



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Veltassa (patiromer wapniowy)**

we wskazaniu:

patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii
w przebiegu przewlekłej choroby nerek
u pacjentów stosujących RAASi

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.18.2023

Data ukończenia: 28.09.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ACE/ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)
ACR/UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)
ARB	bloker receptora angiotensyny II
ASN	American Society of Nephrology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BICD	dwukomorowy wszczepialny kardiowerter-defibrylator
BMI	wskaźnik masy ciała
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERA/EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage renal disease)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	hemoglobina glikowana
HF	niewydolność serca (ang. heart failure)
HK	hiperkaliemia
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD	wszczepialny kardiowerter-defibrylator
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
K	potas
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LSM	różnica najmniejszych kwadratów (ang. least square mean) pomiędzy grupami
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne niepożądane zdarzenie sercowe
MD	średnia różnica (ang. mean difference) pomiędzy grupami
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie
N	liczba wszystkich osób w danej grupie
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHYA	New York Heart Association
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NYHA	New York Heart Association
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RAASi	inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRT	terapia nerkozastępcza
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SHFM	Seattle Heart Failure Model
SMC	Scottish Medicines Consortium
SoC	standard opieki
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UKKA	UK Kidney Association
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	37
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37

4.3.	Komentarz Agencji.....	37
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	52
5.4.	Komentarz Agencji.....	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	59
6.4.	Komentarz Agencji.....	59
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	60
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	61
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	62
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	69
13.	Źródła	70
14.	Załączniki	75

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.07.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1031.2023.2.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Veltassa (Patiromer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg, 30 sasz., GTIN: 07640166811459
- Wnioskowane wskazanie:
Patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- [redacted]

[redacted]

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto:

[redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych/
analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francja

Wnioskodawca

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.07.2023 r., znak PLR.4500.1031.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 25.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Veltassa (Patiromer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg, 30 sasz., GTIN: 07640166811459**

we wskazaniu: **patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi.**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.08.2023 r., znak OT.423.0.18.2023.6.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.09.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- [REDAKTOWANE], Analiza efektywności klinicznej. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- [REDAKTOWANE], Odpowiedź na pismo OT.423.0.18.2023.6.AKI z dnia 23.08.2023 r. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Veltassa (Patiomer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg, 30 sasz., GTIN: 07640166811459
Kod ATC	V03AE09 (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii)
Substancja czynna	Patiomer wapniowy
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Patiomer to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol. Patiomer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodów pokarmowych. Wiązanie potasu powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodów pokarmowych, co skutkuje zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	patiomer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASI
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa to 8,4 g patiomeru raz na dobę. Dawkę dobową można dostosowywać w odstępach jednodobowych lub dłuższych w oparciu o stężenie potasu w surowicy krwi i żądany zakres docelowy. Aby uzyskać żądany zakres docelowy, dawkę dobową można stosownie do potrzeb zmniejszyć lub zwiększyć o 8,4 g 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. W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę tego samego dnia. Pominiętej dawki nie powinno się przyjmować razem z kolejną dawką. Produkt leczniczy Veltassa należy podawać w 3-godzinnych odstępach od innych doustnych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5). Produkt leczniczy Veltassa zaczyna działać po 4–7 godzinach od podania. Nie powinien on zastępować leczenia ratunkowego w hiperkaliemii zagrażającej życiu. Populacje szczególne: Pacjenci poddawani dializie Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Veltassa u pacjentów poddawanych dializie. W badaniach klinicznych nie zastosowano u tych pacjentów żadnych specjalnych wskazań dotyczących dawki i podawania.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego, dopuszczony do obrotu jest również produkt leczniczy Veltassa 8,4 mg w opakowaniach 60 i 90 saszetek oraz produkt leczniczy Veltassa w dawce 16,8 mg oraz 25,2 mg w opakowaniach 30, 60 i 90 saszetek.¹

Źródło: ChPL Veltassa (data aktualizacji 24.02.2023 r.)

¹ Na podstawie informacji umieszczonych w rejestrze produktów leczniczych dla produktu leczniczego Veltassa (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data dostępu: 27.09.2023r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	19.07.2017, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Veltassa jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.
Status leku sierocego	Brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Veltassa (data aktualizacji 24.02.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Veltassa był przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) we wskazaniu: hiperkaliemia u osób dorosłych². Rada przejrzystości uznała produkt leczniczy Veltassa za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej (Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku³).

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMIT
Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje rozważenie umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej niżej wymienionych technologii lekowych. Brano pod uwagę przede wszystkim: dużą skuteczność kliniczną, akceptowalny profil bezpieczeństwa, niezaspokojoną potrzebę zdrowotną. (...)</p> <p>W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się:</p> <p><i>I. w pierwszej kolejności (w porządku alfabetycznym):</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bezłotoksumab w zapobieganiu nawrotom zakażenia wywołanego przez <i>Clostridium difficile</i> u dorosłych z wysokim ryzykiem nawrotu zakażenia <i>Clostridium difficile</i> [Produkt leczniczy Zinplava]; 2. budezonid w eozynofilowym zapaleniu przełyku [Produkt leczniczy Jorveza]; 3. kanabidiol w: a. napadach padaczkowych zw. z zespołem Dravet, b. napadach padaczkowych zw. z zespołem Lennox-Gastaut [Produkt leczniczy Epidyolex]; 4. cariprazine hydrochloride w schizofrenii [Produkt leczniczy Reagila]; 5. CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka [Produkty lecznicze Tecartus, Kymriah, Yescarta]; 6. cenergermina w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych [Produkt leczniczy Oxervate]; 7. durvalumab w raku płuca [Produkt leczniczy Imfinzi]; 8. gemtuzumab ozogamicin w ostrej białaczce szpikowej (z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej) [Produkt leczniczy Mylotarg]; 9. patiromer sorbitex calcium w hiperkaliemii [Produkt leczniczy Veltassa]; 10. woretygen neparawek w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu ziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu RPE65 oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki [Produkt leczniczy Luxturna]; <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) patiromer sorbitex calcium: patiromer to niewchłaniały polimer ze zdolnością wymiany kationów, który po podaniu doustnym w postaci zawiesiny powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem wchłaniania potasu i obniżeniem jego stężenia w surowicy. W badaniach klinicznych⁴ wykazano, że stosowanie patiromeru u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek prowadzi do efektywnego obniżenia stężenia potasu w surowicy, w tym także w podgrupie pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron. Profil bezpieczeństwa patiromeru był zadowalający, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi była hipomagnezemia i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. [Produkt leczniczy Veltassa];</p>

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0970.pdf

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf

⁴ W ocenie produktu leczniczego Veltassa w ramach TLK uwzględniono jedynie badania rejestracyjne: RLY5016-301 (OPAL-HK) - dwuczęściowe, pojedynczo zaślepienie, randomizowane badanie III fazy oraz RLY5016-205 (AMETHYST-DN) - otwarte, randomizowane badanie II fazy.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDACTED]
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego produkt leczniczy Veltassa jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych. Wnioskowane wskazanie jest zawężone do hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi (inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach [REDACTED]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia [REDACTED]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10:

E87.5 Hiperkalemia

Nadmiar potasu [K]

Przeładowanie potasem [K]

N18 Przewlekła niewydolność nerek

Hiperkaliemię definiuje się jako: Zwiększenie stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l.

Podział hiperkaliemii: łagodna – 5,6–6,5 mmol/l; umiarkowana – 6,6–7,5 mmol/l; ciężka >7,5 mmol/l.

Najczęstszą przyczyną jest stosowanie leków upośledzających nerkowe wydalanie potasu u osób z przewlekłą chorobą nerek.

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. (...) Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości

GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

Rokowanie

Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, przez co upośledza powstawanie i rozchodzenie się bodźców. Zaburzenia czynności miocytów i neurocytów objawiają się osłabieniem lub porażeniem mięśni szkieletowych, osłabieniem odruchów ścięgnistych, zaburzeniami rytmu serca (bradykardia, asystolia, migotanie komór), zmniejszeniem objętości wyrzutowej serca, zmianami w EKG zaburzeniami czucia (parestezje) oraz zaburzeniami świadomości (splątanie).

Łagodna hiperkaliemia zwykle nie powoduje żadnych objawów. (...) Ciężka hiperkaliemia, zwłaszcza gdy stężenie potasu we krwi szybko rośnie, może być przyczyną zatrzymania pracy serca i nagłego zgonu.

Ciężka hiperkaliemia jest stanem zagrożenia życia i wymaga leczenia w szpitalu.

Źródło: Podręcznik Interna - MP

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2019 – 2022 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 (przewlekła niewydolność nerek), a także ww. pacjentów z współwystępującą hiperkaliemią (z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E87.5).

Tabela 5. Liczebność populacji z rozpoznaniami obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek wg danych z bazy NFZ

Rok	2019	2020	2021	2022
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	323 737	288 028	314 165	230 718
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 oraz hiperkaliemią rozliczoną w ramach tego samego świadczenia	1 383	1 289	1 553	1 826
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 oraz hiperkaliemią niekoniecznie rozliczoną w ramach tego samego świadczenia	7 679	6 933	9 601	11 629

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Stanowiska eksperckie

W ramach prac otrzymano 1 opinię ekspercką w której oszacowano dane epidemiologiczne - od prof. M. Durlik, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii. Ponadto otrzymano opinię od prof. M. Krajewskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, która jednak wskazała, iż nie jest w posiadaniu odpowiednich danych.

Profesor Durlik oszacowała, iż obecnie liczba chorych w Polsce z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek wynosi ok. 380 000 pacjentów, z czego ok. 13% ma hiperkaliemię (49 400). Ekspertka wskazała również, iż odsetek pacjentów z PChN i hiperkaliemią różni się w zależności od stadium PChN: w stadium 3 jest ok. 7,2%, w stadium 3a - 5,7%, w stadium 3b 8,6%, w stadium 4 - 9,3%, a w stadium 5 - 17,3% (bez hemodializy). Wg prof. Durlik liczba nowych przypadków PChN to ok. 9000 rocznie, a populację dorosłych z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS ekspertka oszacowała na blisko 15 tys. pacjentów.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
Obecna liczba dorosłych chorych w Polsce z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią	<i>stadium 1-5 PChN około 4 400 000 rozpoznana PChN - ok. 380 000 ok 13% chorych z PChN ma hiperkaliemię⁵</i>
Liczba nowych zachorowań przewlekłą chorobę nerek w ciągu roku w Polsce	<i>około 9 000 chorych rocznie⁶</i>
Dorośli pacjenci z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5	<i>Rozpoznanie PChN w Polsce ma: w stadium 3 ok. 70 000, w stadium 4 ok. 77 000, w stadium 5 ok. 26 000 w tym chorzy dializowani, czyli ok. 173 000 z tego 9,6% ma hiperkaliemię czyli 16 608</i>
Dorośli pacjenci z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujący RAASi	<i>90% chorych z PChN stosuje RAASi, czyli 14 947</i>

Skróty: PChN - przewlekła choroba nerek, RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami nerek:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>)
 - European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNET), <https://www.erknet.org/index.php?id=home>
 - International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD (<https://ispd.org/>)
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>)
 - International Society of Nephrology (ISN), Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)

⁵ Źródło: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33

⁶ dane ze strony NFZ

– European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)

- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w 22.08.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat, to jest do wytycznych opublikowanych w latach 2019-2023.

Odnaleziono 6 dokumentów: polskie wytyczne PTN 2019, międzynarodowe KDIGO 2021, amerykańskie VA 2019, australijskie KHA 2020, brytyjskie RA 2020, NICE 2021.

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w leczeniu hiperkalemii m.in. patiromeru 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. Patiromer zalecany jest jako leczenie w stanach nagłych, lub w przewlekłej hiperkalemii m.in. 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 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2019 (Polska)	<p>Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</p> <p><i>Zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu</i></p> <p><i>Wraz ze zmniejszaniem ilości czynnego mięszu nerek rośnie ryzyko rozwoju hipo- lub hiperkalemii. (...) Kontrola spożycia potasu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki potasowej. Wystąpieniu hiperkalemii mogą sprzyjać również inne czynniki poza spożyciem potasu, takie jak: postępujące zmniejszanie się ilości czynnego mięszu nerek, skąpomocz, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, angiotensin converting enzyme), zaparcia, kwasica metaboliczna i nasilony katabolizm [11]. Hipokaliemia może się rozwinąć u pacjentów przyjmujących niektóre leki (diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne lub pętłowe, glikokortykosteroidy), przy nasilonych biegunkach oraz w przypadku niedostatecznego spożycia potasu z dietą. W PChN-Z obserwuje się wzrost ilości potasu w kale, który staje się ważnym źródłem usuwania tego pierwiastka z organizmu. Dlatego też należy zapobiegać występowaniu zaparć, co może wspomagać kontrolowanie stężenia potasu w surowicy [12]. W przypadku pacjentów z hiperkaliemią zaleca się, aby dietetyk rozważył wspólnie z lekarzem jej przyczyny pozażywieniowe, a jeśli takie występują, to w miarę możliwości powinno się je eliminować w pierwszej kolejności.</i></p> <p><i>Przed wprowadzeniem dodatkowych ograniczeń podaży potasu należy się upewnić, czy wartość odżywcza diety będzie adekwatna do zapotrzebowania chorego. Konsekwencją wprowadzania drastycznych ograniczeń dotyczących spożycia potasu jest pogłębianie niedoborów witamin i pierwiastków śladowych. W wytycznych nie odniesiono się do farmakologicznych metod postępowania przy hiperkaliemii.</i></p>
KDIGO 2021 (Międzynarodowe)	<ul style="list-style-type: none"> • wykluczyć pseudohiperkaliemię; • dieta uboga w potas; • odstawienie suplementów potasu, niektórych substytutów soli i leków hiperkaliemicznych; • dodatek diuretyków eliminujących potas i doustnych środków wiążących potas; • nowsze doustne leki wiążące potas u pacjentów z PChN otrzymujących iRAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia; • rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie ACEi lub ARB w przypadku objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia.
VA 2019 (USA)	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie dawki ACEi lub ARB; • odstawienie jednocześnie stosowanych leków, które mogą zwiększać potas; • dieta niskopotasowa; • dodanie środka moczopędnego; • rozważenie środka wiążącego potas; • przerwanie terapii ACEi lub ARB w przypadku nieskutecznych prób kontrolowania hiperkaliemii.
KHA 2020 (Australia)	<p>Potas 6,0 – 6,5 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dieta niskopotasowa; • leki moczopędne niszczące potas (np. tiazydy), • unikaj substytutów soli, które mogą być bogate w K⁺; • rozważ żywicę kationowymienną (np. Resonium A);

	<ul style="list-style-type: none"> przerwać stosowanie inhibitora ACE/ARB/spironolaktonu, jeśli K^+ utrzymuje się na poziomie $>6,0$ mmol/l i nie reaguje na powyższe terapie. <p>Potas $>6,5$ mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwróć się do najbliższego oddziału ratunkowego ze względu na śmiertelne ryzyko arytmii.
<p>RA 2020 (UK)</p>	<p>Postępowanie w warunkach ambulatoryjnych:</p> <p>Sugeruje się zwiększenie częstości monitorowania u pacjentów z K^+ w surowicy pomiędzy 5,5-5,9 mmol/l oraz rozważenie zmniejszenia dawki leków RAASi (ACE-I, ARB, MRA). (1B)</p> <p>Zaleca się odstawienie leków RAASi podczas ostrej współistniejącej choroby (np. posocznicy, hipowolemii i/lub AKI) przy wszystkich stopniach nasilenia hiperkaliemii. (1D)</p> <p>Zaleca się odstawienie leków RAASi u pacjentów z K^+ w surowicy ≥ 6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiromerem lub cyklokrzemianem cyrkonu sodowego. (1B)</p> <p>Zaleca się, aby interwencje mające na celu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy były stosowane u pacjentów z $K^+ \geq 5,5$ mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się wprowadzenie diety ubogiej w potas u pacjentów z oporną hiperkaliemią z K^+ w surowicy $>5,5$ mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z PChN ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy <22 mmol/l z hiperkaliemią lub bez hiperkaliemii. (1B)</p> <p>Sugeruje się, że diuretyki pętłowe mogą być użytecznym środkiem pomocniczym w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów. (2C)</p> <p>Sugeruje się, że Resonium A może być stosowany jako krótkoterminowy środek do obniżenia stężenia potasu w surowicy do poziomu ≤ 5 mmol/l u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią. (2C)</p> <p>Zaleca się, aby Patiromer stanowił opcję leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym K^+ w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l u pacjentów ambulatoryjnych z PChN w stadium 3b-5 (nie poddani dializie) lub niewydolnością serca przyjmowanie suboptymalnej dawki lub nieotrzymywanie terapii RAASi z powodu hiperkaliemii. (1A)</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia lekiem Patiromer w przypadku przerwania leczenia RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia Patiromerem wyłącznie w opiece specjalistycznej. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) był opcją u pacjentów ambulatoryjnych w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym K^+ w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l u pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (nie poddawanych dializie) lub z niewydolnością serca otrzymujących suboptymalną dawkę terapii RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia cyklokrzemianem cyrkonu sodu (SZC) u pacjentów ambulatoryjnych w przypadku przerwania leczenia RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) rozpoczynać wyłącznie w opiece specjalistycznej. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby leczenie hiperkaliemii u pacjentów w warunkach środowiskowych i ambulatoryjnych kierowało się jej ciężkością i stanem klinicznym pacjenta podsumowanym w algorytmie leczenia. (1B)</p> <p>Postępowanie w warunkach szpitalnych:</p> <p>Zaleca się, aby leczenie hiperkaliemii w szpitalu przebiegało zgodnie z logicznym, pięcioetapowym podejściem. (1B)</p> <p>KROK 1 - Ochrona serca</p> <p>Zaleca się dożylnie podawanie chlorku wapnia lub glukonianu wapnia w równoważnej dawce (6,8 mmola) pacjentom z hiperkaliemią w przypadku wystąpienia hiperkaliemii w EKG. (1C)</p> <p>KROK 2 - Przemieszczenie K^+ do komórek</p> <p>Zaleca się, aby w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l) stosować insulinę-glukozę (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym. (1B)</p> <p>Sugeruje się, żeby insulina-glukoza (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym była stosowana w leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii ($K^+ 6,0-6,4$ mmol/l). (2C)</p> <p>Sugeruje się zapobiegawcze rozpoczęcie wlewu 10% glukozy z szybkością 50 ml/godz. przez 5 godzin (25 g) po leczeniu insuliną-glukozą u pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi przed leczeniem $<7,0$ mmol/l, aby uniknąć hipoglikemii (docelowy poziom glukozy we krwi 4-7 mmol/l). (2D)</p> <p>Zaleca się stosowanie salbutamol w dawce 10-20 mg w nebulizacji jako terapii uzupełniającej w ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l). (1B)</p> <p>Sugeruje się, że salbutamol w dawce 10-20 mg w nebulizacji może być stosowany jako terapia uzupełniająca w umiarkowanej ($K^+ 6,0-6,4$ mmol/l) hiperkaliemii. (2C)</p> <p>Zaleca się, aby salbutamol nie był stosowany w monoterapii w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii. (1A)</p> <p>Sugeruje się, aby dożylny wlew wodorowęglanu sodu nie był rutynowo stosowany w ostrym leczeniu hiperkaliemii. (2C)</p> <p>KROK 3 – Usuwanie K^+ z organizmu</p> <p>Zaleca się stosowanie cyklokrzemianu cyrkonu sodu jako opcji w nagłym leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii (K^+ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). (1B)</p> <p>Sugeruje się, że Patiromer jest opcją w nagłym leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii (K^+ w surowicy $\geq 6,5$ mmol/l). (1C)</p>

