

## 7 OCENA JAKOŚCI DOWODÓW NAUKOWYCH

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

### 7.1 Ocena jakości badań włączonych do analizy

Badanie RLY5016-301

Zastosowana skala oceny Cochrane.

Tabela 7 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	umiarkowane
Zaślepienie oceny wyników	niskie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inne czynniki	niejasne

Podsumowanie oceny jakości badania

W badaniu RLY5016-301 zidentyfikowano niskie ryzyko błędu w 5 z 7 domen. W przypadku domeny „Inne czynniki” ryzyko oceniono jako niejasne, natomiast w domenie "Zaślepienie badaczy i pacjentów" określono ryzyko na poziomie umiarkowanym.

Badanie RLY5016-205

Zastosowana skala oceny NICE.

Tabela 8 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg NICE

Oceniana domena	
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK

Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK

Podsumowanie oceny jakości badania

Badanie RLY5016-205 uzyskało łączną liczbę punktów 8/8.

## 7.2 Podsumowanie oceny jakości dowodów naukowych

Wiarygodność badania rejestracyjnego RLY5016-301 (dwuczęściowe, pojedynczo zaślepienie, randomizowane, III fazy) oceniono według narzędzia Risk of bias Tool 2.0 Zidentyfikowano niskie ryzyko błędów w 5 z 7 domen. W przypadku domeny „Inne czynniki” ryzyko oceniono jako niejasne, natomiast w domenie "Zaślepienie badaczy i pacjentów" określono ryzyko na poziomie umiarkowanym.

Wiarygodność badania rejestracyjnego RLY5016-205 (otwarte, randomizowane, II fazy) oceniono według narzędzia NICE. Badanie uzyskało łączną liczbę punktów 8/8.

## 8 OCENA SIŁY INTERWENCJI

W poniższych tabelach przedstawiono skrótową charakterystykę oraz kluczowe wyniki uwzględnionych badań.

### Badanie RLY5016-205:

Badanie 1			
Nazwa badania	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of RLY5016 in the Treatment of Hyperkalemia in Patients with Hypertension and Diabetic Nephropathy Receiving ACEI and/or ARB Drugs, with or without Spironolactone.		
Ocena siły interwencji - typ badania	otwarte, randomizowane, II fazy		
Charakterystyka badania	Komparator z badania	brak	
	Okres obserwacji	do 4 tyg. po zakończeniu leczenia	
	Okres leczenia	52 tygodnie: 8 tyg. + 44 tyg.	
	Liczba pacjentów	306	
Punkty końcowe zastępcze / surogaty			
Punkt końcowy 1	Średnia zmiana najmniejszych kwadratów stężenia potasu w surowicy od wartości początkowej do 4 tyg. lub przed rozpoczęciem dostosowywania dawki		
	Pierwszorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	wartość średnia zmiany stężenia potasu względem wartości wyjściowej [mEq/l]	
	Wartość		
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica		
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica		
	Wartość p	<0,001	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:	
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Wartość:			
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:		

	Wartość w ramieniu komparatora	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=222): -0,47 (SE 0,039) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=84): -0,92 (SE 0,075)
średnia zmiana stężenia potasu w surowicy		
Drugorzędowy		
	Parametr statystyczny inny 1	średnia zmiana stężenia potasu w surowicy od 52. tyg. lub ostatniej dawki patiomeru (jeśli wystąpiła przed 52 tyg.) do wizyt kontrolnych plus 7 dni [mEq/l]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=154): - patiomer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=52): 0,36 (SD 0,567) - patiomer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=52): 0,22 (SD 0,424) - patiomer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=50): 0,30 (SD 0,508) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=57): - patiomer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=20): 0,41 (SD 0,660) - patiomer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=17): 0,39 (SD 0,331) - patiomer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=20): 0,58 (SD 0,557)
Punkt końcowy 2	Parametr statystyczny inny 2	średnia zmiana stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej do 52. tyg. podczas długoterminowego okresu podtrzymywania dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [mEq/l]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=143): - patiomer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=50): -0,54 (SD 0,465) - patiomer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=49): -0,44 (SD 0,440) - patiomer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=44): -0,50 (SD 0,417) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=49): - patiomer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=15): -1,00 (SD 0,466) - patiomer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=19): -0,96 (SD 0,414) - patiomer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=15): -1,17 (SD 0,569)
	Parametr statystyczny inny 3	średnia zmiana najmniejszych kwadratów stężenia potasu w surowicy od wartości początkowej do 8 tyg. lub czas pierwszego doboru dawki dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [mEq/l]
	Wartość	