	<p>Sugeruje się, aby Resonium A nie stosować w nagłych przypadkach ciężkiej hiperkaliemii, ale można go rozważyć u pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią. (2B)</p> <p>KROK 4 - Monitorowanie krwi</p> <p>Zaleca się ściśle monitorowanie K⁺ w surowicy u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią w celu oceny skuteczności leczenia i monitorowania hiperkaliemii z odbicia po zaniku początkowej odpowiedzi na leczenie. (1B)</p> <p>Sugeruje się, aby K⁺ oceniać co najmniej 1, 2, 4, 6 i 24 godziny po wykryciu i leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej hiperkaliemii. (2C)</p> <p>Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi w regularnych odstępach czasu (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 i 720 minut) do 12 godzin po podaniu wlewu insuliny z glukozą u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. (1C)</p> <p>Zalecenia w każdym stwierdzeniu wytycznych zostały ocenione przy użyciu systemu GRADE (www.gradeworkinggroup.org) w ocenie siły każdego zalecenia (1 = silne, 2 = słabe) i jakości dowodów (A = wysoka, B = umiarkowana, C = niska, D = bardzo niska). Każde stwierdzenie wytycznych zaczyna się od zalecenia (dowody naukowe stopnia 1.) lub sugestii (dane naukowe stopnia 2.).</p>
NICE 2021 (UK)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w PChN - w zakresie rekomendacji dotyczącej leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów z PChN w stadium G3b-G5 odsyłają do rekomendacji refundacyjnej NICE 2020 (TA623).</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie patiromeru jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów jedynie w przypadku: nagłych przypadków zagrożenia życia w wyniku wystąpienia ostrej hiperkaliemii lub w przypadku pacjentów z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 lub niewydolnością serca, przy spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor</i>; RAASi), • brak dializoterapii. <p>Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiromeru w przypadku przerwania stosowania leków z grupy RAASi.</p>

Skróty: KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, ERA/EDTA – European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association; ASN – American Society of Nephrology, UKKA – UK Kidney Association, PChN – przewlekła choroba nerek, ACR/UACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, AHA – American Heart Association, SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2, ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker), ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. Otrzymało dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Krajewska Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Odstawienie RAASi lub dieta z ograniczeniem potasu – 100% (w przypadku objęcia refundacją produktu Veltassa – 40%);</i> • <i>Rezygnacja z terapii lekami mającymi wpływ na wydalanie potasu przez nerki, na przykład niesteroidowe leki przeciwzapalne; wyrównanie kwasicy metabolicznej za pomocą doustnych preparatów; zapobieganie zaporciom; stosowanie równocześnie diuretyków pętlowych - bd;</i> • <i>Wymiennik kationowy wiążący potas w przewodzie pokarmowym – sulfonian polistyrenu (sól sodowa Resonium A, sól wapniowa Calcium Resonium) – tylko w warunkach szpitalnych;</i> • <i>Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (Lokelma) - tylko w warunkach szpitalnych?</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Preparaty wapnia (glukonian, chlorek) dożylnie – bd;</i> • <i>glukoza z insuliną dożylnie – bd;</i> • <i>diuretyki przy mniej zaawansowanych stadiach PChN – bd;</i> • <i>dializa – bd;</i> • <i>fludrokortyzon przy hipoadsteronizmie hiporeninowym – bd;</i> • <i>środki wiążące potas w jelicie (sulfonian polistyrenu, calcium Resonium) – bd;</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Krajewska Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</p>	<p><i>Stosowane jest leczenie zachowawcze, odstawienie leku i furosemid. Leczenie farmakologiczne nie jest dostępne lub nie jest wskazane w terapii przewlekłej. Wymienniki wiążące potas w przewodzie pokarmowym Resonium A i Resonium Calcium są dostępne tylko w lecznictwie zamkniętym, nie są refundowane w lecznictwie otwartym, są wskazane to terapii przerywanej, nie do przewlekłej. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego do martwicy jelita włącznie, przy Resonium A duże obciążenie ładunkiem sodu. Leki należy przerwać przy stężeniu potasu <5,0 mEq/L Lokelma nie jest w Polsce stosowana nie ma refundacji.</i></p>	<p><i>Usunięcie nadmiaru jonów potasowych (a nie tylko ich przemieszczenie do komórek) wymaga zastosowania niewchłanianych środków ze zdolnością wymiany kationów albo dializy (w przypadku mniej zaawansowanych stadiów PChN wiąże się to z koniecznością wytworzenia dostępu naczyniowego) – dostępność obu tych metod nie jest powszechna.</i></p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p><i>Edukacja pacjentów dotycząca czynników ryzyka hiperkaliemii, wprowadzenie leku Patiromer, który może być stosowany przewlekłe bez konieczności odstawiania RAASi, które mają działanie nefro i kardioprotekcyjne..</i></p>	<p><i>Dostępność leku obniżającego stężenie potasu w formie doustnej.</i></p>
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Veltassa w omawianym wskazaniu?</p>	<p><i>Uważam, że wskazanie powinno być ograniczone do pacjentów z PChN stadium 3-5 bez chorych dializowanych.</i></p> <p><i>Dializowani nawet jak są leczeni RAASi są 3x w tygodniu poddawani zabiegowi HD lub mają DO i potas jest usuwany z organizmu pacjenta. Grupa chorych w stadium 1 i 2 PChN jest duża i wydaje się, że może być leczona zachowawczo a nie farmakologicznie na hiperkaliemię.</i></p> <p><i>Ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz ze spadkiem przesączania kłębuszkowego.</i></p>	<p><i>Nie widzę możliwości nadużyć.</i></p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p> <p>Czy stosowanie ocenianej technologii w zawężonej populacji: dorośli pacjenci z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, może się wiązać z większymi korzyściami niż stosowanie w populacji wnioskowanej (dorośli pacjenci z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek)?</p>	<p><i>Uważam, że stosowanie powinno być ograniczone do grupy 3b-5 bez dializowanych, ci pacjenci mają największe ryzyko hiperpotasemii przy stosowaniu blokady RAASi. Nie ma takiego zagrożenia w stadium 1 i 2. Dializowanych leczy się zabiegiem oczyszczania krwi, który usuwa nadmiar potasu.</i></p> <p><i>Grupa, która skorzysta najbardziej to pacjenci z PChN i jednocześnie cukrzycą i niewydolnością serca.</i></p>	<p><i>Dane z badań klinicznych pokazują, że stosowanie patiromeru u przyjmujących leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron chorych z PChN było związane zarówno ze zmniejszeniem stężenia potasu we krwi, jak i mniejszym ryzykiem nawrotu hiperkaliemii.</i></p> <p><i>Weir MR, et al.: Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. NEJM 2014</i></p> <p><i>Hyperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN – niewielu pacjentów będzie wymagało tej terapii w stadium 2 czy 3a. Niemniej jednak tacy chorzy istnieją. Właśnie w tej grupie działania nefro i kardioprotekcyjne są najskuteczniejsze (jak w każdej chorobie przewlekłej przy mniejszym zaawansowaniu) i pozbawianie ich możliwości nefro- i kardioprotekcji jest nieuzasadnione.</i></p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p><i>Dializowani — u nich leczona jest ostra hiperpotasemia zabiegiem i/lub Resonium Stadium 1 i 2 PChN</i></p>	<p><i>Nie</i></p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p><i>Długość stosowania, w badaniach klinicznych tylko roczne obserwacje (wg CHPL). RAASi pacjent bierze przewlekłe, co z przewlekłą terapią przewlekłej hiperpotasemii.</i></p> <p><i>Konieczność monitorowania stężenia potasu w surowicy. CHPL nie podaje konkretnych metod monitorowania</i></p>	<p><i>Nie dostrzegam problemu</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r., (Dz. U. z 2023 r., poz.73), obecnie w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek nie są refundowane żadne leki.

Natomiast w leczeniu obrzęków związanych z chorobami nerek, ze środków publicznych w Polsce refundowane są (leki dostępne w aptece na receptę, lista A1):

- w ramach grupy limitowej 37.0 (Leki moczopędne - pętlowe) za odpłatnością ryczałtową:
 - Furosemid Medreg, tabl., 40 mg,
 - Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg,
 - Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie - postępowanie dietetyczne ograniczające K ⁺	<p><i>Ze względu na brak refundacji jakiegokolwiek leczenia w hiperkaliemii, postępowanie opcjonalne stanowi standardowe postępowanie, obejmujące, zgodnie z wytycznymi i danymi z piśmiennictwa, substancje wymienione w kolumnie po lewej.</i></p> <p><i>Ograniczenie dietetyczne K⁺, cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy i polistyrenosulfonian sodu/polistyrenosulfonian wapnia mogą stanowić potencjalne komparatory dla leku Veltassa. Żadne z wyżej wymienionych leków nie jest refundowany a często również nie jest dostępny w lecznictwie ambulatoryjnym, stąd nie stanowią one w myśl rozumienia ustawy technologii opcjonalnych. Należy podkreślić, że wymienione wyżej substancje trudno stosować przewlekle i w warunkach ambulatoryjnych, szczególnie w populacji z dużą częstością chorób współistniejących (ograniczenie dietetyczne K⁺).[SGKP 2019] Są to leki umiejscowione w innym punkcie ścieżki leczenia lub są nie nadaje się do długotrwałego stosowania ze względu na ograniczone dane i obawy dotyczące bezpieczeństwa (SPS/CPS). [Noel 2019] (APD s. 40)</i></p> <p><i>Zwracamy uwagę, że produkty lecznicze zawierające cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy oraz polistyrenosulfonian wapnia nie są w Polsce dostępne w sprzedaży aptecznej, stąd nie mogą stanowić technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku. Z kolei polistyrenosulfonian sodu jest dostępny jedynie w lecznictwie zamkniętym, stąd mając na uwadze wnioskowane warunki refundacji (przewlekłe leczenie ambulatoryjne), również nie może stanowić technologii opcjonalnej. (Odpowiedź wym min s.2)</i></p> <p><i>Mieszanki dietetyczne przygotowywane w szpitalach są wykorzystywane w lecznictwie zamkniętym, tym samym dieta ta nie stanowi technologii opcjonalnej dla wnioskowanego leku (lecznictwo ambulatoryjne). Zwracamy także uwagę, że wymienione środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego o obniżonej zawartości potasu, przeznaczonych dla pacjentów z niewydolnością nerek nie są w Polsce refundowane. Równocześnie zwracamy uwagę, że pacjenci stosujący wnioskowany produkt również powinni stosować się do zaleceń dietetycznych dt. ograniczenia podaży potasu – stosowanie leku Veltassa jest zatem terapią dodatkową, uzupełniającą a nie zastępującą postępowanie dietetyczne (Odpowiedź wym min s.4)</i></p>	<p>Wybór właściwy. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu PChN w leczeniu ambulatoryjnym brak jest refundowanych aktywnych opcji terapeutycznych. U pacjentów stosuje się „odstawienie RAASi lub dietę z ograniczeniem potasu”. Pozostałe opcje terapeutyczne, zalecane przez wytyczne kliniczne, stosowane są jedynie w lecznictwie zamkniętym i nie są refundowane.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania patiromeru wapniowego z sorbitolem (Veltassa) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (ang. chronic kidney disease, CKD) w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, stosujący inhibitory układu RAA.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania na pacjentach leczonych doraźnie na oddziale ratunkowym – patiromer nie jest zalecany do stosowania na oddziale ratunkowym ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania.	Wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone do pacjentów ze stadium 3b-5 PChN.
Interwencja	Patiromer (Veltassa) podawany zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.	Patiromer podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Do przeglądu włączono badanie, w której patiromer był stosowany w znacznie wyższej dawce niż zalecana przez ChPL (badanie PEARL-HF).
Komparatory	Standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas	Leczenie niemieszczące się w definicji standardowego postępowania. (Przy wyszukiwaniu pdań skuteczności praktycznej nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator).	-
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii; • odsetek pacjentów kontynuujących terapię RAASi. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Badania randomizowane z grupą kontrolną.</p> <p>Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych).</p> <p>Badania jednoramienne (tyko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa).</p> <p>Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu, o ile dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.</p> <p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): prospektywne; retrospektywne; obserwacyjne;</p>	<p>Opisy przypadków.</p> <p>Odpowiedzi/komentarze na badania.</p> <p>Badania pogładowe.</p> <p>Badania retrospektywne.</p>	-
Inne kryteria	-	<p>Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu.</p> <p>Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne).</p> <p>Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu.</p> <p>Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu, jeśli nie dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.</p>	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 31 sierpnia 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją:

- AMBER: patiromer + spironolakton vs placebo + spironolakton
- OPAL-HK (RLY5016-301, NCT01810939)⁷: patiromer vs placebo

⁷ Badanie uwzględnione w ocenie leku Veltassa przeprowadzonej przez AOTMiT w 2021 r. w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) we wskazaniu: hiperkaliemia u osób dorosłych – patrz rozdz. 3.1.1.3

- PEARL-HF: patiromer vs placebo
- DIAMOND: patiromer vs placebo

Do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono badania:

- OPAL-HK – wyniki jednoramiennej fazy wstępnej, nieuwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na brak grupy kontrolnej;
- AMETHYST-DN (RLY5016-205, NCT01371747)⁸ – nieuwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na brak grupy kontrolnej – w ramach analizy porównywano różne dawki patiromeru;
- TOURMALINE - nieuwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia;
- Pitt 2018 – jednoramienne badanie w populacji z PChN i HF;
- DIAMOND - dane nieopublikowane dostarczone przez firmę Vifor.

Wyniki te znajdują się w rozdz. 6 AKL wnioskodawcy

Do analizy efektywności praktycznej patiromeru włączono badania: Ali 2020; Cooney 2020; Kovesdy 2019b; Kovesdy 2020; Pecoits-Filho 2021a; Pecoits-Filho 2021b; Pollack 2022; Rossignol 2021; Toto 2018; Toto 2019.

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono 9 przeglądów systematycznych: 2 przeglądy (Colbert 2020 i Das 2018) dotyczyły zastosowania patiromeru. Opracowanie Meaney 2017 miało na celu porównanie patiromeru z cyklokrzemianem cyrkonu sodowego, a Montaperto 2016 oraz Shrestha 2021 – z polistyrenosulfonianem sodu. 4 opracowania (Natale 2020; Palaka 2018; Schaefer 2016 i Scicchitano 2022) dotyczyły całej grupy leków wiążących potas, uwzględniając również patiromer. Wyniki przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz. 8.3 AKL wnioskodawcy (Tab. 52).

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące populacji pacjentów poddanych hemodializie, pochodzące z badań klinicznych: Amdur 2020, Bushinsky 2016, PEARL-HD, Simo 2021, Kovesdy 2021, Jaques 2022, a także z badań skuteczności praktycznej: Kovesdy 2019a, Kovesdy 2019b, Wills 2019, Chatoth 2018, Chatoth 2017a, Chatoth 2017b. Wyniki te znajdują się w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

W niniejszym raporcie przedstawiono wyniki badań RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF, DIAMOND), wyniki analizy efektywności praktycznej oraz wyniki najaktualniejszych i najobszerniejszych odnalezionych przeglądów systematycznych, tj. Colbert 2020, Natale 2020 (przegląd Cochrane), Shrestha 2021, Scicchitano 2022.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
AMBER Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Interwencja patiromer (dawka początkowa 4,2gx2/dobę) + spironolakton Komparator placebo + spironolakton Czas obserwacji 12 tygodni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia Pacjenci w wieku ≥18. Stwierdzona PChN oraz oporne nadciśnienie tętnicze. eGFR od 25 do 45 ml/min/1,73 m ² . K+ w surowicy: 4,3-5,1 mmol/l. Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego, pomimo przyjmowania ≥3 leków przecinadciśnieniowych, w tym diuretyku, inhibitora ACE lub ARB (chyba, że istnieją przeciwwskazania) w stałych dawkach przez ≥28 dni. Skurczowe AOBP 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego; może wynosić <135 mm Hg podczas wizyty S2 lub S3 (ale nie obu). Kryteria wykluczenia Pacjenci z nieleczonymi wtórnymi przyczynami nadciśnienia innymi niż PChN. Skurczowe AOBP >160 mmHg. Problemy sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy.	Pierwszorzędowy różnica pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów wciąż stosujących spironolakton w 12. tygodniu Pozostałe różnica pomiędzy grupami pod względem skurczowego ciśnienia krwi między początkiem badania a 12. tygodniem różnica w kumulatywnej dawce i czasie ekspozycji na spironolakton

⁸ Badanie uwzględnione w ocenie leku Veltassa przeprowadzonej przez AOTMiT w 2021 r. w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) we wskazaniu: hiperkaliemia u osób dorosłych – patrz rozdz. 3.1.1.3

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca. Migotanie przedsionków >100 bpm. Obecne stosowanie spironolaktanu lub innych antagonistów mineralokortykoidów. Zmiana czynności nerek wymagająca hospitalizacji lub dializy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Przebyty lub planowany przeszczep nerki. Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, klinicznie istotnej gastroparezy, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnej operacji przewodu pokarmowego. Wcześniejsze stosowanie patiromeru w badaniu klinicznym. Stosowanie leków rozszerzających oskrzela, teofiliny, heparyny, kanaglifozyny jeśli ich dawki nie są stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym. Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania. Stosowanie innych niedozwolonych leków przed badaniem. Niemożność pomiaru ciśnienia krwi.</p> <p>Liczba pacjentów N=295 (ITT) Interwencja: n=147 Komparator: n=148</p>	<p>czas do dyskontynuacji spironolaktanu odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy 5,5 mmol/l lub większym i czas do osiągnięcia ww. poziomu zmiana pod względem albuminurii pomiędzy początkiem badania a 12. tygodniem jakość życia (EQ-5D-5L) zdarzenia niepożądane</p>
<p>OPAL-HK Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma</p>	<p>Badanie 3 fazy: Badanie miało dwie fazy — 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia</p> <p>Interwencja Patiromer</p> <p>(faza wstępna: łagodna HK 4,2gx2/dobę, umiarkowana-ostra HK: 8,4g x2/dobę; faza randomizowana: kontynuacja)</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 4 tygodni fazy wstępnej + 8 tygodni fazy randomizowanej</p> <p>Hipoteza B.d.</p>	<p>Kryteria włączenia Pacjenci w wieku 18-80 lat. eGFR 15-60 ml/min/1,73 m². K+ od 5,1 do <6,5 mmol/l. Przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Kryteria wykluczenia Pacjenci z dowolnym stadium hiperkalemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym. Zmiany w EKG związane z potasem. Przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym. Cukrzyca typu I lub HbA1c >10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II. Hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostżeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna. Potwierdzone SBP ≥180 mmHg lub <110 mmHg lub DBP ≥110 mmHg lub <60 mmHg. Objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej. Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association. Wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia. Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przeszskórna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania. Przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy. Problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem. BMI ≥40 kg/m². Magnez <1,4 mg/dl (<0,58 mmol/l). ALT, AST >3 razy górna granica normy. Nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony. Leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania. Zażywanie niektórych leków.</p>	<p>Pierwszorzędowy Faza wstępna: średnia zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem a początkiem badania Faza randomizowana: różnica pomiędzy grupą patiromeru i placebo pod względem mediany zmiany poziomu potasu od początku badania do 4. tygodnia</p> <p>Pozostałe Faza wstępna: odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l w 4. tygodniu zdarzenia niepożądane Faza randomizowana: odsetek pacjentów z nawrotem hiperkalemii zdarzenia niepożądane</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania.</p> <p>Udział w badaniach patiromeru.</p> <p>Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>Faza wstępna: N=243</p> <p>Faza randomizowana: N=107</p> <p>Interwencja: n=55</p> <p>Komparator: n=52</p>	
<p>PEARL-HK</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.</p>	<p>Badanie 3 fazy:</p> <p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja</p> <p>patiromer (2x15 g/ dobę)</p> <p>Komparator</p> <p>placebo</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>4 tygodnie</p> <p>Hipoteza</p> <p>Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.</p> <p>Przewlekła HF, będąca wskazaniem do leczenia spironolaktonem.</p> <p>K⁺ 4,3-5,1 mmol/l.</p> <p>PChN (z eGFR <60 ml/min) i otrzymanie 1 lub więcej terapii HF (ACE-I, ARB, beta-blokery) lub udokumentowana historia hiperkaliemii, która doprowadziła do przerwania leczenia AA, ACE-I, ARB lub beta-adrenolitykiem w ciągu 6 miesięcy przez wizytą wejściową.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Ciężkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego.</p> <p>Poważny zabieg chirurgiczny przewodzenia pokarmowego.</p> <p>Niedrożność jelit.</p> <p>Zaburzenia połykania.</p> <p>Istotna pierwotna wada zastawek.</p> <p>Kardiomiopatia obturacyjna lub restrykcyjna/niekontrolowana/niestabilna arytmia.</p> <p>Epizod niestabilnej dławicy piersiowej 3 miesiące przed badaniem.</p> <p>Ostry zespół wieńcowy.</p> <p>Przemijający napad niedokrwienności.</p> <p>Wartość QTc >500 ms.</p> <p>Niedawna lub przewidywana operacja lub interwencja kardiochirurgiczna.</p> <p>Przebyty lub planowany przeszczep nerki.</p> <p>Przebyta lub planowana dializa.</p> <p>Utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi >170 lub <90 mmHg.</p> <p>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ponad trzykrotność górnej granicy normy).</p> <p>Jakkolwiek stan mogący zakłócać wiarygodność wyników lub zagrażać bezpieczeństwu pacjenta.</p> <p>Liczba pacjentów</p> <p>N=104 (ITT)</p> <p>Interwencja: n=55</p> <p>Komparator: n=49</p>	<p>Pierwszorzędowy</p> <p>Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy początkiem badania a końcem (28. dzień)</p> <p>Pozostałe</p> <p>odsetek pacjentów z K⁺ w surowicy 0,5,5 mEq/l w dowolnym momencie trwania badania</p> <p>odsetek pacjentów, u których można zwiększyć dawkę spironolaktonu do 50 mg/dobę</p> <p>częstość występowania AE lub klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych w klinicznych wartościach laboratoryjnych, objawach życiowych i parametrach EKG</p>
<p>DIAMOND</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Badanie sponsorowane przez firmę Vifor Pharma.</p>	<p>Badanie 3 fazy:</p> <p>prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane</p> <p>Interwencja</p> <p>patiromer (8,4 g / dobę)</p> <p>Komparator</p> <p>placebo</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>mediana 27 tygodni</p> <p>Hipoteza</p> <p>zerowa</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.</p> <p>HF (I-IV NYHA).</p> <p>Frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$</p> <p>Hiperkaliemia (stężenie potasu >5,0 mmol/l).</p> <p>Przyjmowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi), blokera receptora angiotensyny (ARB), inhibitora receptora angiotensyny neprylizyny (ARNi), i/lub terapii MRA.</p> <p>Normokaliemia podczas badania przesiewowego, ale w przeszłości pacjenci zmniejszali dawkę lub przerywali terapię RAASI z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>Szacowany wskaźnik k przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił <30 ml/min/1,73 m².</p> <p>Skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg.</p> <p>Objawowe niedociśnienie.</p> <p>Jakakolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca.</p>	<p>Pierwszorzędny punkt końcowy</p> <p>Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI)</p> <p>Kolejne punkty końcowe</p> <p>Liczba pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia [stężenie potasu w surowicy >5,5 (mmol/l)] n %,</p> <p>Liczba osób z redukcją MRA, n (%);</p> <p>Całkowita liczba zdarzeń hiperkaliemii;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów N=878 Interwencja: n=439 Komparator: n=439	Wskaźnik wygranych wyników związanych z hiperkaliemią; współczynnik wygranych wyników związanych ze stosowaniem RAASi; Wpływ patiromeru na czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii >5,5 mmol/l.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały opisane w rozdziale 6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 12. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy – cz. 1