	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=222): - patiromer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=73): -0,35 (SE 0,070) - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=72): -0,47 (SE 0,070) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=72): -0,54 (SE 0,070) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=84): - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=26): -0,88 (SE 0,142) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=27): -0,95 (SE 0,139) - patiromer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=30): -0,91 (SE 0,132)
	Parametr statystyczny inny 4	średnia zmiana najmniejszych kwadratów stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej do dnia 3. w okresie rozpoczynania leczenia dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [mEq/l]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=200): - patiromer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=68): -0,26 (SE 0,048) - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=63): -0,28 (SE 0,050) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=69): -0,31 (SE 0,047) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=81): - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=25): -0,65 (SE 0,086) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=26): -0,59 (SE 0,084) - patiromer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=30): -0,53 (SE 0,079)
Punkt końcowy 3	Odsetek pacjentów osiągających określone poziomy potasu w surowicy [%]	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Odsetek pacjentów osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 4,0 do 5,0 mEq/l w 8. tygodniu dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [%]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	
	Wartość:	

Wartość w ramieniu interwencji	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=192): - patiromer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=63): 95,2 (95% CI 86,7; 99,0) - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=65): 90,8 (95% CI 81,0; 96,5) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=64): 81,3 (95% CI 69,5; 89,9) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=70): - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=24): 79,2 (95% CI 57,8; 92,9) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=24): 91,7 (95% CI 73,0; 99,0) - patiromer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=22): 77,3 (95% CI 54,6; 92,2)
Parametr statystyczny inny 2	Odsetek pacjentów osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 3,5 do 5,5 mEq/l w 8. tygodniu dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [%]
Wartość	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
Wartość p	
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=192): - patiromer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=63): 100 (95% CI 94,3; 100,0) - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=65): 100 (95% CI 94,5; 100) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=64): 98,4 (95% CI 91,6; 100) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=70): - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=24): 91,7 (95% CI 73,0; 99,0) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=24): 95,8 (95% CI 78,9; 99,9) - patiromer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=22): 95,5 (95% CI 77,2; 99,9)
Parametr statystyczny inny 3	Odsetek pacjentów osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 3,8 do 5,0 mEq/l w 52. tygodniu dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej [%]
Wartość	
Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
Wartość p	
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Opis	dla grupy 1 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,0-5,5 mEq/l (n=180): - patiromer - dawka początkowa 8,4 g/dobę (n=58): 86,3 (95% CI 73,7; 94,3) - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=63): 81,6 (95% CI 68,0; 91,2) - patiromer - dawka początkowa 25,2 g/dobę (n=59): 88,9 (95% CI 75,9; 96,3) dla grupy 2 - z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 5,5-6,0 mEq/l (n=66): - patiromer - dawka początkowa 16,8 g/dobę (n=22): 86,7 (95% CI 59,5; 98,3) - patiromer - dawka początkowa 25,2

		g/dobę (n=24): 89,5 (95% CI 66,9;98,7) - patiomer - dawka początkowa 33,6 g/dobę (n=20): 93,3 (95% CI 68,1; 99,8)
--	--	---

### Ograniczenia badania:

Ograniczenia badania obejmują brak zaślepienia, które mogło wpłynąć na rejestrację danych i raportowanie poprzez stronniczość obserwatora, pozwalającą na zaniżanie informacji o zdarzeniach niepożądanych; oraz brak komparatora, co zwiększa możliwość regresji do średniej, przyczyniając się do widocznego obniżenia poziomu potasu w surowicy.

### Dodatkowe informacje:

Badanie było otwartym, randomizowanym badaniem z różnymi dawkami w celu określenia optymalnej dawki początkowej, skuteczności i bezpieczeństwa patiomeru w leczeniu hiperkaliemii. Badanie zostało podzielone na dwa okresy leczenia: okres wstępny trwający 8 tygodni, po którym następuje długoterminowy okres leczenia podtrzymującego przez dodatkowe 44 tygodnie.

### Podsumowanie oceny siły interwencji:

Wśród pacjentów z hiperkaliemią stosowanie patiomeru powodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po 4 tygodniach leczenia. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy związane z leczeniem patiomerem utrzymywało się następnie przez 1 rok długotrwałego leczenia.