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Płeć: M [n (%)]	Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]				Potas w surowicy [mEq/l] [średnia (SD)]	eGFR [ml/min/1,73m ²] [n (%)]				eGFR [średnia (SD)]	Cukrzyca [n (%)]	
				<4,3	4,3 do <4,7	4,7 do 5,1	>5,1		<30 (G4-G5)	30 do <45 (G3b)	45 do <60 (G3a)	60-90 (G2)		Ogólnie	Typu II
AMBER	Spironolakton + patiromer (147)	67,8 (12,2)	76 (52%)	7 (5%)	55 (37%)	65 (44%)	20 (14%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	73 (50%)	bd
	Spironolakton + placebo (148)	68,5 (11,1)	77 (52%)	17 (11%)	52 (35%)	65 (44%)	14 (9%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	72 (49%)	bd
OPAL	Patiromer (55)	65,5 (9,4)	28 (51%)	bd	bd	bd	bd	5,9 (0,6)	21 (38%)	15 (27%)	11 (20%)	8 (15%)	bd	bd	34 (62%)
	Placebo (52)	65,0 (9,1)	30 (58%)	bd	bd	bd	bd	5,9 (0,4)	23 (44%)	14 (27%)	11 (21%)	4 (8%)	bd	bd	33 (63%)
PEARL	RLY5016 (patiromer) (55)	68,0 (9)	29 (53%)	bd	bd	bd	bd	bd	27 (50%)			bd	84 (35)	15 (27%)	bd
	Placebo (49)	68,0 (11)	34 (69%)	bd	bd	bd	bd	bd	30 (63%)			bd	78 (32)	18 (37%)	bd
DIAMOND	Patiromer (439)	66,6 (10,0)	327 (75%)	bd	bd	bd	bd	4,6 (0,3)	30 (7%)	182 (42%)		159 (36%)	63 (23)	182 (42%)	bd
	Placebo (439)	67,1 (9,9)	313 (71%)	bd	bd	bd	bd	4,6 (0,3)	12 (3%)	190 (43%)		172 (39%)	64 (21)	174 (40%)	bd

eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimation glomerular filtration ratio*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); bd – brak danych

Tabela 13. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy – cz. 2

Badanie	Grupa badana (n)	Niewydolność serca [n (%)]	Zawał mięśnia sercowego [n (%)]	Nadciśnienie [n (%)]	Leki przeciwnadciśnieniowe [n (%)]					RAASi [n (%)]						
					B-bloker y	Blokery kanałów wapnia	Diure tyki	RAASi	Inne	ACE-I	ARB	MRA	RIs	Podwój na blokad. RAAS	Max dawka	
AMBER	Spironolakton + patiromer (147)	63 (43%)	31 (21%)	bd.	87 (59%)	107 (73%)	146 (99%)	147 (100%)	40 (27%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Spironolakton + placebo (148)	69 (47%)	26 (18%)	bd	86 (58%)	106 (72%)	145 (98%)	147 (99%)	31 (21%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
OPAL	Patiromer (55)	27 (49%)	18 (33%)	54 (98%)	bd	bd	28 (51%)	bd	bd	37 (67%)	24 (44%)	4 (7%)	0 (0%)	10 (18%)	21 (38%)	
	Placebo (52)	22 (42%)	14 (27%)	50 (96%)	bd	bd	27 (52%)	bd	bd	38 (73%)	16 (31%)	4 (8%)	0 (0%)	6 (12%)	21 (40%)	

Badanie	Grupa badana (n)	Niewydolność serca [n (%)]	Zawał mięśnia sercowego [n (%)]	Nadciśnienie [n (%)]	Leki przeciwnadciśnieniowe [n (%)]					RAASi [n (%)]					
					B-bloker y	Blokery kanałów wapnia	Diuretyki	RAASi	Inne	ACE-I	ARB	MRA	RI	Podwój na blokad. RAAS	Max dawka
PEARL	RLY5016 (patiromer) (55)	55 (100%)	bd	bd	45 (82%)	bd	bd	bd	bd	45 (82%)	9 (16%)	bd	bd	bd	bd
	Placebo (49)	49 (100%)	bd	bd	46 (94%)	bd	bd	bd	bd	28 (57%)	12 (24%)	bd	bd	bd	bd
DIAMOND	Patiromer (439)	317 (72%)	bd	406 (93%)	429 (98%)	bd	bd	439 (100%)	bd	248 (57%)	128 (29%)	439 (100%)	bd	bd	275 (63%)
	Placebo (439)	310 (71%)	bd	396 (90%)	425 (97%)	bd	bd	439 (100%)	bd	235 (54%)	136 (31%)	438 (100%)	bd	bd	39 (9%)

RAASi – inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors); RI - Inhibitor reniny (ang. renin inhibitors); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); bd – brak danych

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączone do analizy badania RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg skali RoB2 Cochrane. Fakt ten wynikał z tego, iż włączone badania były randomizowane, podwójnie (AMBER, PEARL-HF, DIAMOND) lub pojedynczo (OPAL-HK) zaślepione, o właściwej metodycie, bez selektywnego przedstawiania wyników oraz dużej utraty pacjentów z obserwacji. Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocena jakości w przypadku badań skuteczności praktycznej została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań obserwacyjnych.

Badania Cooney 2020, Pecoits-Filho 2021b, Toto 2018, Toto 2019 i Pollack 2022 nie zostały poddane ocenie ze względu, iż występują one jedynie w formie abstraktów i brak jest niezbędnych informacji. Badanie Kovesdy 2020 nie zostało ocenione ze względu na jednoramiennosc. Badanie Rossignol 2021 nie zostało ocenione ze względu na jego budowę (porównanie informacji dot. bezpieczeństwa pochodzących z dwóch baz danych).

Badania Ali 2020, Kovesdy 2019b, Pecoits-Filho 2021a oceniono jako charakteryzujące się wysoką wiarygodnością według kryteriów dla badań kohortowych. Wszystkie ocenione analizy charakteryzuje wynik wynoszący 9 punktów, tj. maksymalna ocena w skali NOS

Ocenę jakości badania jednoramiennego Kovesdy 2020 oceniono wg NICE. Badanie Kovesdy 2020 oceniono na 6/8 punktów wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Dwa punkty zostały odjęte ze względu na brak informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz ze względu, iż jest to badanie retrospektywne.

Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2. Szczegółową oceną przedstawiono w Aneksie 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Wyniki pochodzące z badania PEARL-HF należy traktować z dodatkową ostrożnością, ponieważ stosowano w nim dawkę patiromeru wynoszącą 30 g na dobę, a więc dawkę przekraczającą tę zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
2. Interpretując wyniki z badania PEARL-HF należy mieć na uwadze, że badanie dotyczyło populacji z niewydolnością serca i nie wszyscy pacjenci mieli współwystępującą chorobę nerek (55%).
3. Badania Cooney 2020, Pecoits-Filho 2021b, Toto 2018, Toto 2019 i Pollack 2022 nie zostały poddane ocenie [jakości] ze względu, iż występują one jedynie w formie abstraktów i brak jest niezbędnych informacji

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Badania kliniczne włączone do analizy głównej wnioskodawcy mają krótki okres obserwacji (AMBER i OPAL-HK 12 tygodni, PEARL-HK – 4 tygodnie), natomiast pacjenci z PChN przyjmujący RAASi przyjmują te leki przewlekłe. Jedynie badanie DIAMOND ma dłuższy okres obserwacji - 27 tygodni.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz, a dane dla poszczególnych badań przedstawiono w osobnych podrozdziałach. Heterogeniczność badań wynikała z ich konstrukcji. Badanie OPAL-HK odróżniał od pozostałych badań projekt badania: miało ono dwie fazy — 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia. Oznacza to, iż na etapie kontrolowanej fazy badania pacjenci byli już uprzednio leczeni patiromerem w warunkach badania klinicznego, a faza kontrolowana miała na celu porównanie sytuacji odstawienia leczenia z jego kontynuacją. Taka sytuacja nie miała miejsca w przypadku pozostałych badań, gdzie pacjenci byli naiwni na leczenie hiperkaliemii. W badaniu AMBER porównywano leczenie skojarzone patiromerem i spironolaktonem z terapią placebo i spironolaktonem, a badanie trwało 12 tygodni. Badanie PEARL-HF trwało 4 tygodnie.
2. Różnice wynikają także z uwzględnionych populacji. W przypadku badania AMBER byli to pacjenci z PChN i opornym nadciśnieniem, w przypadku badania OPAL-HK – pacjenci z PChN otrzymujący RAASi, natomiast w badaniu PEARL-HF - pacjenci z niewydolnością serca i: PChN (50% pacjentów w grupie patiromeru i 63% w grupie placebo) lub hiperkaliemią w wywiadzie, przy czym na użytek analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla subpopulacji pacjentów ze współwystępującą PChN.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Kryterium włączenia badań do przeglądu w zakresie populacji zostało określone jako: „dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, stosujący inhibitory układu RAA” (Tabela 10), natomiast wnioskowane wskazanie nie jest ograniczone do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (wg formularza wniosku refundacyjnego brzmi ono: patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi). Niemniej jednak badania RCT włączone do analizy głównej obejmowały także populację w stadium G2 i G3a (Tabela 12).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności w badaniach pierwotnych – zmienne dichotomiczne

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton – 12. tydzień	126/147 (85,7%)	98/148 (66,2%)	3,06 (1,72; 5,43)	0,0001	19,50 (10,01; 28,99)	0,0001	5,13 (3,45; 9,99)
		Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l - >10 i ≤12 tyg.	141/144 (97,9%)	126/140 (90,0%)	5,22 (1,47; 18,59)	0,0107	7,92 (2,43; 13,41)	0,0047	12,63 (7,46; 41,21)
		Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki spironolaktonu- >10 i ≤12 tyg.	1/21 (4,8%)	0/23 (0,0%)	3,44 (0,13; 89,14)	0,4570	4,76 (-7,22; 16,74)	0,4361	-
		Odsetek pacjentów wymagających zmniejszenia dawki spironolaktonu- >10 i ≤12 tyg.	3/21 (14,3%)	1/23 (4,3%)	3,67 (0,35; 38,35)	0,2780	9,94 (-7,19; 27,07)	0,2555	-
		Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD	102/147 (69,4%)	76/148 (51,4%)	2,15 (1,33; 3,46)	0,0017	18,04 (7,07; 29,01)	0,0013	5,54 (3,45; 14,15)
		Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QD	22/147 (15,0%)	19/148 (12,8%)	1,19 (0,62; 2,31)	0,5976	2,13 (-5,77; 10,02)	0,5972	-
		Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QOD	2/147 (1,4%)	3/148 (2,0%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6596	-0,67 (-3,61; 2,28)	0,6572	-
		Nowy lek przeciwnadciśnieniowy lub zwiększenie dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	4/148 (2,7%)	0,11 (0,01; 2,04)	0,1380	-2,70 (-5,61; 0,20)	0,0680	-
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l – 8 tygodni fazy randomizowanej	8/55 (15%)	27*/52 (60%)	0,16 (0,06; 0,40)	0,0001	-37,38 (-53,85; -20,91)	<0,0001	2,68 (1,86; 4,78)
		Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l – 8 tygodni fazy randomizowanej	24*/55 (43%)	47*/52 (91%)	0,08 (0,03; 0,24)	<0,0001	-46,75 (-62,11; -31,39)	<0,0001	2,14 (1,61; 3,19)
		Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii – 8 tygodni fazy randomizowanej	9/55 (16%)	32/52 (62%)	0,12 (0,05; 0,30)	<0,0001	-45,17 (-61,62; -28,73)	<0,0001	2,21 (1,62; 3,48)
		Pacjenci nadal otrzymujący RAASI pod koniec fazy randomizowanej	52*/55 (94%)	23*/52 (44%)	21,86 (6,04; 79,08)	<0,0001	50,31 (35,54; 65,09)	<0,0001	1,99 (1,54; 2,81)
PEARL-HF	PChN i HF	Częstość występowania hiperkaliemii	1/15 (6,7%)	5/13 (38,5%)	0,11 (0,01; 1,16)	0,0664	-31,79 (-61,10; -2,49)	0,0335	3,15 (1,64; 40,16)

OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint); HF – niewydolność serca (ang. heart failure).

* Liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości procentowej.

W badaniu AMBER w grupie przyjmującej patiomer + spironolakton w porównaniu do grupy przyjmującej placebo + spironolakton zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton – 12. tydzień, pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l (>10 i ≤12 tyg.), pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów: wymagających zwiększenia dawki spironolaktonu (>10 i ≤12 tyg.), wymagających zmniejszenia dawki spironolaktonu (>10 i ≤12 tyg.), przyjmujących spironolakton w dawce

25 mg QD, przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QOD, wymagających nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w czasie trwania badania.

W badaniu OPAL-HK w grupie przyjmującej patiomer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii a także niższy odsetek pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l, pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l. Ponadto zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej.

W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiomer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną niższą częstość występowania hiperkaliemii.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniach pierwotnych – zmienne ciągłe

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER	Ogólna	Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi – 12. tydzień	147	-11,70	14,85	148	-10,80	15,21	-0,90 (-4,33; 2,53)	0,6074
		Kumulatywna dawka spironolaktonu	148	2942,3	80,1 [^]	147	2580,7	95,8 [^]	384,7^{^^} (140,4; 629,0)	0,0021
		Czas trwania ekspozycji na spironolakton	147	75,6	1,6 [^]	148	68,6	1,9 [^]	7,1^{^^} (2,2; 12,0)	0,0045
	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,3–<4,7 mEq/l	Zmiana poziomu potasu w surowicy – 12. tydzień	62	0,16	0,47	64	0,40	0,49	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,0059
	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,7–<5,1 mEq/l		82	-0,09	0,44	76	0,03	0,47	-0,12 (-0,26; 0,02)	0,1002
	Ogólna		144	0,02	0,47	140	0,20	0,51	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,0023
		Jakość życia – zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L	147	4,80	9,70	148	2,80	12,17	2,00 (-0,51; 4,51)	0,1194
OPAL-HK	Ogólna	Zmiana poziomu potasu – 4. tydzień fazy randomizowanej	55	0,00 [#]	-0,3; 0,3 ^{##}	52	0,72 [#]	0,22; 1,22 ^{##}	0,72 (0,46; 0,99)	<0,001
PEARL-HF	PChN i HF	Zmiana poziomu potasu w surowicy – 4. tydzień	15	-0,14	0,58	13	0,38	0,58	-0,52 (-0,95; -0,09)	0,0254
DIAMOND	PChN 2: eGFR <45 ml/min/1,73 m ²	Zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy – 54. tydzień	bd	0,06	bd	bd	0,25	bd	-0,19 (-0,26; -0,12)	bd

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); bd – brak danych.

[^] SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); ^{^^} LSM – różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami; [#] Mediana; ^{##} IQR

W badaniu AMBER w grupie przyjmującej patiromer + spironolakton w porównaniu do grupy przyjmującej placebo + spironolakton zaobserwowano statystycznie istotną wyższą kumulatywną dawkę spironolaktonu oraz czas trwania ekspozycji na spironolakton. Ponadto zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy przyjmującej patiromer w zakresie punktu końcowego zmiana poziomu potasu w surowicy (12. tydzień) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 4,3–<4,7 mEq/l. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie w subpopulacji wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 4,7–<5,1 mEq/l. Ponadto nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany pod względem skurczowego ciśnienia krwi (12. tydzień) oraz w zakresie jakości życia – zmiany wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L.

W badaniu OPAL-HK w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy przyjmującej patiromer w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy (4. tydzień fazy randomizowanej).

W badaniu PEARL-HF w populacji PChN i HF w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy przyjmującej patiromer w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy (4. tydzień).

W badaniu DIAMOND w populacji PChN 2: eGFR <45 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść grupy przyjmującej patiromer w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy (54. tydzień)

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Tabela 16. Badania skuteczności praktycznej (wg AKL wnioskodawcy)

Badanie	Opis	Wyniki
Ali 2020	<p><i>Analiza retrospektywna w parach z wykorzystaniem wskaźnika skłonności – porównanie danych z badania obserwacyjnego w oparciu o dane rejestrowe oraz badania RCT OPAL-HK</i></p> <p><i>Pacjenci do dopasowanej kohorty zostali wybrani z badania Salford Kidney Study (SKS). Jest to trwające prospektywne badanie obserwacyjne w Wielkiej Brytanii, do którego od 2002 r. rekrutuje się pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z PChN w stadium 3–5.</i></p> <p><i>Badanie Salford Kidney Study (SKS) w Wielkiej Brytanii dostarczyło dopasowaną kohortę. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia z badania OPAL-HK pacjenci z poziomem potasu od 5,1 mmol/l do <6,5 mmol/l i którzy mieli następny pomiar 24–42 dni później zostali wybrani do analizy. Pacjenci zostali poddani dopasowaniu 1:1 z 243 pacjentami OPAL-HK przy użyciu dopasowania skłonności opartego na 6 zmiennych: wieku, płci, szacowanym współczynniku filtracji kłębuszkowej, cukrzycy, niewydolności serca i poziomie potasu. Wyniki badania zgodne z fazą leczenia OPAL-HK: średnia zmiana wyjściowego potasu i odsetek pacjentów ze stężeniem potasu od 3,8 do <5,1 mmol/l podczas obserwacji.</i></p>	<p><i>Badaniem objęto 87 precyzyjnie dobranych pacjentów. Średni czas obserwacji u 87 pacjentów z SKS wynosił 31±5 dni. Wyjściowo dopasowani pacjenci mieli średni poziom potasu 5,5 ± 0,3 mmol/l. W czasie obserwacji średni poziom u pacjentów z SKS nie zmienił się, ale w grupie OPAL-HK wyniósł 4,5 ± 0,5 mmol/l (p < 0,001), średnia (±SE) zmiana -1,00 ± 0,06 mmol/l.</i></p> <p><i>Docelowy zakres od 3,8 do <5,1 mmol/l osiągnięto u 80% pacjentów z OPAL-HK w porównaniu z 0% w kohorcie SKS. Podjęto bardzo niewiele interwencji mających na celu zmniejszenie hiperkalemii u pacjentów z SKS.</i></p> <p><i>Wykorzystując dane ze świata rzeczywistego jako dopasowane ramie kontrolne w pierwszej fazie badania OPAL-HK, podkreślamy potencjalną rolę patiromeru w obniżaniu poziomu potasu u pacjentów z PChN 3–4 otrzymujących inhibitory renina-angiotensyna-aldosteron.</i></p>
Cooney 2020	<p><i>Retrospektywny, obserwacyjny przegląd</i></p> <p><i>Weterani, którym przepisano jedną lub więcej dawek patiromeru między 10.2015 a 11.2019 w Veterans Affairs Northeast Ohio Hospital System (VANEOHS)</i></p> <p><i>Celem była ocena zmian w terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia patiromerem oraz monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Charakterystyki przepisywania patiromeru, towarzyszące leki, charakterystyka laboratoryjna i działania niepożądane zostały zebrane dla każdego weterana w okresie badania. Charakterystyki wyjściowe są przedstawiane jako średnie; względną częstotliwość wyników podaje się w procentach.</i></p>	<p><i>Do analizy włączono 69 weteranów z hiperkaliemią. Średni wiek wynosił 70 lat, rasa afroamerykańska 29%, cukrzyca 90%, przewlekła choroba nerek 91%, ESRD wymagająca dializy 17% i niewydolność serca 36%. Najczęściej stosowana dawka patiromeru wynosiła 8,4 g dziennie (78%) przepisana na średnio 274 (SD: 3-1250) dni. 21% pacjentów miało powtórne badania laboratoryjne w ciągu 2 tygodni, a 54% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia patiromerem. 77% pacjentów osiągnęło normokaliemię (K<5,0 meq/l) podczas pierwszego badania kontrolnego.</i></p> <p><i>Spośród 52 weteranów, którzy długotrwale stosowali patiromer, 22 (41%) przyjmowało inhibitory RAAS na początku badania; 15 (29%) weteranów utrzymało lub zwiększyło dawkę inhibitora RAAS w okresie badania. 28 (54%) przerwało leczenie patiromerem, a 7 (25%) weteranów zrobiło to z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.</i></p>

Badanie	Opis	Wyniki
		W warunkach klinicznych w szpitalu Veteran's Affairs terapia patiromerem umożliwiła kontynuację stosowania inhibitorów RAAS i poprawiła poziom potasu w surowicy, ale była często przerywana z powodu działań niepożądanych.
Kovesdy 2019a	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Amerykańscy weterani stosujący RAASi z hiperkaliemią, u których wdrożono leczenie redukujące poziom potasu w surowicy.</p> <p>Oceniano kontynuację stosowania inhibitora RAAS przy wykorzystaniu danych z bazy weteranów. Wśród pacjentów, którzy wyjściowo mieli za sobą 6 miesięcy nieprzerwanego stosowania RAASi, odsetek pacjentów kontynuujących stosowanie RAASi oceniano w 1., 3. i 6 miesiącu po pierwszym podaniu patiromeru lub SPS. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowo poziom potasu min. 5,1 mEq/l oraz niewydolność serca, cukrzycę lub PChN. Obserwacja kończyła się w momencie odstawienia lub zmiany leku wiążącego potas, zgonu lub po 6 miesiącach – zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze.</p>	<p>102 i 4410 pacjentów z hiperkaliemią stosujących nieprzerwanie przez 6 miesięcy RAASi rozpoczęło stosowanie odpowiednio patiromeru i SPS. Charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco (PAT/SPS): średni wiek: 68/71 lat; rasa afroamerykańska: 27/17%; PChN: 98/60%; cukrzyca: 88/84%; niewydolność serca: 40/26%; eGFR 24/38 ml/min/1,73 m²; mediana K⁺: 5,7/5,7 mEq/l. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer wynosił 83% (85/102) w 1. miesiącu, 31,3% (32/102) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. U tych pacjentów odsetek kontynuujących RAASi wynosił 89,4% (76/85) w 1. miesiącu, 87,5% (28/32) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących SPS wynosił 23% (1100/4410) w 1. miesiącu, 2,7% (120/4410) w 3. miesiącu i <1% w 6. miesiącu. Spośród tych pacjentów, 92,1% (931/1011) kontynuowało RAASi w 1. miesiącu, 75% (90/120) w 3. miesiącu i 64,9% (24/37) w 6. miesiącu.</p> <p>Ponad 80% pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer kontynuowało stosowanie RAASi we wszystkich punktach czasowych (1., 3. i 6. miesiąc). W grupie SPS więcej niż 80% pacjentów kontynuowało terapię RAASi w 1. miesiącu i minimum 65% w 3. i 6. miesiącu. Analiza wskazuje, że długotrwale stosowanie patiromeru może pozwolić znacznemu odsetkowi pacjentów na kontynuację terapii RAASi do 6. miesiąca.</p>
Kovesdy 2020	<p>Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p>Amerykańscy weterani z hiperkaliemią.</p> <p>Korzystając z danych z Veterans Affairs Corporate Data Warehouse, weterani z hiperkaliemią (K⁺ ≥5,1 mmol/l) zostali uwzględnieni w badaniu (czas trwania badania: 1/2016–8/2018). Wszyscy pacjenci mieli niewydolność serca (HF), cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek (PChN). Wykluczono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Efekty terapii oceniano w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia patiromerem: wykorzystanie patiromeru (na podstawie odsetka dni); zmiana stężenia K⁺ (przed i po inicjacji terapii); i kontynuacja RAASi.</p>	<p>Uwzględniono 288 weteranów z hiperkaliemią. Charakterystyki wyjściowe to: mediana wieku 70 lat, rasa afroamerykańska 24%, cukrzyca 83%, HF 32%, PChN 95%, mediana stężenia K⁺ 5,7 mmol/l. Po 1, 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji mediana dni stosowania leczenia dla patiromeru wyniosła odpowiednio 100%, 66% i 44%. Redukcja stężenia K⁺ po inicjacji patiromeru wynosiła średnio – 1,0 mmol/l (p < 0,001). Po 3–6 miesiącach 71% pacjentów stosujących patiromer miało poziom K⁺ <5,1 mmol/l, a 95% miało K⁺ <5,5 mmol/l. Terapię RAASi kontynuowano u >80–90% pacjentów leczonych patiromerem.</p> <p>Wyniki dotyczące zastosowania w warunkach rzeczywistej praktyki sugerują, że patiromer jest stosowany w przewlekłym leczeniu hiperkaliemii. Klinicznie istotne zmniejszenie stężenia K⁺ obserwowano we wszystkich punktach czasowych badania. Skuteczne leczenie hiperkaliemii mogło przyczynić się do obserwowanego wysokiego odsetka kontynuacji terapii RAASi.</p>
Pecoits-Filho 2021a	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Pacjenci z PChN wyłonieni na podstawie współczesnych (kwiecień 2018–październik 2020) danych uzyskanych od niemieckich uczestników badania CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps).</p> <p>W okresie obserwacji zidentyfikowaliśmy 136 użytkowników patiromerów (116 z pasującym pomiarem K). Jako porównanie wykorzystano pacjentów z eGFR <60ml/min/1,73m² i stężeniem potasu w surowicy 4mEq/l, którzy nigdy nie rozpoczęli leczenia patiromerem podczas obserwacji. Wykorzystano najnowsze informacje laboratoryjne i dotyczące stosowania leków dostępne w okresie 6 miesięcy przed punktem początkowym, który został zdefiniowany jako pierwsze użycie patiromeru, 1 kwietnia 2018 r., lub wejście do badania PDOPPS. Mediana czasu między ostatnim pomiarem K_p a wartością wyjściową wyniosła 45 dni w przypadku osób nie stosujących patiromeru i 4 dni w przypadku osób stosujących patiromer. Modele regresji logistycznej zostały wykorzystane do zbadania powiązań między czynnikami pacjenta i czy pacjent był w grupie patiromeru, czy w grupie porównawczej. Czas leczenia patiromerem oszacowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, cenzorując zgon, dializę, przeszczep lub utratę obserwacji.</p>	<p>Patiromer przepisano ≥2 pacjentom w 11 poradniach, 1 pacjentowi w 19 poradniach i zero pacjentów w 57 poradniach. Pacjenci, którym przepisano patiromer, mieli niższy eGFR (23,2 [15,8, 28,6] vs 36,9 [27,7, 46,3] ml/min) i wyższe wartości K w surowicy (5,6 [5,4, 6,1] vs 4,6 [4,3, 5,0] ml/min). Nie było większych różnic w zależności od stosowania patiromeru w innych cechach demograficznych, klinicznych i biochemicznych. Pomimo różnic w K w surowicy, stosowanie inhibitorów RAAS było podobne u osób stosujących patiromer (83%) i niestosujących (80%). 33% pacjentów stosujących patiromer przepisano polistyrenosulfonian (SPS) przed rozpoczęciem leczenia patiromerem. W wielu modelach regresji logistycznej (w tym K w surowicy, stadium PChN, płeć, wiek, przepisywanie RAASi, cukrzyca, choroba wieńcowa, niewydolność serca) stosowanie patiromeru było silnie związane z bardziej zaawansowanym stadium PChN (niezależnie od wysokiego K w surowicy), z ilorazem szans rozpoczęcia >3 dla stadium 4 lub 5 PChN w porównaniu do stadium 3. Wśród nowych użytkowników 90% pacjentów miało aktywne recepty po 30 dniach, a około połowa miała aktywną receptę po roku.</p> <p>Głównymi predyktorami inicjacji patiromeru były zaawansowane stadium PChN i hiperkaliemia. Decyzje dotyczące leczenia nie wydawały się być oparte na innych cechach pacjenta lub klinicznych. Patiromer był często przepisywany pacjentom już otrzymującym alternatywną terapię HK (SPS), co sugeruje stosowanie raczej w przypadku przewlekłej hiperkaliemii niż w odpowiedzi na ostre zdarzenie.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
Pecoits-Filho 2021b	<p>Obserwacyjne badanie RWE</p> <p>Pacjenci w stadium 3-5 PChN rozpoczynający terapię patiromerem wyselekcjonowani na podstawie danych z lat 2018-21 niemieckich uczestników badania wyników i wzorców postępowania w PChN (CKDopps).</p> <p>Czas trwania stosowania patiromeru oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, począwszy od rozpoczęcia leczenia patiromerem i cenzorowania pod kątem zgonu, dializy, przeszczepu lub utraty z obserwacji. Stężenia K⁺ w surowicy są opisane jako średnia/mediana na początku badania oraz w zakresach 1-30, 31-90 i 91-180 dni podczas obserwacji, ograniczone do pacjentów utrzymujących terapię patiromerem.</p>	<p>Stosowanie patiromeru było ograniczone do 34 z 90 klinik. Zidentyfikowano 155 pacjentów stosujących patiromer, z czego 131 miało pomiar K⁺ na początku obserwacji, a 110 miało co najmniej jeden pomiar kontrolny. 79% pacjentów stosujących patiromer było w stadium 4/5 PChN. Duży odsetek (95%) pacjentów stosujących patiromer kontynuował leczenie przez ponad miesiąc, a 53% osób, które przeżyły, kontynuowało leczenie przez ponad rok. Średnie stężenia K⁺ w surowicy zmniejszyły się po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostały stabilne w trakcie leczenia w okresie obserwacji (do 180 dni).</p> <p>U większości pacjentów nie obserwowano przerwania leczenia patiromerem przed upływem jednego roku od rozpoczęcia leczenia. Średnie poziomy K⁺ w surowicy były niższe po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostawały stabilne w okresie obserwacji.</p>
Pollack 2022	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>W badaniu wykorzystano dane dotyczące z baz ochrony zdrowia w USA, aby opisać zastosowanie leku u pacjentów, którzy zrealizowali ambulatoryjną receptę na SPS, patiromer lub SZC w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 30 czerwca 2020 r., bez wcześniejszej recepty dla tego leku w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Charakterystyka pacjentów i historia leczenia wiążącego potas zostały opisane na podstawie diagnoz i recept wystawionych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji. Obserwacje zostały opisane w odstępach 3-miesięcznych u pacjentów z dostępnymi danymi na końcu każdego odstępu.</p>	<p>Badana populacja obejmowała pacjentów, którzy otrzymali pierwszą receptę na leczenie redukujące poziom potasu: w przypadku 8314 pacjentów na SPS, w przypadku 5050 na patiromer i w przypadku 3005 na SZC. Obciążenie chorobami współwystępującymi było podobne wśród poszczególnych kohort, z wyjątkiem wyższej częstości występowania zaawansowanej PChN (stadium 4-5) wśród pacjentów leczonych patiromerem (56,7%) i SZC (50,7%) niż wśród pacjentów, którym przepisano SPS (32,7%). Wcześniejsze stosowanie innych leków wiążących potas w ciągu ostatnich 12 miesięcy było najczęstsze wśród pacjentów rozpoczynających leczenie SZC (28,9%), a następnie patiromerem (18,9%) i SPS (4,3%). Odsetek pacjentów, którzy występowali o kolejne recepty, był wyższy wśród pacjentów stosujących nowsze leki; Odpowiednio 41% i 50% pacjentów rozpoczynających terapię patiromerem i SZC zrealizowało kolejne recepty w ciągu 0-3, jak i 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z 6% wśród pacjentów rozpoczynających SPS.</p> <p>Pacjenci leczeni nowszymi lekami wiążącymi potas w rutynowej opiece ambulatoryjnej kontynuują leczenie hiperkalemii w większym stopniu niż pacjenci leczeni konwencjonalnymi lekami wiążącymi potas. Wyniki badania sugerują, że leki wiążące potas wypełniają ważną lukę w leczeniu podtrzymującym hiperkalemii i mogą stanowić okazję do optymalizacji leczenia RAAi zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</p>
Rosignol 2021	<p>Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych</p> <p>Pacjenci, u których przepisywano patiromer w praktyce klinicznej.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu dotyczące, zebrane i zarejestrowane w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zostały przeanalizowane za okres od stycznia 2016 do września 2019 roku. Wykorzystano usystematyzowane metody gromadzenia danych, takie jak program wsparcia pacjentów, jak i te nieusystematyzowane (tj. dobrowolnie zgłaszane przez pracowników służby zdrowia, pacjentów i właściwe organy na całym świecie). Skumulowany roczny wskaźnik śmiertelności (zdarzenia na 100 pacjentolat [PY]) dla okresu analizy na podstawie bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano ze wskaźnikiem uzyskanym w najdłuższym dotychczas badaniu klinicznym patiromeru (do 52 tygodni leczenia). W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych (% zdarzeń/100 PY) dla zdarzeń zebranych w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano z częstością (% pacjentów ze zdarzeniem/pacjentów narażonych) zdarzeń zebranych w programie badań klinicznych (N = 666).</p>	<p>W ciągu 4 lat globalna baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawierała szacunkowo 45 000 PY (17 823 indywidualnych opisów przypadków i 38 109 zdarzeń niepożądanych), przy czym większość przypadków (95%) pochodziła z USA; > 85% pacjentów stosowało dawkę 8,4 g/dzień. W sumie zgłoszono 1214 zgonów, ze skumulowanym rocznym współczynnikiem śmiertelności wynoszącym 2,69/100 PY (w porównaniu z 5,70 zgonów/100 PY w 52-tygodniowym badaniu klinicznym). Wskaźniki globalnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla dwóch najczęstszych działań niepożądanych, zaparcie i biegunki, wynosiły odpowiednio 6,90 i 3,48%. Odpowiednie częstości wyniosły 7,2 i 4,8% w programie badań klinicznych. Częstość zgłaszania działań niepożądanych związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w postaci zmniejszonego stężenia potasu we krwi wyniosła 0,45%; stężenie potasu w surowicy < 3,5 mmol/l zgłoszono u 4,7% pacjentów uczestniczących w programie badań klinicznych. W przypadku hipomagnezemu lub obniżonego stężenia magnezu we krwi, częstość zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynosiła odpowiednio 0,02 i 0,16% i obserwowano je odpowiednio u 5,3 i 0,8% pacjentów w programie badań klinicznych.</p> <p>Globalne dane z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na przestrzeni 4 lat potwierdziły, że tolerancja i bezpieczeństwo patiromeru w praktyce klinicznej są przewidywalne i zgodne z danymi z badań klinicznych, bez żadnych dowodów na jakiegokolwiek nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
Toto 2018	<p>Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych</p> <p>Pacjenci objęci opieką medyczną w warunkach rzeczywistych</p> <p>Zastosowanie patiomeru i SPS oceniano przy wykorzystaniu aptecznych danych receptowych z bazy ubezpieczeń medycznych z lat 2016-2017. Włączano pacjentów, którzy mieli co najmniej jedno podanie patiomeru/SPS. Datą początkową analizy była data pierwszego podania leku w czasie analizy. Wykluczano pacjentów, którzy nie mieli wyjściowego poziomu potasu co najmniej 5,0 mEq/l lub 6 miesięcy ciągłego ubezpieczenia. Obserwacja trwała do momentu wykluczenia z ubezpieczenia, zgonu, 31.12.2017 lub po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze. Oceniano początkowy schemat dawkowania, odsetek pacjentów ze zmianą dawki i czas trwania terapii.</p>	<p>610 i 5556 pacjentów otrzymywało odpowiednio patiomer i SPS w czasie trwania badania. Charakterystyka pacjentów była następująca: mediana wieku: 74/75 lat; odsetek kobiet: 41/49%; dofinansowanie dla osób o niskich dochodach: 37/27%; PChN: 63/47%; HF: 18/24%. W 6. miesiącu po dacie rozpoczęcia analizy, 339 (56%)/3785 (68%) pacjentów otrzymujących odpowiednio patiomer i SPS pozostało niecenzorowanych. Początkowa dawka wynosiła 8,4 g (patiomer) i 15 g (SPS) odpowiednio u 95% i 71% pacjentów. Zwiększanie dawki patiomeru/SPS (<10%/<2%) i zmniejszanie (<2%/<1%) nie było częste. W 6. miesiącu ok. 30%/2% pacjentów pozostało ciągle stosujących patiomer/SPS.</p> <p>Wykazano większą tolerancję patiomeru, co może sugerować zalecenie patiomeru w przypadku długotrwałej terapii obniżającej poziom potasu.</p>
Toto 2019	<p>Badanie obserwacyjne RWE</p> <p>Pacjenci rozpoczynający leczenie patiomerem, SPS oraz pacjenci z hiperkaliemią, ale bez ekspozycji na substancję wiążącą K+ (NoKb)</p> <p>Pacjenci zostali zidentyfikowani w dużej, z narodowej bazy danych roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego, Optum Clinformatics Datamart, podczas dwuletniego okresu badania (1.01.2016 do 31.12.17). Datą rozpoczęcia obserwacji była data pierwszego podania leku obniżającego poziom K⁺ lub pierwszej diagnozy hiperkaliemii. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy poziom K⁺ w surowicy większy lub równy 5,0 mEq/l. Podczas obserwacji pacjenci stosujący PAT i SPS byli stale ekspozowani na odpowiedni czynnik wiążący K⁺ – pacjenci z NoKb nie mieli wdrożonego leczenia obniżającego poziom K⁺. Wyniki badania obejmowały: różnicę 6 miesięcy przed obserwacją vs 6 miesięcy po obserwacji w odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (SOR). Zmianę procentową przed i po rozpoczęciu obserwacji analizowano za pomocą testu statystycznego McNemara dla par danych nominalnych.</p>	<p>Do badania włączono 610 pacjentów stosujących PAT, 5556 pacjentów stosujących SPS i 21 282 pacjentów NoKb. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji 106 pacjentów stosujących PAT, 69 pacjentów stosujących SPS i 12596 pacjentów NoKb było stale ekspozowanych na leczenie i niecenzorowanych. Ogólnie średnia wieku wynosiła 75 lat, a 51% stanowili mężczyźni.</p> <p>Choroby współistniejące (wszystkie kohorty) obejmowały: PChN (48%), ESRD (3%), CHF (23%) i DM (47%). PAT wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ($p<0,05$) odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR. SPS wiązał się z nieistotnym zmniejszeniem odsetka przyjęć pacjentów i brakiem zmian w wizytach na SOR. W przeciwieństwie do tego, NoKb wiązało się ze znacznym wzrostem odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR ($p<0,001$).</p> <p>Po ciągłej ekspozycji pacjenci otrzymujący patiomer mieli najmniejsze prawdopodobieństwo hospitalizacji lub wizyty na SOR.</p>