### Badanie RLY5016-301:

Badanie 2		
Nazwa badania	A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiomer for the Treatment of Hyperkalemia	
Ocena siły interwencji - typ badania	dwuczęściowe, pojedynczo zaślepienie, randomizowane, III fazy	
Charakterystyka badania	Komparator z badania	cz. A - brak; cz. B - placebo
	Okres obserwacji	2 tyg. po leczeniu
	Okres leczenia	12 tyg.: cz. A - 4 tyg.; cz. B - 8 tyg.
	Liczba pacjentów	cz. A - 243; cz. B - 107
Punkty końcowe zastępcze / surogaty		
Punkt końcowy 1	cz. B - zmiana stężenia potasu w surowicy z wartości wyjściowej w części B do najwcześniejszej wizyty, podczas której zmierzone stężenie potasu w surowicy po raz pierwszy znalazło się poza zakresem od 3,8 do < 5,5 mEq/l lub do tygodnia 4 części B, jeśli stężenie potasu w surowicy pozostało w tym zakresie	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wartość średnia zmiany stężenia potasu względem wartości wyjściowej [mEq/l]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 0
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 0.72	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 0.46	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 0.99	
Opis	dla interwencji n=55 dla komparatora n=52	
Punkt końcowy 2	cz. A - zmiana w stosunku do wartości początkowej części A stężenia potasu w surowicy w tyg. 4.	
	Pierwszorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	Wartość średnia zmiany stężenia potasu względem wartości wyjściowej [mEq/l]
	Wartość	-1.01



	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	-1.07
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	-0.95
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
	Opis	dla n = 237
Punkt końcowy 3	cz. B - odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy $\geq 5,5$ mEq/l w dowolnym momencie do 8 tyg.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek pacjentów [%]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 15
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 6
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 24
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 60	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 47	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 74	
Opis	dla interwencji n=55 dla komparatora n=52	
Punkt końcowy 4	cz. A - odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy w zakresie docelowym od 3,8 do 5,1 mEq/l w 4. tyg.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek pacjentów [%]
	Wartość	76
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	70
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	81
	Wartość p	
	Wartość w ramieniu interwencji	Wartość:
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica:
Wartość w ramieniu komparatora	Wartość:	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica:	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica:	
Opis	dla n = 237	
Punkt końcowy 5	cz. B - odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy $\geq 5,1$ mEq/l w dowolnym momencie do 8 tyg.	
	Drugorzędowy	
	Parametr statystyczny inny 1	odsetek pacjentów [%]
	Wartość	
	Przedział ufności (95%CI) - dolna granica	
	Przedział ufności (95%CI) - górna granica	
	Wartość p	<0,001
Wartość w ramieniu interwencji	Wartość: 43	

		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 30
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 56
	Wartość w ramieniu komparatora	Wartość: 91
		Przedział ufności (95%CI) - dolna granica: 83
		Przedział ufności (95%CI) - górna granica: 99
	Opis	dla interwencji n=55 dla komparatora n=52

#### Ograniczenia badania:

Badanie było prawie w całości oparte na pomiarach stężenia potasu w surowicy, stopniach hiperkaliemii i hipokaliemii w różnych punktach czasowych oraz odsetku pacjentów, którzy je doświadczali. Zatem punkty końcowe są pochodnymi siebie nawzajem. Ani wydalanie potasu z moczem, ani z kałem nie było badane.

#### Dodatkowe informacje:

Badanie składało się z dwóch faz — 4-tygodniowej pojedynczej grupy i pojedynczo zaślepionej początkowej fazy leczenia i 8-tygodniowej kontrolowanej placebo, pojedynczo zaślepionej, randomizowanej fazy odstawienia.

#### Podsumowanie oceny siły interwencji:

Chociaż badanie to wykazało korzyści ze stosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii i zmniejszenia ryzyka nawrotu, potrzebne są dodatkowe dane oceniające terapię patiromerem w perspektywie długoterminowej (>12 tygodni).

## 9 SZACOWANIE LYG

Dla ocenianej interwencji nie przeprowadzono analizy i wyliczenia wartości LYG i tym samym nie określono wartości RMST.

## 10 ZAGRANICZNE REKOMENDACJE REFUNDACYJNE

W celu odnalezienia informacji na temat statusu refundacyjnego ocenianej technologii w innych krajach przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji finansowych następujących krajów i instytucji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje refundacyjne odnoszące się do ocenianej technologii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9 Zagraniczne rekomendacje refundacyjne**

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
Zorginstituut Nederland, 2019, Holandia <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/02/25/gvs-advies-patiromeer-veltassa-voor-de-behandeling-van-hyperkaliemie-bij-volwassenen">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/02/25/gvs-advies-patiromeer-veltassa-voor-de-behandeling-van-hyperkaliemie-bij-volwassenen</a>	pozytywna warunkowa	W oparciu o kryteria wzajemnej substytucyjności, Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca włączenie patiromeru (Veltassa) do Załącznika 1A w nowym klastrze, który ma być tworzony razem z polistyrenosulfonianem wapnia. Przy przepisywaniu leku obowiązują pewne warunki: wyłącznie dla ubezpieczonego