OPRACOWANIA WTORNE

Tabela 17. Wyniki najaktualniejszych i najobszerniejszych odnalezionych przeglądów systematycznych (wg Tab. 52 AKL wnioskodawcy)

Opracowanie	Wyniki i wnioski
Colbert 2020	<p>Włączone badania</p> <p>Pitt 2011; AMETHYST-DN; Bushinsky 2015; Bushinsky 2016; AMBER; OPAL-HK; TOURMALINE; DIAMOND</p> <p>Wyniki i wnioski</p> <p>Nie przeprowadzono syntezy ilościowej.</p> <p>Badania kliniczne monitorujące stosowanie przez pacjentów przez okres do 1 roku wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych.</p>
Natale 2020 (przegląd Cochrane)	<p>Włączone badania</p> <p>Dot. patiomeru: AMBER; AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; TOURMALINE</p> <p>Wyniki i wnioski</p>

Opracowanie	Wyniki i wnioski
	<p>Pewność dowodów była niska dla wszystkich wyn ków. Podzielono wyniki na leczenie nowszymi lekami (patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) i starszymi lekami (polistyrenosulfonian wapnia i polistyrenosulfonian sodu). Patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy mogą mieć niewielki lub żaden wpływ na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) (4 badania, 688 uczestników: RR=0,69, 95% CI 0,11, 4,32; I² = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Wpływ leczenia starszych środków wiążących potas na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) był nieznan. W jednym badaniu zgłoszono jeden zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w związku ze środkiem wiążącym potas, wykazując, że nie ma różnicy między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w PChN i HD. Nie było dowodów na różnicę między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo pod względem jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) pod koniec leczenia (jedno badanie). Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na nudności (3 badania, 229 uczestników: RR 2,10, 95% CI 0,65, 6,78; I² = 0%; dowody niskiej pewności), biegunka (5 badań, 720 uczestników: RR 0,84, 95% CI 0,47, 1,48; I² = 0%; niska pewność) oraz wymioty (2 badania, 122 uczestników: RR 1,72, 95% CI 0,35 do 8,51; I² = 0%; niska pewność) w PChN. Leki wiążące potas mogą obniżyć stężenie potasu w surowicy (pod koniec leczenia) (3 badania, 277 uczestników: MD -0,62 mEq/l, 95% CI -0,97, -0,27; I² = 92%; dowody niskiej pewności) w PChN i HD. Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na zaparcia (4 badania, 425 uczestników: RR 1,58, 95% CI 0,71, 3,52; I² = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Substancje wiążące potas mogą obniżyć skurczowe ciśnienie krwi (BP) (2 badania, 369 uczestników: MD -3,73 mmHg, 95% CI -6,64 do -0,83; I² = 79%; dowody niskiej pewności) i rozkurczowe BP (jedno badanie) na koniec leczenia. W żadnym badaniu nie podano danych dotyczących wyników dotyczących zaburzeń rytmu serca lub poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Nie było różnicy między wysoką i niską dawką patiromeru w przypadku zgonu (nagła śmierć) (jedno badanie), udaru mózgu (jedno badanie), zawału mięśnia sercowego (jedno badanie) lub zaparcie (jedno badanie).</p>
Shrestha 2021	<p>Włączone badania AMER; Anker 2015; Ash 2015; DIALIZE; Packham 2014; ENERGIZE; PEARL-HF; Rafique 2020; OPAL-HK; HARMONIZE</p> <p>Wyniki i wnioski</p> <p>Patiromer miał niższy odsetek hiperkaliemii (OR = 0,44; 95% CI, 0,22–0,89) w porównaniu ze standardem opieki. Analiza nie wykazała istotnych różnic między dwiema grupami pod względem ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych. Porównanie grupy SZC-10 ze standardową opieką nie wykazało istotnych różnic w występowaniu hiperkaliemii podczas leczenia, ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych, ale wykazało wyższy wskaźnik obrzęk w grupie leczonej (OR = 6,77; 95% CI, 1,03–44,25). Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic między 2 dawkami SZC pod względem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, hiperkaliemii, zaparcie, biegunki lub infekcji dróg moczowych, podczas gdy obrzęk był wyższy u pacjentów otrzymujących SZC-10 (OR = 3,13; 95% CI, 1,19–8,27).</p> <p>Podsumowując, u pacjentów z ostrą hiperkaliemią lekiem z wyboru jest SZC ze względu na szybko, prawdopodobnie ze względu na zwiększenie wchłaniania sodu, które może mieć poważne niepożądane konsekwencje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca. Stwierdzono zatem, że oba leki są bezpieczne w leczeniu hiperkaliemii.</p>
Scicchitano 2022	<p>Włączone badania Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; Zhuo 2022; Kovesdy 2019; Kovesdy 2020; Piña 2020</p> <p>Wyniki i wnioski</p> <p>W badaniu OPAL HK oceniano wpływ u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, otrzymujących RAASI i z poziomem K⁺ w surowicy między 5,1 a 6,5 mEq/l. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów wykazało prawidłowy poziom K⁺ po 4 tygodniach leczenia; w fazie podtrzymującej tyko 15% pacjentów wykazywało HK (w porównaniu z 60% w grupie placebo). Wykazano, że wpływ patiromeru na poziomy K⁺ w surowicy utrzymywał się, gdy związek był podawany przez długi okres czasu. Badanie AMETHYST-DN właśnie wykazało niższe poziomy K⁺, gdy patiromer był podawany przez 52 tygodnie. W badaniu PEARL-HF wdrożono terapię u osób z przewlekłą HF i HK, które przerwały RAASI lub miały CKD (eGFR < 60 ml/min/1,72 m²). Pacjenci zostali również poddani wdrożeniu terapii MRA; 91% pacjentów osiągnęło docelowy cel spironolaktonu przy poziomie K⁺ utrzymującym się w normie. Subanaliza badania AMETHYST-DN wykazała, że stosowanie patiromeru było bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łagodną HF i leczonych RAASI.</p>

Wyniki i wnioski płynące z opracowań wtórnych są spójne pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, jak również z wnioskami z badań pierwotnych. Badania kliniczne monitorujące stosowanie patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu i dobrą tolerancję leczenia. Stosowanie patiromeru wpłynęło również na ograniczenie dyskontynuacji RAASI. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością w zakresie niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach pierwotnych*

Punkt końcowy	AMBER		OPAL-HK			PEARL-HF		DIAMOND	
	Populacja ogólna		Populacja ogólna			Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)
	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Faza wstępna	Faza randomizowana					
Patiomer n/N (%)			Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)					
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	82/147 (56%)	79/148 (53%)	114/243 (47%)	26/55 (47%)	26/52 (50%)	30/56 (54%)	15/49 (31%)	320/439 (73%)	325/439 (74%)
						OR (95%CI): 2,62 (1,17; 5,84)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/147 (1%)	3/148 (2%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Poważne zdarzenia niepożądane	1/147 (1%)	4/148 (3%)	3/243 (1%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	2/56 (4%)	2/49 (4%)	54/439 (12%)	58/439 (13%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	10/147 (7%)	21/148 (14%)	15/243 (6%)	1/55 (2%)	1/52 (2%)	4/56 (7%)	3/49 (6%)	12/439 (3%)	11/439 (3%)
	OR (95%CI): 0,44 (0,20; 0,97)								
Hiperkaliemia prowadząca do przerwania leczenia	2/147 (1%)	11/148 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	OR (95%CI): 0,17 (0,04; 0,79)								
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0/147 (0%)	1/148 (1%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Hiperkaliemia lub podwyższony poziom potasu we krwi	9/147 (6%)	14/148 (9%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Uszkodzenie nerek	13/147 (9%)	10/148 (7%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Ból głowy	9/147 (6%)	11/148 (7%)	bd	2/55 (4%)	4/52 (8%)	bd	bd	bd	bd
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	24/147 (16%)	24/148 (16%)	bd	bd	bd	12/56 (21%)	3/49 (6%)	bd	bd
						OR (95%CI): 4,18 (1,10; 15,83)			
Biegunka	9/147 (6%)	8/148 (5%)	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	1/49 (2%)	19/439 (4%)	15/439 (3%)
Zaparcia	bd	bd	26/243 (11%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	0/49 (0%)	11/439 (3%)	5/439 (1%)
Nudności	bd	bd	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	bd	bd	4/439 (1%)	4/439 (1%)
Wymioty	bd	bd	bd	bd	bd	2/56 (4%)	0/49 (0%)	bd	bd
Wzdęcia	bd	bd	bd	bd	bd	4/56 (7%)	0/49 (0%)	bd	bd
Niedociśnienie	9/147 (6%)	6/148 (4%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Punkt końcowy	AMBER		OPAL-HK			PEARL-HF		DIAMOND	
	Populacja ogólna		Populacja ogólna			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Faza wstępna	Faza randomizowana					
Patiromer n/N (%)			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)					
Hipomagnezemia	bd	bd	8/243 (3%)	bd	bd	bd	bd	19/439 (4%)	22/439 (5%)
Niedokrwistość	bd	bd	7/243 (3%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Przewlekła niewydolność nerek	bd	bd	7/243 (3%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	bd	bd	bd	2/55 (4%)	1/52 (2%)	bd	bd	bd	bd

n – liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N – liczba wszystkich osób w danej grupie.

* wartości OR podano w tabeli jedynie w przypadku różnic istotnych statystycznie

W badaniach AMBER, OPAL-HK i DIAMOND nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzenia niepożądane ogółem. W badaniach AMBER, OPAL-HK wystąpiły u około połowy pacjentów zarówno w grupie przyjmującej patiromer jak i grupie przyjmującej placebo, w badaniu DIAMOND dotyczyły ok. 75% pacjentów. W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiromer odsetek zdarzeń niepożądanych był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (54% vs 31%, OR(95%CI): 2,62 (1,17; 5,84)

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W badaniu AMBER wystąpiły w każdej z grup u 16% pacjentów. W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiromer odsetek żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (21% vs 6%, OR (95%CI): 4,18 (1,10; 15,83)).

W badaniu AMBER W grupie przyjmującej spironolakton+patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej spironolakton+placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7% vs 14%, OR (95%CI): 0,44 (0,20; 0,97)) oraz niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia prowadząca do przerwania leczenia (1% vs 7%, OR (95%CI): 0,17 (0,04; 0,79)).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Veltassa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach dotyczyła zaburzeń żołądka i jelit, a do najczęściej zgłaszanych należały: zaparcie (6,2%), biegunka (3%), ból brzucha (2,9%), wzdęcia (1,8%) i hipomagnezemia (5,3%). Reakcje związane z zaburzeniami żołądka i jelit miały z reguły nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, nie wydawały się być związane z dawką, zasadniczo ustępowały samoistnie lub w wyniku leczenia i żadne z nich nie były ciężkie. Hipomagnezemia miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i u żadnego z pacjentów stężenie magnezu w surowicy nie wynosiło $< 1 \text{ mg/dl}$ ($0,4 \text{ mmol/l}$).

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipomagnezemia, zaparcie, biegunka, ból brzucha, wzdęcia.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Veltassa. Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 13 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że włączone badania dotyczą niejednorodnej populacji pacjentów, u których hiperkaliemia wystąpiła w przebiegu różnych chorób, nie tylko PChN, której dotyczy wniosek i u których stosowano różne leczenie chorób podstawowych. Ponadto w badaniach stosowano różne dawki patiromeru, dostosowywane do poszczególnych pacjentów, często znacznie wyższe niż zalecana przez ChPL dawka początkowa 8,4 g patiromeru raz na dobę. Dodatkowo większość badań klinicznych włączonych do analizy głównej wnioskodawcy ma krótki okres obserwacji, natomiast pacjenci z PChN przyjmujący RAASi przyjmują te leki przewlekłe.

Niemniej jednak wydaje się, że stosowanie patiromeru jest skuteczne w zmniejszaniu stężenia potasu w surowicy u pacjentów z hiperkaliemią i jest stosunkowo dobrze tolerowane - obserwowane działania niepożądane występują głównie ze strony układu pokarmowego. Stosowanie patiromeru pozwala również na ograniczenie dyskontynuacji RAASi. Należy zwrócić uwagę, że stosowanie wysokich dawek patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością w zakresie niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy była *określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek.*

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) analizę efektywności kosztów (CEA).

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Veltassa wnioskodawca porównał ze standardową opieką medyczną (SoC) w analizowanym wskazaniu, którą zdefiniował jako: *„doraźne postępowanie w celu korekcji poziomu potasu we krwi i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania stałego poziomu potasu (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków)”*.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (80 lat).

Model

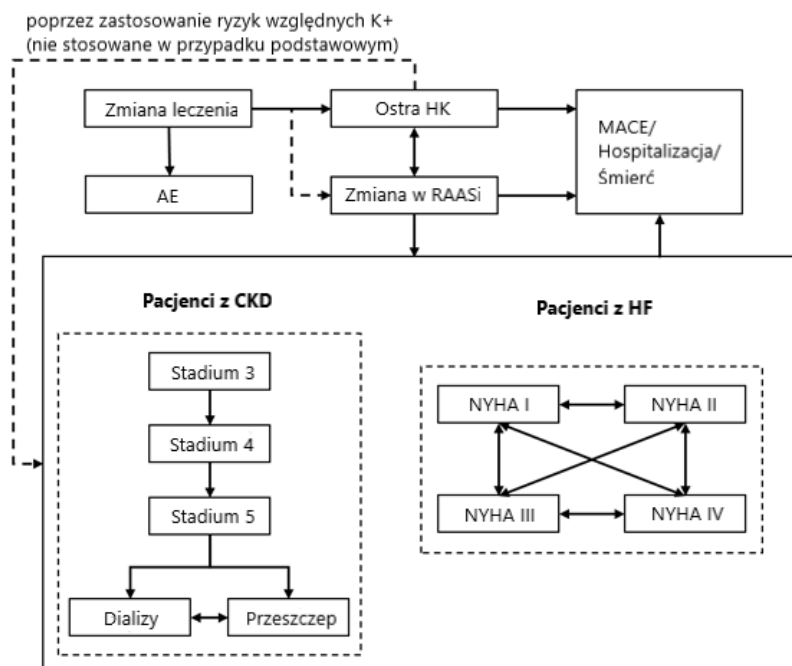
W analizie wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich globalny model Markowa (opracowany dla populacji irlandzkiej) zaimplementowany w programie MS Excel, obejmujący horyzont całego życia pacjenta. Model symuluje naturalną historię choroby u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek (PChN) z i bez niewydolności serca (HF), przy użyciu standardowych metod klasyfikacji ciężkości i progresji choroby, a adaptacja do warunków polskich objęła dane kosztowe, użyteczności jak i prawdopodobieństwo zgonu dla polskiej populacji. W modelu przyjęto miesięczny cykl oraz założenie, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu 101. roku życia.

Wszyscy pacjenci w modelu rozpoczynają od stanu przewlekłej choroby nerek, z tym, że część pacjentów cierpi również na niewydolność serca. PChN i HF są modelowane niezależnie, z progresją przez stany zdrowia w jednej chorobie, nie mającą wpływu na progresję przez stany zdrowia w drugiej chorobie, z wyjątkiem tych, które kończą się śmiercią. Jako założenie upraszczające przyjmuje się, że pacjenci bez HF na początku modelu nie rozwijają HF w modelowanym horyzoncie czasowym. W miarę jak symulowana kohorta przechodzi przez model, sprawdzane są zdarzenia śmiertelne i niezakończone zgonem, których prawdopodobieństwo zaczerpnięte jest z opublikowanych badań.

Częstość występowania hiperkaliemii jest zależna od zastosowanego leczenia, a zdarzenia hiperkaliemii modelowane są w zależności od jednej z trzech kategorii:

- $K^+ >5$ do $\leq 5,5$ mmol/l,
- $K^+ >5,5$ do ≤ 6 mmol/l,
- $K^+ >6$ mmol/l.

Modelowani pacjenci w ramieniu leczenia otrzymują patiomer przez jeden miesiąc. Pod koniec pierwszego miesiąca pacjenci są dzieleni na tych, którzy reagują na leczenie (nadal otrzymują patiomer i dalej ponoszą związane z tym ryzyko zdarzeń) i nie reagują na leczenie (przestają otrzymywać lek i ponoszą ryzyko zdarzeń zgodne z SoC). Podczas leczenia pacjenci mogą doświadczyć działań niepożądanych lub przerwać terapię patiomerem z powodu hiperkalemii lub z innych powodów.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Analiza dotyczy dorosłych pacjentów z zaawansowaną PChN (stadium 3b–5), leczonych RAASi, którzy potencjalnie mają również HF (klasa czynnościowa I, II, III lub IV według New York Heart Association).

Szczegółową charakterystykę populacji leczonej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka populacji wejściowej modelu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt wnioskowanej terapii,
- koszt komparatora i terapii RAASi,
- koszty stanu zdrowia i zdarzeń;
- koszty leczenia hiperkaliemii;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszty oraz zużycie zasobów szacowano w oparciu o dane wnioskodawcy, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r., dane sprzedażowe NFZ, statystyki NFZ, dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz dane literaturowe.

Koszt wnioskowanej terapii

Tabela 23. Koszty produktu leczniczego Veltassa (8,4 g x 30 saszetek)

Koszt	Veltassa, 8,4 g x 30 saszetek
Grupa limitowa	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	
Cena zbytu netto [PLN]	
Urzędowa cena zbytu [PLN]	
Cena hurtowa brutto [PLN]	
Cena detaliczna [PLN]	
Limit finansowania [PLN]	
Kwota refundacji NFZ [PLN]	
Odpłatność świadczeniobiorcy [PLN]	
Liczba DDD w opakowaniu	
Koszt DDD z perspektywy NFZ (PLN)	
Koszt DDD z perspektywy wspólnej (PLN)	

Koszt komparatora i terapii RAASi

Uwzględniono również koszty związane z trwającą terapią RAASi (ACE, ARB i/lub agonista receptora mineralokortykoidowego [MRA]), na dwóch poziomach, odpowiadających poziomom „max” i „sub-max. Ogólne koszty terapii przedstawiono w poniższej tabeli (szczegółowy wykaz leków stosowanych w ramach terapii RAASi przedstawiono w AE wnioskodawcy (aneks 5).

Tabela 24. Koszty terapii RAASi

Parametr	Średnia [PLN]		SE		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Roczny koszt RAASi: Optymalna terapia (Max)	176,74	304,38	17,67	30,44	Obwieszczenie MZ 08.2023; Dane sprzedażowe NFZ sty-czerwiec 2023; Dane sprzedażowe NFZ sty-maj 2023
Roczny koszt RAASi: Sub-optymalna terapia (Sub-max)	88,37	152,19	8,84	15,22	

SE - błąd standardowy (przyjęto jako 10% średniej)

Koszt stanu zdrowia i zdarzeń

Koszty zastosowane do modelowanych stanów i zdarzeń zdrowotnych przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku konieczności przeliczenia wartości walut wnioskodawca zastosował kurs Narodowego Banku Polskiego (1 EUR = 4,4653 PLN).