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
		powyżej 18 roku życia z przewlekłym uszkodzeniem nerek w stadium 3 lub 4 z przewlekłą hiperkaliemią, która jest uzależniona od leczenia inhibitorami RAAS.
G-BA, 2018, Niemcy, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiromer_D-351_TrG.pdf</a>	negatywna	Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści w porównaniu z terapią specyficzną dla pacjenta w stosowaniu patiromeru nie została udowodniona.
HAS SANTE, 2019, Francja <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906685/fr/veltassa-patiromer">https://www.has-sante.fr/jcms/c_2906685/fr/veltassa-patiromer</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/veltassa_summary_ct16890.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-09/veltassa_summary_ct16890.pdf</a>	pozytywna	Rzeczywista korzyść kliniczna produktu Veltassa jest duża. Veltassa nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w obecnej strategii terapeutycznej leczenia hiperkaliemii u dorosłych, która obejmuje żywcie kationowymienne i diuretyki. Zatwierdzony do refundacji w aptekach pozaszpitalnych i leczenia szpitalnego.
NCPE, 2019, Irlandia <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/patiromer-veltassa/">http://www.ncpe.ie/drugs/patiromer-veltassa/</a> <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/11/Patiromer-Summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/11/Patiromer-Summary.pdf</a>	negatywna	NCPE zaleca, aby patiromer (Veltassa) nie był brany pod uwagę przy refundacji. Zalecenie to należy rozważyć z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia.
CADATH, 2020, Kanada <a href="https://www.cadth.ca/patiromer">https://www.cadth.ca/patiromer</a> <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_patiromer_%28veltassa%29.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_patiromer_%28veltassa%29.pdf</a>	pozytywna warunkowa	CADTH zaleca, aby Veltassa była refundowana w leczeniu hiperkaliemii, tylko w przypadku obniżenia jej kosztów. Dowody z badania klinicznego wykazały, że produkt Veltassa był skuteczny w osiąganiu i utrzymywaniu prawidłowego poziomu potasu u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek. Wydaje się również, że Veltassa umożliwia pacjentom kontynuację leczenia inhibitorem układu renina-angiotensyna-aldosteron. W oparciu o publiczne ceny katalogowe, Veltassa nie jest uważana za efektywną kosztowo przy gotowości do zapłaty 50 000 USD za każdy rok życia skorygowany o jakość dla wskazanej populacji w stosunku do standardu opieki. Dlatego wymagana jest obniżka ceny.
IQWiG, 2018, Niemcy, <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a18-21.html">https://www.iqwig.de/projekte/a18-21.html</a> <a href="https://www.iqwig.de/download/a18-21_patiromer_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/a18-21_patiromer_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf</a>	odstąpiono od oceny	IQWiG przeprowadził, w imieniu G-BA w ramach wczesnej oceny korzyści z leków, podsumowanie najważniejszych wyników czy patiromer przynosi korzyści u osób dorosłych z hiperkaliemią w porównaniu z indywidualnie zoptymalizowaną terapią. Producent leku jednak nie dostarczył żadnych odpowiednich danych, aby odpowiedzieć na to pytanie. G-BA zdecyduje o dodatkowej korzyści patiromeru (Veltassa) na podstawie opinii ekspertów i otrzymanych uwag.
SMC, 2021, Szkocja <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/patiromer-sorbitex-calcium-veltassa-abb-smc2381/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/patiromer-sorbitex-calcium-veltassa-abb-smc2381/</a> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6179/patiromer-veltassa-abbreviated-final-july-2021-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6179/patiromer-veltassa-abbreviated-final-july-2021-for-website.pdf</a>	pozytywna warunkowa	Veltassa jest dopuszczona do ograniczonego stosowania w NHS Scotland.  Ograniczenie SMC: pacjenci z hiperkaliemią (zdefiniowaną jako stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l) z przewlekłą chorobą nerek (ang. chronic kidney disease CKD) w stopniach od 3b do 5 i/lub niewydolnością serca, którzy w przeciwnym razie musieliby zmniejszyć dawkę lub przerwać przyjmowanie renina-angiotensyny leczenie inhibitorem układu aldosteronowego (RAASi) w celu utrzymania akceptowalnego klinicznie stężenia potasu w surowicy (normokaliemia).  Patiromer wapniowy z sorbitolem stanowi dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie niewchłanianych związków kationowymiennych, które działają jako selektywne środki wiążące potas.

Organizacja, rok, zasięg/kraj, link	Wynik oceny	Uzasadnienie
AWMSG, 2018, Walia <a href="https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/patiromer-veltassa/">https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/patiromer-veltassa/</a>	odstąpiono od oceny	Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.
NICE, 2020, Wielka Brytania <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta623">https://www.nice.org.uk/guidance/ta623</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/resources/patiromer-for-treating-hyperkalaemia-pdf-82609015577029">https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/resources/patiromer-for-treating-hyperkalaemia-pdf-82609015577029</a>	pozytywna warunkowa	<p>Patiromer jest zalecany jako opcja leczenia hiperkaliemii u osób dorosłych tylko wtedy, gdy jest stosowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub</li> <li>&gt; dla osób z uporczywą hiperkaliemią i stadiami od 3b do 5, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz</li> <li>- nie przyjmują lub przyjmują zmniejszoną dawkę inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z powodu hiperkaliemii i</li> <li>- nie są poddawani dializie.</li> </ul> </li> </ul> <p>Patiromer to lek przeznaczony dla osób z wysokim poziomem potasu we krwi (hiperkaliemia). Może być stosowany u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, albo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w opiece ratunkowej obok standardowej opieki w ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii lub</li> <li>- na uporczywą hiperkaliemię, jeśli są w stanie przyjmować inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron.</li> </ul> <p>Leczenie ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii w pogotowiu ratunkowym jest ustaloną praktyką kliniczną. Inne leki obniżające potas są rzadko stosowane w tym środowisku, ponieważ są źle tolerowane. Patiromer może być przydatnym dodatkiem do opieki w nagłych wypadkach.</p> <p>Badania kliniczne pokazują, że patiromer obniża stężenie potasu w surowicy. Ale nie ma dowodów klinicznych, że przedłuża życie lub poprawia jakość życia. Patiromer może pozwolić ludziom pozostać na inhibitorach RAAS (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca i chorób nerek) przez dłuższy czas lub w większych dawkach. Może to przedłużyć życie i poprawić jakość życia.</p> <p>Biorąc pod uwagę korzyści płynące z możliwości kontynuowania leczenia inhibitorami RAAS przez większą liczbę osób, szacunki opłacalności patiromeru sugerują, że jest to rozsądne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego jest zalecany w leczeniu potwierdzonej utrzymującej się hiperkaliemii, gdy rozpoczyna się ją w szpitalu, a także w ramach standardowej opieki w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii w pogotowiu ratunkowym.</p>

## 11 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

Podczas analizy zebranych dowodów naukowych dla technologii Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych., zidentyfikowano następujące niepewności odnoszące się do metodyki materiału dowodowego i/lub przenoszalności wyników badania do warunków polskich (ang. *transferability*) i/lub innych danych wykorzystanych do szacowania populacji lub danych epidemiologicznych:

1. Badanie RLY5016-205: brak zaślepienia, które mogło wpłynąć na rejestrację danych i raportowanie poprzez stronniczość obserwatora, pozwalającą na zaniżanie informacji o zdarzeniach niepożądanych; oraz brak komparatora, co zwiększa możliwość regresji do średniej, przyczyniając się do widocznego obniżenia poziomu potasu w surowicy.

2. Badanie RLY5016-301 było prawie w całości oparte na pomiarach stężenia potasu w surowicy, stopniach hiperkaliemii i hipokaliemii w różnych punktach czasowych oraz odsetku pacjentów, którzy je doświadczali. Zatem punkty końcowe są pochodnymi siebie nawzajem. Ani wydalanie potasu z moczem, ani z kałem nie było badane. Czas obserwacji w ramach badania nie był wystarczający do wiarygodnego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa.

## 12 DODATKOWE INFORMACJE

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Veltassa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego lek jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

W ChPL przedstawiono plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP), który obejmuje następujące czynności: podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W bazie VigiAccess prowadzonej przez WHO odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 11 186 chorych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia żołądka i jelit (4128), w tym m. in. zaparcia (1901), biegunka (1018), nudności (524)

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (3502), w tym m. in. śmierć (1286), złe samopoczucie (430)

- Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2518), w tym m. in. problem z pominięciem dawki produktu (995), użycie niezgodnie z ulotką (600),

- Zabiegi chirurgiczne i medyczne (1558), w tym m. in. hospitalizacja (762), dializy (272).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veltassa. Zidentyfikowano 12 072 przypadków działań niepożądanych, w tym 5 418 ciężkich, a w tym 1 654 zgonów.

## 13 PIŚMIENNICTWO

Tabela 10 Źródła danych/Bibliografia

<a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veltassa">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veltassa</a>
{ <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01810939">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01810939</a> , <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01371747">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01371747</a> }