Tabela 25. Koszty stanu zdrowia i zdarzeń

Parametr	Średnia [PLN]	SE*	Źródło
Roczny koszt PChN 3	9 475,37	947,54	IRIDE 2018
Roczny koszt PChN 4	18 517,60	1 851,76	IRIDE 2018
Roczny koszt PChN 5 (pre-RRT)	24 349,28	2 434,93	IRIDE 2018
Roczny koszt dializ	80 870,99	8 087,10	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; KDOQI 2015
Koszt dostępu do dializy	4 981,84	498,18	Statystyki NFZ
Jednorazowy koszt powikłań dializy	5 891,00	589,10	
Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu	91 823,55	9 182,35	Statystyki NFZ; RA 2022; Zarządzenie Prezesa 2023
Jednorazowy koszt usługi transplantacji narządów	0	0	Zakłada się, że zostanie uwzględniony w kosztach procedury
Roczny koszt utrzymania przeszczepu	Perspektywa NFZ: 17 439,95 Perspektywa wspólna: 19 611,82	Perspektywa NFZ: 1 744,00 Perspektywa wspólna: 1 961,18	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; Obwieszczenie MZ 2023; RA 2022; Zalecenia POLTRANS 2010
średni koszt leczenia 1 pacjenta z NYHA I	9 270,52	927,05	Czech 2013; Współczynnik inflacji wyliczony z danych GUS na lata 2011-2022
średni koszt leczenia 1 pacjenta z NYHA II	7 219,73	721,97	
średni koszt leczenia 1 pacjenta z NYHA III	11 024,78	1 102,48	
średni koszt leczenia 1 pacjenta z NYHA IV	28 898,88	2 889,89	
Koszt zdarzenia: MACE	12 754,47	1 275,45	Statystyki NFZ
Koszt zdarzenia: Hospitalizacja	8 142,90	814,29	
Koszt zdarzenia: Śmierć	8 142,90	814,29	
Koszt zdarzenia: przerwanie RAASi	72,82	7,28	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023
Koszt zdarzenia: zmniejszenie dawki RAASi	109,23	10,92	
Koszt zdarzenia: powrót do max dawki RAASi	109,23	10,92	

PChN – przewlekła choroba nerek; MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA – New York Heart Association; RRT - terapia nerkozastępcza.

Parametr	Średnia [PLN]	SE*	Źródło
----------	---------------	-----	--------

*Wartości SE przyjęto jako 10% średniej.

Koszty leczenia hiperkaliemii

Koszty związane z leczeniem incydentów hiperkaliemii w fazie podtrzymującej przyjęto dla dwóch progów: poziomu potasu: od 5,5 do 6 mmol/l oraz powyżej 6,0 mmol/l.

Tabela 26. Koszty leczenia zdarzeń hiperkaliemii

Parametr	Patiomer	SoC	Źródło
	Średnia (SE) [PLN]	Średnia (SE) [PLN]	
HK: K ⁺ >5,5 - ≤6,0 mmol/l	72,82 (7,28)	72,82 (7,28)	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023
HK: K ⁺ >6,0 mmol/l	2 843,16 (284,32)	2 843,16 (284,32)	Statystyki NFZ

HK - hiperkaliemia; SE - błąd standardowy (przyjęto jako 10% średniej); SoC - standardowa opieka

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Ze względu na częstość występowania i łagodność zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu OPAL-HK, wnioskodawca nie modelował częstości występowania AE, w związku z czym nie określono kosztów tych zdarzeń.

Użyteczności stanów zdrowia

W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano polskie dane w zakresie użyteczności zależnych od wieku i płci, które następnie mnożono przez wagi dla odpowiedniego stanu zdrowia i dekrement użyteczności dla zdarzenia. Wartości użyteczności dla stanów zdrowia PChN i HF (wg NYHA) są stosowane multiplikatywnie (jeżeli występują u pacjenta obie jednostki chorobowe użyteczność jednego stanu zdrowia została pomnożona przez drugi). W analizie przyjęto również założenie, iż dekrementy użyteczności związane z hiperkaliemią, hospitalizacją i zdarzeniami MACE są stosowane tylko w cyklu zachorowalności (dla wszystkich cykli w całym modelowanym horyzoncie).

Tabela 27. Użyteczności stanu zdrowia i dekrementy użyteczności

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 3	0,870	0,034	Gorodetskaya i in.
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 4	0,850	0,029	Gorodetskaya i in.
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 5 (pre RRT)	0,570	0,057	Lee i in.
Użyteczność stanu zdrowia: Dializy	0,452	0,045 ^s	Lee i in.*
Użyteczność stanu zdrowia: Przeszczep	0,710	0,019	Lee i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA I	0,855	0,005	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA II	0,771	0,005	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA III	0,673	0,006	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA IV	0,532	0,027	Göhler i in.
Dekrement użyteczności: zdarzenie HK	0,000	0,000	Założenie
Dekrement użyteczności: MACE	-0,050	0,040	Kent i in.
Dekrement użyteczności: Hospitalizacja	-0,024	0,007	Göhler i in.
Dekrement użyteczności: Komplikacje dializ	-0,060	0,006 ^s	NICE CG125, Sennfalt i in.

PChN – przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca; HK - hiperkaliemia; MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA – New York Heart Association; SE - błąd standardowy (przyjęto jako 10% średniej)

Dyskontowanie

W przypadku horyzontu czasowego dłuższego niż rok uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów przy rocznej stopie dyskontowej równej odpowiednio 5,0% i 3,5%.

Scenariusz	Parametr	Ramię, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
C	Dyskontowanie, efekty (%)	Oba	0%	0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016
D	Wejściowy wiek (lata)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
E	Odpowiedź na patiromer	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
F	Miesięczna proporcja max RAASI, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
G	Miesięczna proporcja max RAASI, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
H	Miesięczna proporcja max RAASI, w którym została zmniejszona dawka: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
I	Miesięczna proporcja sub-max RAASI, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
J	Przerwanie leczenia patiromerem	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
K	HR dla odstawienia max RAASI	Leczenie	0,03	0,11	Scenariusz podstawowy $\pm SE$
L	HR dla zmniejszenia dawki max RAASI	Leczenie	0,90	1,10	Scenariusz podstawowy $\pm SE$
M	HR dla odstawienia sub-max RAASI	Leczenie	0,03	0,11	Scenariusz podstawowy $\pm SE$
N	HR ostrego zdarzenia hiperkaliemicznego: patiromer kontra SoC	Leczenie	0,50	1,00	Założenie Wnioskodawcy
O	Roczny współczynnik ostrej HK	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
P	OR zdarzenia ostrej HK (RAASI vs. Brak RAASI)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
R	Miesięczna proporcja max RAASI, które zostało przerwane	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
S	Miesięczna proporcja max RAASI, w którym została zmniejszona dawka	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
T	Miesięczna proporcja sub-max RAASI, które zostało przerwane	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
U	Miesięczny odsetek pacjentów powracających do max RAASI po odstawieniu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
W	Miesięczny odsetek pacjentów powracających do max RAASI po zmniejszeniu dawki	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
V	Miesięczne współczynniki przejścia pomiędzy stanami PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
X	OR progresji PChN stadium 3 do PChN stadium 4 u pacjentów przyjmujących RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
Y	OR progresji PChN stadium 4 do PChN stadium 5 u pacjentów przyjmujących RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
Z	Miesięczne współczynniki przejścia pomiędzy stanami ESRD	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AA	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu dializy	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AB	Roczne prawdopodobieństwo niepowodzenia przeszczepu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AC	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu przeszczepu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AD	Miesięczne prawdopodobieństwo powikłań dializy (ważone)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$

Scenariusz	Parametr	Ramie, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
AE	Roczny wskaźnik zgonów (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AF	Roczny wskaźnik MACE (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AG	Roczny wskaźnik hospitalizacji (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AH	IRR śmierci związanej z poziomem potasu – populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AI	IRR MACE związanej z poziomem potasu – populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AJ	IRR hospitalizacji związanej z poziomem potasu – populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AK	Miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AL	Roczny współczynnik MACE	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AM	HR śmierci związanej z poziomem potasu – populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AN	IRR MACE związanej z poziomem potasu – populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AO	IRR hospitalizacji związanej z poziomem potasu – populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AP	Użyteczność stanu: PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AR	Użyteczność stanu: HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AS	Dekrement użyteczności stanu: komplikacje dializ	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AT	Dekrement użyteczności stanu: MACE, w miesiącu zdarzenia	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AU	Dekrement użyteczności stanu: hospitalizacja, w miesiącu zdarzenia	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AW	Roczny koszt RAASi: maksymalne dawkowanie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AV	Roczny koszt RAASi: sub-maksymalne dawkowanie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AX	Koszt przerwania leczenia RAASi	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AY	Koszt zmniejszenia dawki RAASi	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
AZ	Koszt powrotu do maksymalnej dawki RAASi	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BA	Koszt zdarzenia: MACE	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BB	Koszt zdarzenia: hospitalizacja	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BC	Koszt zdarzenia: śmierć	Oba	7 329 PLN	8 957 PLN	Scenariusz podstawowy ±SE
BD	Koszt dostępu do dializ	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BE	Jednorazowy koszt pow kłań dializy; ważne dla typu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BF	Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu; ważona dla typu dawcy	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%
BG	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^+ >5,5$ do ≤ 6), ramie: leczenie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy ±10%

Scenariusz	Parametr	Ramię, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
BH	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^+ >5,5$ do ≤ 6), ramię: kontrola	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BI	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^+ >6$), ramię: leczenie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BJ	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^+ >6$), ramię: kontrola	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BK	Modelować niewydolność serca? (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba	Nie		Parametry modyfikowalne przez użytkownika w arkuszu „Front End”
BL	Czy zastosować wszystkie ryzyka względne inne niż związane z RAASi K^+ ? (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba	Nie		
BM	Zdarzenia MACE (Podstawowy = włączony; Analiza wrażliwości = wyłączony)	Oba	Wyłączony		
BN	Zdarzenia hospitalizacji (Podstawowy = włączony; Analiza wrażliwości = wyłączony)	Oba	Wyłączony		
BO	Ponowne leczenie (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba	Nie		

RAASi - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); HK - hiperkaliemia; MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie patiromerem jest zawsze droższe od standardowej terapii, ale wiąże się

Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdz. 3.1.2).

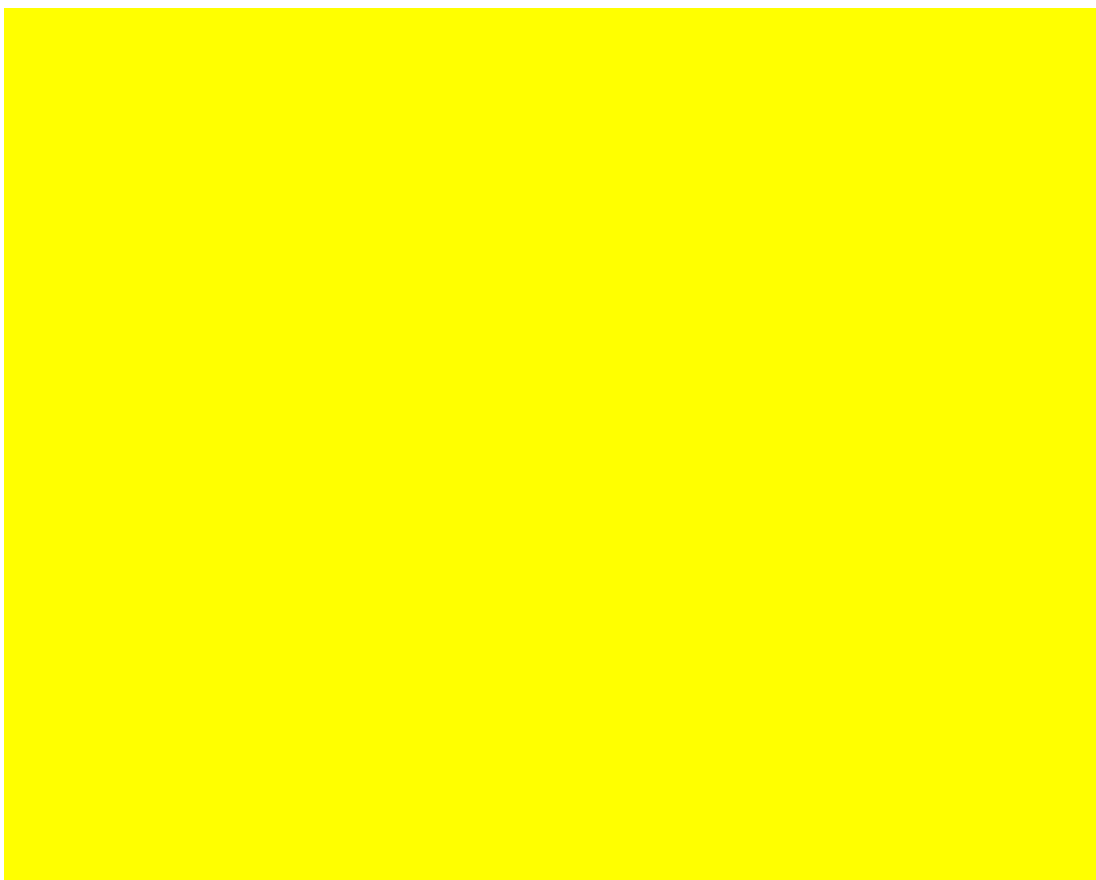
Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną (1000 symulacji). Zgodnie z jej wynikami dla progu opłacalności 175 926 PLN prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Veltassa względem standardowej terapii wyniosło

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości na wykresach scatter plot.



Rysunek 2. Wyniki PSA dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa NFZ



Rysunek 3. Wyniki PSA dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa wspólna

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących RAASi. W AE populację zawężono do pacjentów z PChN w stadium 3b-5, jednocześnie nie przedstawiając uzasadnienia takiego ograniczenia populacji. Wg ekspertów ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN, natomiast w stadium 2 czy 3a leczenia patiromerem będzie wymagało niewielu pacjentów.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W analizie nie wyjaśniono rozbieżności pomiędzy przyjętym dawkowaniem w modelu AE, a dawkowanie zastosowanym w badaniu klinicznym OPAL-HK, z którego zaczerpnięto dane dotyczące skuteczności klinicznej ocenianej technologii.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnik publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni (80-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający przyjęcie krótszego horyzontu czasowego analizy (5 i 15 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 4):

- *Scenariuszowa analiza wrażliwości przeprowadzana jest w modelu za pomocą złożonego makra. Analiza nie generuje ceny progowej dla poszczególnych scenariuszy. Ze względu na fakt, że obliczenia ceny progowej w ramach analizy podstawowej przeprowadzane są również za pomocą makra oraz na fakt złożoności obliczeń dla analizy scenariuszowej, w modelu odstąpiono od przedstawienia cen progowych dla scenariuszy analizy wrażliwości.*

- Część z danych kosztowych uwzględnionych w modelu, ze względu na brak polskich danych kosztowych, zdefiniowano w oparciu o zagraniczne dane (w razie potrzeby skorygowane o inflację) oraz przeliczono z EUR na PLN.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy przyjęto dawkowanie patiromeru na poziomie 8,4 g dziennie. W badaniu OPAL-HK (publikacja Weir 2015), którego dane kliniczne wykorzystano do modelowania skuteczności wnioskowanej terapii, większość pacjentów (62%, pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hiperkaliemią), stosowała podwyższoną dawkę patiromeru, tj. 16,8 g/dzień (8,4 g dwa razy dziennie). Przyjęcie wyższego dawkowania w modelu AE [REDACTED].
- W AE nie przedstawiono uzasadnienia zawężenia populacji docelowej do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek we wszystkich stadiach). Wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia jest problemem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN. Wg prof. M. Krajewskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego: „*Hyperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN – niewielu pacjentów będzie wymagało tej terapii w stadium 2 czy 3a. Niemniej jednak tacy chorzy istnieją. Właśnie w tej grupie działania nefro i kardioprotekcyjne są najskuteczniejsze (jak w każdej chorobie przewlekłej przy mniejszym zaawansowaniu) i pozbawianie ich możliwości nefro- i kardioprotekcji jest nieuzasadnione*”.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 2)

- Biorąc pod uwagę niską częstość występowania i niską ciężkość zdarzeń niepożądanych (AE) obserwowanych w badaniu OPAL-HK, w warunkach domyślnych częstość występowania AE nie jest modelowana. W ramieniu SoC nie modelowano występowania zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy w przypadkach, w których nie można było zidentyfikować wiarygodnych danych polskich, zastosowano odpowiednie wartości irlandzkie lub brytyjskie (z odpowiednim przeliczeniem walut w przypadku kosztów).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.9.1 AE wnioskodawcy.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez:

- podstawienie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen w celu otrzymania oczekiwanych wyników,
- zrównanie wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził również przegląd baz danych w celu odnalezienia badań z zakresu efektywności praktycznej, w którym oceniano stosowanie patiromeru w populacji pacjentów hiperkaliemią.

Wyniki tych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.1.1 AWA.

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł pięć analiz ekonomicznych, w których oceniano patiromer stosowany w populacji pacjentów z hiperkaliemią. Zestawienie wniosków z tych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Analizy ekonomiczne dotyczące stosowania patiromeru zidentyfikowane przez wnioskodawcę

Agencja HTA/Instytucja	Wynik analizy
CADTH 2021 (Kanada)	Analiza CADTH wykazała ICER w wysokości 475 196 USD na QALY; w związku z tym potrzebna byłaby 85% obniżka ceny, aby osiągnąć próg opłacalności 50 000 USD na QALY.
Widen 2020	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,14 oraz 0,17. ICUR i ICER uzyskano na poziomie 43 307 €/QALY i 36 904 €/LYG. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
Ward 2022	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,194 oraz 0,254. ICUR uzyskano na poziomie 25 719 €/QALY. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
González-Juanatey 2022	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,19 oraz 0,23. ICUR i ICER uzyskano na poziomie 19 092 €/QALY i 15 236 €/LYG. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
Ward 2023	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,201 oraz 0,264. ICER uzyskano na poziomie 14 816 £/QALY. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.

Komentarz Agencji

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników, w związku z czym analitycy odstępili od przeprowadzania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach refundacji aptecznej produktu leczniczego Veltassa (patiromer) stosowanego u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących inhibitory RAAS.

Produkt leczniczy Veltassa (30 saşetek 8,4 mg patiromeru) porównano ze standardową opieką medyczną (SoC) w analizowanym wskazaniu, tj. z doraźnym postępowaniem w celu korekcji poziomu potasu we krwi.

Zgodnie z oszacowaniami analizy użyteczności kosztów wnioskodawcy stosowanie produktu Veltassa w miejsce terapii standardowej jest

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla produktu Veltassa, w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Veltassa względem standardowej terapii dla progu opłacalności 175 926 PLN wyniosło

Zdaniem analityków Agencji spore wątpliwości budzi wysokość dawki patiromeru przyjętej w modelu wnioskodawcy. W AE przyjęto dawkowanie patiromeru na poziomie 8,4 g dziennie (standardowa dawka wg ChPL Veltassa, jednak umożliwiono jej dostosowanie do maks. 25,2 g na dobę). W badaniu OPAL-HK, którego dane kliniczne wykorzystano do modelowania skuteczności wnioskowanej terapii, większość pacjentów (62%),

stosowała podwyższoną dawkę patiomeru, tj. 16,8 g/dzień (8,4 g dwa razy dziennie). Przyjęcie wyższego dawkowania u części (62%) modelowanej populacji w modelu AE, wg szacunkowych obliczeń analityków Agencji,

Ponadto w AE wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia zawężenia populacji docelowej do pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu PChN we wszystkich stadiach). Należy jednak zauważyć, że wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, hiperkaliemia jest problemem głównie u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN i niewielu pacjentów będzie wymagało terapii patiomerem w stadiach 2 czy 3a.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem), w leczeniu hiperkaliemii występującej w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u dorosłych pacjentów stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów ponoszonych przez pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2024-2025).

Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 i hiperkaliemią jednocześnie przyjmujący inhibitory RAAS.

Kluczowe założenia

Analizę wnioskodawca przeprowadził w porównaniu do kosztów standardowego postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu (SoC, ang. *standard of care*), które zdefiniowano jako: *doraźne postępowanie w celu korekcji K⁺ i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania K⁺ (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków)*.

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, który zakłada brak finansowania ze środków publicznych produktu złożonego Veltassa (100% oszacowanej populacji docelowej leczonych jest SoC), ze scenariuszem nowym, który zakłada refundację tego leku we wnioskowanym wskazaniu od stycznia 2024 roku.

W ramach scenariusza nowego wyodrębniono 3 warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się od siebie stopniem przejścia rynku przez wnioskowaną technologię.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana wynosi 0 (patiromer nie jest obecnie refundowany w Polsce).

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Liczebność populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oszacowano w oparciu o Mapy potrzeb zdrowotnych MZ z 2020 roku, przedstawiające dane dotyczące populacji polskiej w 2019 roku.

Tabela 33. Przewlekła choroba nerek w Polsce według MPZ 2020

PChN w Polsce w 2019r.		
Parametr	Bezwzględna	Na 100 tys. osób
Zapadalność	137 394,48	357,50

PChN w Polsce w 2019r.		
Chorobowość	4 361 113,50	11 346,90

PChN – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)

Do oszacowania odsetków pacjentów w poszczególnych stadiach PChN wykorzystano dane z publikacji Hill 2016 (przeгляд systematyczny z metaanalizą badań obserwacyjnych oceniających częstość występowania PChN w populacjach ogólnych), które dodatkowo zweryfikowano z szacunkami w polskiej populacji wg publikacji Gellert 2018 (Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek).

Tabela 34. Liczba pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN

Stadia PChN	Częstość ich występowania w PChN	Liczebność populacji
G3b	7,85%	342 136
G4	2,58%	112 545
G5	0,65%	28 136

Następnie wg danych z badania Vega 2019 (retrospektywne badanie obserwacyjne z lat 1971-2017 na populacji chorych z PChN w hiszpańskim szpitalu Marqués de Valdecilla) oszacowano liczebność populacji pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN, u których występuje także hiperkaliemia.

Tabela 35. Odsetki pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN, u których występuje hiperkaliemia >5,5mmol/l

Stadia PChN	Odsetek pacjentów	Liczba pacjentów
G3b	8,60%	29 424
G4	9,30%	10 467
G5	17,30%	4 868

Odsetek pacjentów, którzy chorują na PChN a jednocześnie przyjmują RAASi (44,76%) przyjęto wg danych z badania Polson 2017 (analiza 1,7 miliona dokumentacji medycznej pacjentów w USA). W ten sposób uzyskano oszacowanie populacji docelowej dla lat 2024-2025 w horyzoncie analizy. Wnioskodawca przyjął założenie, iż docelowa populacja pacjentów w 1. oraz 2. roku analizy będzie jednakowa.

Tabela 36. Liczebność populacji z poszczególnymi stadiami PChN, hiperkaliemią i przyjmujących RAASi

Stadia PChN	Hiperkaliemia >5,5mmol/l
G3b	13 171
G4	4 685
G5	2 179
SUMA	20 035

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

Udziały przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez wnioskodawcę. Ze względu na rozbieżności w szacunkach eksperta wnioskodawca zdefiniował trzy warianty, których liczebności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Udział w rynku Veltassa [%]		Liczebność populacji		Źródło
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	
Podstawowy	■	■	■	■	Przejęcie rynku na podstawie danych przekazanych przez eksperta klinicznego
Minimalny	■	■	■	■	
Maksymalny	■	■	■	■	

Koszty

W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Veltassa (8,4 mg x 30 saszetek) [redacted]. W zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego (poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej - rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących RAASi. W AWB populację zawężono do pacjentów z PChN w stadium 3b-5, jednocześnie nie przedstawiając uzasadnienia takiego ograniczenia populacji. W opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN, natomiast w stadium 2 czy 3a leczenia patiromerem będzie wymagało niewielu pacjentów. Ponadto w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono oszacowań populacyjnych opartych na wskaźnikach epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (obejmujący lata 2024-2025).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie przyjęto, że wnioskowana technologia zdobędzie udziały wśród pacjentów, którzy obecnie stosują terapię standardową (SoC).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana roczna wie kość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym nie pokrywa prognozowanego zapotrzebowania na lek Veltassa oszacowanego w analizie.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny), w których testowano alternatywne udziały przejęcia rynku przez wnioskowaną technologię. Nie testowano innych parametrów przyjętych w analizie.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

1. *Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane MZ oraz dane literaturowe.*

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla braku możliwości przeprowadzenia oszacowania populacji docelowej wg wskaźników epidemiologicznych. Przeprowadzone w analizie szacunki oparto na danych MZ oraz danych literaturowych. Przyjętych danych z badań klinicznych wykorzystanych do szacunków populacyjnych nie testowano w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak zauważyć, że szacunki dotyczące populacji docelowej wg eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT były o ok. 25% niższe niż szacunki przyjęte przez wnioskodawcę.

Dodatkowo w analizach wnioskodawcy nie wyjaśniono zawężenia populacji docelowej do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących RAASi). W opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN, natomiast w stadium 2 czy 3a leczenia patiromerem będzie wymagało niewielu pacjentów. W analizie nie wyjaśniono również czy w ramach szacowanej populacji uwzględniono pacjentów dializowanych, którzy wg ekspertów ankietowanych przez AOTMiT oraz wytycznych klinicznych nie będą potrzebowali leczenia wnioskowaną technologią. Wg Konsultant Wojewódzkiej z dziedziny nefrologii, prof. M. Durlik: „Dializowani nawet jak są leczeni RAASi, są 3x w tygodniu poddawani zabiegowi HD lub mają DO i potas jest usuwany z organizmu pacjenta”.

2. *Niepewność dotycząca rzeczywistego przejścia rynku przez wnioskowaną technologię. Dane dotyczące przejścia przez patiromer rynku oparto o opinię eksperta klinicznego. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariacie minimalnym oraz maksymalnym.*

Komentarz analityków Agencji

Odsetki udziałów w rynku, które przejmie wnioskowana technologia w poszczególnych latach analizy oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach kosztowych wykorzystanych w analizie ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia AE mają zastosowanie również w BIA. Najpoważniejszym z nich jest przyjęcie w analizach dawkowania patiromeru niższego niż stosowane w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności klinicznej (szczegóły opisano w rozdz. 5.3.2). Niestety model BIA nie umożliwia w prosty sposób modyfikacji przyjętego dawkowania wnioskowanej technologii, jednak szacunkowe obliczenia analityków Agencji wskazują, że stosowanie leku Veltassa w wyższej dawce mogłoby

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił wyniki scenariuszy skrajnych:

Wyniki analizy w wariacie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariacie podstawowym. Rozpoczęcie refundacji leku Veltassa wiązało

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny i maksymalny

Kategoria kosztów	Wydatki NFZ [PLN]	
	I rok	II rok
Wydatki inkrementalne		
Wariant podstawowy		
Wariant minimalny		
Wariant maksymalny		

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem), w leczeniu hiperkaliemii występującej w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u dorosłych pacjentów stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS). Analizę przeprowadzono w porównaniu do kosztów standardowego postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu (SoC), które zdefiniowano jako doraźne postępowanie w celu korekcji poziomu potasu.

Wyniki analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantach podstawowym.

Należy zwrócić uwagę, że podobnie jak w analizie ekonomicznej, w modelu BIA przyjęto dawkowanie patiromeru na poziomie niższym niż stosowane w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności klinicznej (szczegółowo opisano w ograniczeniach AE). Szacunkowe obliczenia analityków Agencji wskazują, że stosowanie leku Veltassa w wyższej dawce mogłoby

Dodatkowo w BIA wnioskodawcy, podobnie jak w AE, nie wyjaśniono zawężenia populacji docelowej do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących RAASi). W opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN, natomiast w stadium 2 czy 3a leczenia patiromerem będzie wymagało niewielu pacjentów.

Niepewność w analizie wpływu na budżet związana jest również z szacunkami populacyjnymi, które oparto na danych MZ oraz danych literaturowych, a których nie testowano w analizie wrażliwości. Ponadto odsetki udziałów w rynku, które przejmie wnioskowana technologia w poszczególnych latach analizy oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę



Szczegółowy opis rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę, przedstawiono w rozdziale 7 analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.09.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Veltassa, patiromer.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Veltassa we wnioskowanym wskazaniu: 2 pozytywne (PBAC 2023 i HAS 2022), 4 pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2021, NICE 2020 i ZN 2019) oraz 4 negatywne (w tym 3 rekomendacje PBAC z lat 2019, 2020 i 2022 oraz rekomendację NCPE 2019).

Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2018 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania patiromeru w analizowanej populacji, w związku z czym nie wydano rekomendacji dla tego leku.

W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji podkreślono fakt udostępnienia dodatkowej opcji leczenia dla pacjentów z hiperkaliemią (HAS 2022) oraz zastosowanie obniżki ceny leku (PBAC 2023). W warunkowo pozytywnych rekomendacjach zawężano wnioskowaną populację, a zalecenia uzależniano od obniżenia ceny leku. W negatywnych rekomendacjach wskazywano na brak dowodów długoterminowej skuteczności patiromeru oraz wysoki koszt leku (PBAC 2019-2022).

Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Veltassa przez AWMSG w 2018 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Veltassa (patiromer)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
PBAC 2023 (Australia)	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>PBAC zalecił umieszczenie patiromeru (Veltassa) na wykazie leków refundowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4, z przewlekłą hiperkaliemią (co najmniej dwa epizody stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l w ciągu ostatnich 12 miesięcy), którzy otrzymują co najmniej jeden inh bitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi) lub kwalifikują się do leczenia RAASi, ale nie tolerują go ze względu na wcześniejsze wystąpienie hiperkaliemii.</p> <p>PBAC rozpatrzył istotne nierozstrzygnięte kwestie zidentyfikowane na posiedzeniu PBAC w listopadzie 2022 r. oraz skorygowane szacunki finansowe, które uwzględniały obniżoną cenę leku.</p>
PBAC 2022, 2020, 2019 (Australia)	<p>Rekomendacje negatywne</p> <p>2022 - PBAC uznał, że dodatkowe dowody kliniczne przedstawione w ponownym przedłożeniu wniosku nie rozwiązywały w odpowiedni sposób niepewności co do długoterminowych korzyści stosowania patiromeru. PBAC uznał, że analiza użyteczności kosztów nie była wiarygodna przy podejmowaniu decyzji i opierała się na długoterminowych wynikach, które nie były poparte danymi klinicznymi. Wg PBAC właściwsze byłoby oparcie analizy na podejściu minimalizacji kosztów.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<p>2020 - PBAC nie zalecił umieszczenia patiromeru na wykazie leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 3 lub 4 i przewlekłą hiperkaliemią, którzy otrzymują terapię RAASi lub kwalifikują się do leczenia RAASi. PBAC uznał, że korzyści istotne dla pacjenta w warunkach australijskich były niepewne, nie uwzględniono odpowiednich komparatorów (polistyrenosulfonian sodu (SPS) oraz polistyrenosulfonian wapnia (CPS)) a także iż szacowany koszt był zbyt wysoki i obciążony niepewnością.</p> <p>2019 - PBAC nie zalecił umieszczenia patiromeru na wykazie leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN w stadium 3+, którzy otrzymują jeden lub więcej leków RAASi (lub kwalifikują się do leczenia RAASi, ale nie tolerują tego leku ze względu na powikłania hiperkaliemii) oraz przeżyli niedawny epizod hiperkaliemii wymagający interwencji farmakologicznej i wymagający długotrwałego leczenia stężeniem potasu w surowicy w celu zapobiegania kolejnym epizodom hiperkaliemii. PBAC uznał, że proponowana populacja nie została odpowiednio zdefiniowana i konieczna byłaby lepsza definicja i znaczne zawężenie kwalifikującej się populacji. PBAC uznał również, że szacunki kosztowe były wysokie, niepewne i niewystarczająco uzasadnione.</p>
<p>HAS 2022 (Francja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Agencja HAS pozytywnie opiniuje refundację patiromeru w terapii hiperkaliemii (do refundacji w aptekach pozaszpitalnych i leczenia szpitalnego).</p> <p>Veltassa zapewnia korzystny stosunek skuteczności klinicznej do ryzyka zdarzeń niepożądanych oraz jest wartością dodaną w obecnej strategii terapeutycznej leczenia hiperkaliemii u dorosłych, która obejmuje żywice kationowymiennne i diuretyki.</p> <p>Czas trwania badań (maksymalnie 52 tygodnie) i liczba włączonych pacjentów są niewystarczające, aby wykluczyć ryzyko martwicy jelit lub okrężnicy biorąc pod uwagę rzadkość tych powikłań, jednak dane z międzynarodowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie ujawniły obecnie żadnych nowych sygnałów</p>
<p>SMC 2021 (Szkocja)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Veltassa jest dopuszczona do ograniczonego stosowania w NHS Scotland.</p> <p>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 musieli by 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.</p>
<p>CADTH 2021 (Kanada)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>CADTH zaleca, aby Veltassa była refundowana w leczeniu hiperkaliemii, pod następującymi warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjent ma hiperkaliemię w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek z potwierdzonym eGFR >15 ml/min/1,73 m² i <60 ml/min/1,73 m²; • pacjent otrzymuje terapię RAASi; • redukcji ceny leku. <p>Dowody z badania klinicznego wykazały, że produkt Veltassa był skuteczny w osiągnięciu i utrzymaniu prawidłowego poziomu potasu u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek. Wydaje się również, że Veltassa umożliwia pacjentom kontynuację leczenia inhibitorem układu reninaangiotensyna-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</p>
<p>NICE 2020 (Wlk. Brytania)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Patiromer jest zalecany jako opcja leczenia hiperkaliemii u osób dorosłych ty ko wtedy, gdy jest stosowany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką; • dla osób z uporczywą hiperkaliemią i stadiami od 3b do 5 przewlekłej choroby nerek; • niewydolnością serca, jeśli: - mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz - nie przyjmują lub przyjmują zmniejszoną dawkę inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z powodu hiperkaliemii i - nie są poddawani dializie. <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: - w opiece ratunkowej obok standardowej opieki w ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii lub - na uporczywą hiperkaliemię, jeśli są w stanie przyjmować inhibitory układu reninaangiotensyna-aldosteron. 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. 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. 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>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2019 (Irlandia)	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE zaleca, aby patiomer (Veltassa) nie był brany pod uwagę przy refundacji. Zalecenie to należy rozważyć z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia.</p>
ZN 2019 (Holandia)	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>W oparciu o kryteria wzajemnej substytucyjności, Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej zaleca włączenie paciomeru (Veltassa) do Załącznika 1A w nowym klastrze, który ma być tworzony razem z polistyrenosulfonianem wapnia. Przy przepisywaniu leku obowiązują następujące warunki: wyłącznie dla ubezpieczonego powyżej 18 roku życia z przewlekłym uszkodzeniem nerek w stadium 3 lub 4 z przewlekłą hiperkaliemią, która jest uzależniona od leczenia inhibitorami RAAS.</p>
G-BA/IQWiG 2018 (Niemcy)	<p>Odstąpiono od oceny</p> <p>Zakres i prawdopodobieństwo dodatkowej korzyści w porównaniu z terapią specyficzną dla pacjenta w stosowaniu paciomeru nie została udowodniona.</p> <p>IQWiG przeprowadził, w imieniu G-BA w ramach wczesnej oceny korzyści z leków, podsumowanie najważniejszych wyników korzyści stosowania paciomeru 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 zdecydował o dodatkowej korzyści paciomeru (Veltassa) na podstawie opinii ekspertów i otrzymanych uwag</p>
AWMSG 2018 (Walia)	<p>Odstąpiono od oceny</p> <p>Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 44. Warunki finansowania produktu Veltassa 8,4 g 30 sasz., ze środków publicznych w krajach UE i EFTA*

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Włochy	■	■	■

* Wniosek refundacyjny Veltassa 30 sasz. ■

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.07.2023 r., znak PLR.4500.1031.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 25.07.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Veltassa (Patiromer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg, 30 sasz., GTIN: 07640166811459**

we wskazaniu: **patiromer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi.**

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego produkt leczniczy Veltassa jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.

Problem zdrowotny

Hiperkaliemię definiuje się jako: Zwiększenie stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l.

Najczęstszą przyczyną jest stosowanie leków upośledzających nerkowe wydalanie potasu u osób z przewlekłą chorobą nerek.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał standardowe postępowanie - postępowanie dietetyczne ograniczające K+. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu PChN w leczeniu ambulatoryjnym brak jest refundowanych aktywnych opcji terapeutycznych. U pacjentów stosuje się „odstawienie RAASi lub dietę z ograniczeniem potasu”. Pozostałe opcje terapeutyczne, zalecane przez wytyczne kliniczne, stosowane są jedynie w lecznictwie zamkniętym i nie są refundowane.

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie w leczeniu hiperkaliemii m.in. patiromeru oraz cyklokrzemianu sodowo-cykonowego (jako nowoczesnych leków) dodatkowo w przewlekłej hiperkaliemii 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. Patiromer zalecany jest jako leczenie w stanach nagłych, lub w przewlekłej hiperkaliemii m.in. u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3b–5) – chorzy niedializowani; lub z niewydolnością serca otrzymujących dawkę suboptymalną lub nieotrzymujących leków z grupy RAASi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery pierwotne badania z randomizacją:

- AMBER: patiromer + spironolakton vs placebo + spironolakton
- OPAL-HK (RLY5016-301, NCT01810939)⁹: patiromer vs placebo
- PEARL-HF: patiromer vs placebo
- DIAMOND: patiromer vs placebo

W badaniu AMBER w grupie przyjmującej patiromer + spironolakton w porównaniu do grupy przyjmującej placebo + spironolakton zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton – 12. tydzień, pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l (>10 i ≤12 tyg.), pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów: wymagających zwiększenia dawki spironolaktonu (>10 i ≤12 tyg.), wymagających zmniejszenia dawki spironolaktonu (>10 i ≤12 tyg.), przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QD, przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QOD, wymagających nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w czasie trwania badania.

⁹ Badanie uwzględnione w ocenie leku Veltassa przeprowadzonej przez AOTMiT w 2021 r. w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (TLK) we wskazaniu: hiperkaliemia u osób dorosłych – patrz rozdz. 3.1.1.3

W badaniu OPAL-HK w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii a także niższy odsetek pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l, pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l. Ponadto zaobserwowano wyższy odsetek pacjentów nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej.

W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie istotną niższą częstość występowania hiperkaliemii.

Wyniki i wnioski płynące z opracowań wtórych są spójne pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, jak również z wnioskami z badań pierwotnych. Badania kliniczne monitorujące stosowanie patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu i dobrą tolerancję leczenia. Stosowanie patiromeru wpłynęło również na ograniczenie dyskontynuacji RAASi. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością w zakresie niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że włączone badania dotyczą niejednorodnej populacji pacjentów, u których hiperkaliemia wystąpiła w przebiegu różnych chorób, nie tylko PChN, której dotyczy wniosek i u których stosowano różne leczenie chorób podstawowych. Ponadto w badaniach stosowano różne dawki patiromeru, dostosowywane do poszczególnych pacjentów, często znacznie wyższe niż zalecana przez ChPL dawka początkowa 8,4 g patiromeru raz na dobę. Dodatkowo większość badań klinicznych włączonych do analizy głównej wnioskodawcy ma krótki okres obserwacji, natomiast pacjenci z PChN przyjmujący RAASi przyjmują te leki przewlekle.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach AMBER, OPAL-HK i DIAMOND nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzenia niepożądane ogółem. W badaniach AMBER, OPAL-HK wystąpiły u około połowy pacjentów zarówno w grupie przyjmującej patiromer jak i grupie przyjmującej placebo, w badaniu DIAMOND dotyczyły ok. 75% pacjentów. W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiromer odsetek zdarzeń niepożądanych był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (54% vs 31%, OR(95%CI): 2,62 (1,17; 5,84)

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W badaniu AMBER wystąpiły w każdej z grup u 16% pacjentów. W badaniu PEARL-HF w grupie przyjmującej patiromer odsetek żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych był statystycznie istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo (21% vs 6%, OR(95%CI): 4,18 (1,10; 15,83)).

W badaniu AMBER W grupie przyjmującej spironolakton+patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej spironolakton+placebo zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (7% vs 14%, OR (95%CI): 0,44 (0,20; 0,97)) oraz niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia prowadząca do przerwania leczenia (1% vs 7%, OR (95%CI): 0,17 (0,04; 0,79)).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wg oszacowań wnioskodawcy stosowanie produktu Veltassa w miejsce terapii standardowej jest

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla produktu Veltassa, w analizowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Veltassa względem standardowej terapii dla proggu opłacalności 175 926 PLN wyniosło

W opinii analityków Agencji istnieje niepewność co do wysokości dawki patiromeru przyjętej w modelu wnioskodawcy. W AE przyjęto dawkowanie patiromeru na poziomie 8,4 g dziennie, natomiast w badaniu OPAL-HK, którego dane kliniczne wykorzystano do modelowania skuteczności wnioskowanej terapii, większość pacjentów (62%), stosowała podwyższoną dawkę patiromeru, tj. 16,8 g/dzień (8,4 g dwa razy dziennie). Przyjęcie

wyższego dawkowania u części (62%) modelowanej populacji w modelu AE [REDACTED].

Ponadto w AE wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia zawężenia populacji docelowej do pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu PChN we wszystkich stadiach). Należy jednak zauważyć, że wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, hiperkaliemia jest problemem głównie u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN i niewielu pacjentów będzie wymagało terapii patiromerem w stadiach 2 czy 3a.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[REDACTED]

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym. [REDACTED]

W modelu BIA przyjęto dawkowanie patiromeru na poziomie niższym niż stosowane w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności klinicznej (szczegóły opisano w ograniczeniach AE). Szacunkowe obliczenia analityków Agencji wskazują, że stosowanie leku Veltassa w wyższej dawce [REDACTED]

Nie wyjaśniono również zawężenia populacji docelowej do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (wniosek refundacyjny dotyczy pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących RAASi), jednak w opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach PChN, natomiast w stadium 2 czy 3a leczenia patiromerem będzie wymagało niewielu pacjentów. Dodatkowe niepewności związane są z szacunkami populacyjnymi, które oparto na danych MZ oraz danych literaturowych, a których nie testowano w analizie wrażliwości. Ponadto odsetki udziałów w rynku, które przejmie wnioskowana technologia w poszczególnych latach analizy oparto na opinii tylko jednego eksperta klinicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Veltassa we wnioskowanym wskazaniu: 2 pozytywne (PBAC 2023 i HAS 2022), 4 pozytywne warunkowo (SMC 2021, CADTH 2021, NICE 2020 i ZN 2019) oraz 4 negatywne (w tym 3 rekomendacje PBAC z lat 2019, 2020 i 2022 oraz rekomendację NCPE 2019). Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2018 roku, w których wskazano iż nie odnaleziono odpowiednich danych umożliwiających ocenę dodatkowych korzyści ze stosowania patiromeru w analizowanej populacji, w związku z czym nie wydano rekomendacji dla tego leku.

W pozytywnych rekomendacjach podkreślono fakt udostępnienia dodatkowej opcji leczenia dla pacjentów z hiperkaliemią (HAS 2022) oraz zastosowanie obniżki ceny leku (PBAC 2023). W warunkowo pozytywnych rekomendacjach zawężano wnioskowaną populację, a zalecenia uzależniano od obniżenia ceny leku. W negatywnych rekomendacjach wskazywano na brak dowodów długoterminowej skuteczności patiromeru oraz wysoki koszt leku (PBAC 2019-2022).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych,

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
I. Uwaga do całości analiz:		
<p>Ponadto wszystkie analizy powinny obejmować całą wnioskowaną populację, tj. pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN), stosujących RAASI, a nie ograniczać tej populacji do pacjentów z PChN w stadium 3b-5. Jeśli występowanie hiperkaliemii u pacjentów z PChN jest ograniczone ty ko do grupy chorych w stadium 3b-5, takie uzasadnienie powinno się znaleźć w analizach.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p style="text-align: center;">§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia, § 5 ust. 2 pkt 1–6 Rozporządzenia, § 6 ust. 1 pkt 3–6 Rozporządzenia.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby odpowiadały aktualnej praktyce medycznej, a także zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, w zakresie komparatorów i kosztów.</p>	NIE	Uzasadnienie, że wnioskowane wskazanie dotyczy chorych z chorych z PChN w stadium 3b-5 jest niezgodne z formularzem wniosku refundacyjnego.
IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>5. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji w modelu (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>a) W ramach analizy ekonomicznej nie uzasadniono przyjęcia źródeł dla wartości użyteczności (publikacje: Gorodetskaya 2005, Lee 2005, Göhler 2009) oraz nie przedstawiono uzasadnienia braku testowania tych wartości w ramach analizy wrażliwości;</p> <p>b) Wobec braku dokumentu elektronicznego i wyn kającego z tego powodu braku możliwości weryfikacji przyjętego dawkowania patiromeru w AE, uprzejmie proszę o rozwinięcie uzasadnienia dotyczącego przyjęcia dawkowania wnioskowanego leku w analizie. Wg danych z badania OPAL-HK (publikacja Weir 2015) część pacjentów, u których poziom potasu był w przedziale 5,5-6,5 mmol/l, stosowała podwyższoną dawkę patiromeru (8,4 g dwa razy dziennie, tj. 16,8 g/dzień).</p>	NIE	Nie wyjaśniono przyjęcia w modelu AE dawkowania niższego niż w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto dane nt. skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii.
V. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>6. Analiza wpływu na budżet zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia)</p> <p>Wnioskowane wskazanie obejmuje leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASI. W analizie wpływu na budżet oszacowania populacji docelowej wskazanej we wniosku zostały zawężone do chorych z PChN w stadium 3b-5. Zatem populacja oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet nie jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Powyższe wymaga wyjaśnienia.</p>	NIE	Uzasadnienie, że wnioskowane wskazanie dotyczy chorych z chorych z PChN w stadium 3b-5 jest niezgodne z formularzem wniosku refundacyjnego.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badania pierwotne	
AMBER	
Agarwal 2018	Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Romero A, White WB, Williams B. Patiomer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. <i>Am J Nephrol.</i> 2018;48(3):172-180. doi: 10.1159/000492622. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176673; PMCID: PMC6214611.
Agarwal 2019a	Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533906.
Agarwal 2019b	Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo M, Warren S, Ma J, Conrad A, White WB, Williams B. Patiomer vs. Placebo to Enable Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension and CKD According to Baseline Kidney Function (AMBER Trial). <i>JASN</i> 2019;30: 14.
Rossignol 2020a	Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2020 Aug;22(8):1462-1471. doi: 10.1002/ehf.1860. Epub 2020 May 25. PMID: 32452085; PMCID: PMC7540031.
Rossignol 2020b	Rossignol P, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B, Agarwal R. Patiomer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): prespecified results by baseline serum potassium. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> 2020; 35; SUPPL 3. iii38-
OPAL-HK	
Pitt 2015	Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiomer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ehf.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.
Weir 2015	Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.
Weir 2016	Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiomer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. <i>Kidney Int.</i> 2016 Sep;90(3):696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.019. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350174.
Weir 2017	Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, Wilson DJ, Epstein M. Effectiveness of patiomer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. <i>J Hypertens.</i> 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278. PMID: 28129247; PMCID: PMC5377986.
Weir 2018	Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, Pitt B, Bakris GL. Effect of Patiomer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. <i>Am J Med.</i> 2018 May;131(5):555-564.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29180023.
PEARL-HF	
Buyse 2012	Buyse JM, Huang IZ, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. <i>Future Cardiol.</i> 2012 Jan;8(1):17-28. doi: 10.2217/fca.11.71. PMID: 22185443.
Pitt 2011	Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. <i>Eur Heart J.</i> 2011 Apr;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208974; PMCID: PMC3069389.

Pitt 2018	Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M; Patiomer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiomer to prevent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. <i>ESC Heart Fail.</i> 2018 Jun;5(3):257-266. doi: 10.1002/ehf2.12265. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369537; PMCID: PMC5933966.
Butler 2022	Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, Friede T, Fabien V, Kosiborod M, Metra M, Piña IL, Pinto F, Rossignol P, van der Meer P, Bahit C, Belohlavek J, Böhm M, Brugts JJ, Cleland JGF, Ezekowitz J, Bayes-Genis A, Gotsman I, Goudev A, Khintibidze I, Lindenfeld J, Mentz RJ, Merkely B, Montes EC, Mullens W, Nicolau JC, Parkhomenko A, Ponikowski P, Seferovic PM, Senni M, Shlyakhto E, Cohen-Solal A, Szecsödy P, Jensen K, Dorigotti F, Weir MR, Pitt B. Patiomer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. <i>Eur Heart J.</i> 2022 Nov 1;43(41):4362-4373.
Efektywność praktyczna	
Ali 2020	Ali I, Chinnadurai R, Cornea G, Intorcica M, Kalra PA. The role of patiomer: Comparing OPAL-HK data with untreated real-world patients in the United Kingdom—A retrospective, propensity-matched analysis. <i>PLoS ONE</i> (2020) 15:8 August Article Number: e0237467. Date of Publication: 1 Aug 2020.
Cooney 2020	Cooney DN, Fox EM, Low MB, Desai N. A medication use evaluation of patiomer in a clinical practice setting at a veteran's affairs medical center. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2020) 31 (228). Date of Publication: 2020; 228.
Kovesdy 2019b	Kovesdy C, Gosmanova E, Woods S, Fogli J, Rowan C, Hansen J, Sauer B. Patiomer and raas inhibitor utilization in U.S. Veterans with hyperkalemia. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> (2019) 25 3-A SUPPL. (S45). Date of Publication: 1 Mar 2019; S45.
Kovesdy 2020	Kovesdy CP, Gosmanova EO, Woods SD, Fogli JJ, Rowan CG, Hansen JL, Sauer BC. Real-world management of hyperkalemia with patiomer among United States Veterans. <i>Postgrad Med.</i> 2020 Mar;132(2):176-183. doi: 10.1080/00325481.2019.1706920. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971043.
Pecoits-Filho 2021a	Pecoits-Filho R, Muenz D, McCullough KP, Duttlinger J, Calice-Siva V, Massy Z, Bieber B, Golden J, Robinson B, Fliser D, Wegmann LG, Reichel H. Patiomer pharmacoutilization in real-world German CKD patients with moderately to severely reduced EGFR. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2021) 36: SUPPL 1 (i295). Date of Publication: 1 May 2021; suppl 1; i295.
Pecoits-Filho 2021b	Pecoits-Filho R, Muenz DG, McCullough K, Massy Z, Bieber B, Robinson BM, Fliser D, Golden J, Quinn CPM, Calice-Silva V, De Arellano AR, Reichel H. Time on patiomer therapy and impact on serum potassium levels in real-world german CKD patients. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2021) 32 (690-691). Date of Publication: 2021; 690-691.
Pollack 2022	Pollack C, LesÉN E, Järbrink K, Abiy A, Khezrian M, Bhalla N. POS-306 OUTPATIENT TREATMENT PATTERNS IN HYPERKALEMIA: AN OBSERVATIONAL STUDY IN THE US. <i>Kidney International Reports</i> (2022) 7:2 Supplement (S137-S138). Date of Publication: 1 Feb 2022 ISN World Congress of Nephrology (WCN) 2022 Abstracts, Book; 2; S137-S138.
Rossignol 2021	Rossignol P, David L, Chan C, Conrad A, Weir MR. Safety and Tolerability of the Potassium Binder Patiomer From a Global Pharmacovigilance Database Collected Over 4 Years Compared with Data from the Clinical Trial Program. <i>Drugs - Real World Outcomes</i> (2021) 8:3 (315-323). Date of Publication: 1 Sep 2021; 3; 315-323.
Toto 2018	Toto R, Rowan C, Alvarez P, Fogli J, Desai N. Real-world utilization of hyperkalemia management pharmacotherapy among medicare advantage patients. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> (2018) 24:10 A (S44). Date of Publication: 1 Oct 2018; 10 A; S44.
Toto 2019	Toto RD, Rowan CG, Alvarez P, Fogli J, Desai DN. SAT-204 PATIOMER AND HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION IN THE REAL-WORLD SETTING. <i>Kidney International Reports</i> (2019) 4:7 Supplement (S92-S93). Date of Publication: 1 Jul 2019; 7; S92-S93.
Opracowania wtórne	
Colbert 2020	Colbert GB, Patel D, Lerma EV. Patiomer for the treatment of hyperkalemia. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2020 Jun;13(6):563-570. doi: 10.1080/17512433.2020.1774363. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32511052.
Das 2018	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. Efficacy and Safety of Patiomer in Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Pharm Pract.</i> 2018 Feb;31(1):6-17. doi: 10.1177/0897190017692921. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28402156.
Meaney 2017a	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiomer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Pharmacotherapy.</i> 2017 Apr;37(4):401-411. doi: 10.1002/phar.1906. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28122118; PMCID: PMC5388568.

Meaney 2017b	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiomer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Pharmacotherapy</i> (2017) 37:4 (401-411). Date of Publication: 1 Apr 2017; 4; 401-411.
Montaperto 2016	Montaperto AG, Gandhi MA, Gashlin LZ, Symoniak MR. Patiomer: a clinical review. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(1):155-64. doi: 10.1185/03007995.2015.1106935. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26456884.
Natale 2020 (przegląd Cochrane)	Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Strippoli GF. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jun 26;6(6):CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2. PMID: 32588430; PMCID: PMC7386867.
Palaka 2018	Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, Bobrowska A, Langford B, Grandy S. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. <i>Int J Clin Pract.</i> 2018 Feb;72(2). doi: 10.1111/ijcp.13052. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29381246.
Schaefer 2016	Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. <i>Ann Pharmacother.</i> 2016 Jun;50(6):502-10. doi: 10.1177/1060028016640794. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27009290.
Shrestha 2021	Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, Dixon DL, Kidd JM, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S. Patiomer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> (2021) 95 Article Number: 100635. Date of Publication: 1 Jan 2021.
Scicchitano 2022	Scicchitano P, Iacoviello M, Massari F, De Palo M, Caldarola P, Mannarini A, Passantino A, Ciccone MM, Magnesa M. Optimizing Therapies in Heart Failure: The Role of Potassium Binders. <i>Biomedicines.</i> 2022 Jul 16;10(7):1721.
Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa	
OPAL-HK (jednoramienna faza wstępna)	
Pitt 2015	Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiomer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ejhf.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.
Weir 2015	Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiomer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.
Weir 2016	Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiomer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. <i>Kidney Int.</i> 2016 Sep;90(3):696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.019. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350174.
Weir 2017	Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, Wilson DJ, Epstein M. Effectiveness of patiomer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. <i>J Hypertens.</i> 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278. PMID: 28129247; PMCID: PMC5377986.
Weir 2018	Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, Pitt B, Bakris GL. Effect of Patiomer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. <i>Am J Med.</i> 2018 May;131(5):555-564.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29180023.
AMETHYST-DN	
Bakris 2015a	Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiomer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446. Erratum in: <i>JAMA.</i> 2015 Aug 18;314(7):731. Dosage error in article text. PMID: 26172895.
Bakris 2015b	Bakris G, Pitt B, Weir M, Mayo M, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Wilson D, Berman L, Bushinsky D. Patiomer lowered serum potassium for up to 1 year in hyperkalemic patients with diabetes and advanced kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Nephrology dialysis transplantation.</i> Conference: 52nd ERA-EDTA congress london united kingdom. Conference start: 20150528 conference end: 20150531. Conference publication: (var.pagings) 2015; 30: iii51-iii52.
NCT01371747	NCT01371747: Patiomer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371747 ; 2011.

Pitt 2018	Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiomer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. ESC Heart Fail. 2018 Aug;5(4):592-602. doi: 10.1002/ehf2.12292. Epub 2018 May 16. PMID: 29767459; PMCID: PMC6073017.
EUCTR2012-001956-20-SI	EUCTR2012-001956-20-SI: A clinical trial to test the effects and safety levels of Patiomer in patients with high levels of potassium in the blood; https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-SI ; 2013.
TOURMALINE	
Bushinsky 2019	Bushinsky DA, Spiegel DM, Yuan J, Warren S, Fogli J, Pergola PE. Effects of the Potassium-Binding Polymer Patiomer on Markers of Mineral Metabolism. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jan 7;14(1):103-110. doi: 10.2215/CJN.04500418. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30381412; PMCID: PMC6364526.
Kloner 2017	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of patiomer in hyperkalemic patients with or without RAASi. Circulation 2017: 136.
Kloner 2018	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of Patiomer in Hyperkalemic Patients Taking and Not Taking RAAS Inhibitors. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018 Nov;23(6):524-531. doi: 10.1177/1074248418788334. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30103622; PMCID: PMC6193203.
NCT02694744	NCT02694744. Patiomer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02694744 ; 2016.
Pergola 2017	Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiomer Lowers Serum Potassium When Taken without Food: Comparison to Dosing with Food from an Open-Label, Randomized, Parallel Group Hyperkalemia Study. Am J Nephrol. 2017;46(4):323-332. doi: 10.1159/000481270. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29017162; PMCID: PMC5804834.
Pitt 2018	
Pitt 2018	Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M. (2018) Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiomer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. ESC Heart Failure, 5: 257– 266. doi: 10.1002/ehf2.12265.
DIAMOND	
Butler 2021	Butler J; Anker SD; Siddiqi TJ; Coats AJS; Dorigotti F; Filippatos G; Friede T; Gohring U-M; Kosiborod MN; Lund LH et al. Patiomer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. European journal of heart failure. 2021.
NCT03888066	NCT03888066: Patiomer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND): https://clinicaltrials.gov/show/NCT03888066 .
Vifor 2022	Advancing the results of the diamond study, 4th April 2022. Dane nieopublikowane dostarczone przez firmę Vifor.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2018	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/patiomer-veltassa/
CADTH 2021	Patiomer For the treatment of hyperkalemia in adults with CKD 3-4 on RAASi therapy https://www.cadth.ca/patiomer
G-BA 2018	https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5236/2018-09-20_AM-RL-XII_Patiomer_D351_TrG.pdf
HAS 2022	Patiomer Veltassa 8.4 and 16.8 g Powder for oral suspension. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-01/veltassa_140922_summary_ct19127.pdf
IQWiG 2018	[A18-21] Patiomer (Hyperkaliämie) https://www.iqwig.de/projekte/a18-21.html
KDIGO 2021	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
KHA 2020	Kidney Health Australia. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in Primary Care. https://kidney.org.au/uploads/resources/CKD-Management-in-Primary-Care_handbook_2020.1.pdf
NCPE 2019	https://www.ncpe.ie/patiomer-veltassa/

NICE 2020	Patiomer for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance [TA623] https://www.nice.org.uk/guidance/ta623
NICE 2021	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203] https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173
PBAC 2019	Public Summary Document – November 2019 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/patiomer-powder-for-oral-liquid-8-4-g-powder-for-oral
PBAC 2020	Public Summary Document – November 2020 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/patiomer-sachet-8-4-g-powder-for-oral-liquid-sachet-16
PBAC 2022	Public Summary Document - November 2022 PBAC Meeting https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/patiomer-Veltassa-PSD-November-2022
PBAC 2023	Public Summary Document – March 2023 PBAC Meeting. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/patiomer-Veltassa-PSD-March-2023
PTN 2019	Sylwia Małgorzewicz, Kazimierz Ciechanowski, Lucyna Kozłowska, Katarzyna Krzanowska, Marcin Krzanowski, Małgorzata Kaczkan, Paulina Borek, Magdalena Jankowska, Bolesław Rutkowski, Alicja Dębska-Ślizień. Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. 2019, tom 12, nr 4, 240–278. 2019 Via Medica
RA 2020	The Renal Association. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults
SMC 2021	Patiomer sorbitex calcium (Veltassa). https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6179/patiomer-veltassa-abbreviated-final-july-2021-for-website.pdf
VA 2019	VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE. https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/ckd/VADoDCKDCPGFinal5082142020.pdf
Zn 2019	https://www.zorginstituutnederland.nl/zoeken?trefwoord=veltassa+&search-submit=
Pozostałe publikacje	
ChPL Veltassa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veltassa (02.2023)
Gellert 2018	Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek Praca zbiorowa pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta
Hill 2016	Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 11 (7): e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765
Podręcznik Interna - MP	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2
Polson 2017	Michael Polson et al. Clinical and Economic Impact of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(4-a):S2-S9
TLK Veltassa	Veltassa (patiomer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego (26.08.2021 r.) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/RAPORTY/Raport_TLK_0970.pdf (data dostępu: 27.09.2023 r.)
Vega 2019	Lara Belmar Vega et al. Epidemiología de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología 2019;39(3):277–286

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- Zał. 2. [REDACTED], Analiza efektywności klinicznej. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- Zał. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- Zał. 4. [REDACTED], Analiza wpływu na budżet. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023
- Zał. 5. [REDACTED], Odpowiedź na pismo OT.423.0.18.2023.6.AKI z dnia 23.08.2023 r. Veltassa (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa, wrzesień 2023