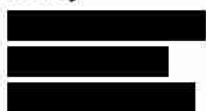


Lokelma[®] (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie kliniczne.....	13
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	16
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	21
5 Perspektywa	23
6 Horyzont czasowy.....	24
7 Strategia i technika analityczna	25
8 Metodyka	26
8.1 Analizowane koszty	26
8.1.1 Dawkowanie	26
8.1.2 Koszty zakupu leków	29
8.2 Dyskontowanie.....	30
8.3 Analiza wrażliwości	30
8.4 Analiza progowa	32
8.5 Wyniki zdrowotne	32
8.6 Podsumowanie założeń i parametrów	33
8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	34
9 Wyniki	36
9.1 Perspektywa NFZ	36
9.1.1 Analiza podstawowa.....	36
9.1.2 Analiza wrażliwości.....	36
9.1.3 Analiza progowa	37
9.1.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	37
9.2 Perspektywa wspólna	38
9.2.1 Analiza podstawowa.....	38
9.2.2 Analiza wrażliwości.....	38
9.2.3 Analiza progowa	39
9.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych	39
10 Ograniczenia i dyskusja	41
11 Wyniki i wnioski końcowe	45
12 Aneks	47

12.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	47
12.2	Przegląd systematyczny użyteczności	49
12.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	54
Spis rysunków.....		58
Spis tabel		59
Bibliografia		61

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimisation analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAT	patiromer
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomised clinical trial</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 5 g, 30 szasz., SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiromeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN**.

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m² (stadium 1-2), a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020, Kovesdy 2018). Ponadto, analiza wyników klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przy użyciu bazy danych CPRD-HES, wykazała **wzrost częstości zgonów wraz ze spadkiem współczynnika eGFR** (Furuland 2018).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach (3b-5), którzy stosują inhibitory RAAS, stanowią populację, która odniesie największe korzyści z leczenia SZC.

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021), w sposób **istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji**, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanego preparatu Veltassa w ostatnich miesiącach, tj. od kwietnia do lipca 2024) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu wybrano patiromer.

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: *Analiza kliniczna*) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta. W analizie przyjęto roczny horyzont czasowy. Przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu).

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów zakupu leków. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich. Przyjęto, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych scenariuszy i pominięto je w analizie.

Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla patiromeru (AWA Veltassa 2023) dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych, tj. dla SZC: [REDACTED]

[REDACTED] Założenie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie oparte jest na badaniach klinicznych, [REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu obejmują włączenie produktu Lokelma® (5 g, 30 sasz.) do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach której finansowany jest patiromer w populacji tożsamej z wnioskowaną. **Analizowane interwencje mają podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania** - zmniejszają stężenie potasu w surowicy poprzez wiązanie potasu w przewodzie pokarmowym i wydalanie go z kałem. W związku z tym, **spełnione są kryteria kwalifikacji do tej samej grupy limitowej.**

[REDACTED]

[REDACTED]

	Lokelma	Veltassa
[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] Koszt paciromeru przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), przy czym w analizie uwzględniono marżę detaliczną obowiązującą od stycznia 2025 r. zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (NUR 2023).

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości, w której zmieniano dane wejściowe, tj. dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i paciromeru.

Wyniki

Wyniki analizy dla porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) z paciromerem (PAT) u chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących inhibitory RAAS, dla wariantu:

- z perspektywy NFZ:
 - w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SZC wiązałyby się ze [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii PAT;
 - we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie SZC związane jest [REDACTED] kosztami niż stosowanie PAT: wyniki analizy mieściły się w zakresie od [REDACTED]

- z perspektywy wspólnej:

- w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SZC wiązałoby się ze [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii PAT;

[REDACTED] we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie SZC związane jest [REDACTED] kosztami niż stosowanie PAT: wyniki analizy mieściły się w zakresie od [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

Podsumowując, **stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu związane jest [REDACTED] kosztami niż stosowanie patiromeru** w przypadku analizy podstawowej oraz większości scenariuszy analizy wrażliwości, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. [REDACTED] **stosowania preparatu Lokelma® w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAASi.**

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®), zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021 oraz wytyczne NICE 2021 na podstawie rekomendacji refundacyjnych) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu. Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że **nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne (KDIGO 2024), dzięki czemu mogą być stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023).** Istotną kwestią stosowania nowych leków doustnych jest **ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA, tj. brak konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).**

Wprowadzenie finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji tożsamej do populacji, w której aktualnie refundowany jest patiromer, da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego (m. in. innych leków) lub odpowiadającej preferencjom pacjenta, [REDACTED] [REDACTED] sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru w celu uzyskaniu porównywalnych efektów działania.

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest pozbawionym smaku, niewchłanianym, niepolimerowym związkiem o **wysokiej selektywności**, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe (dla porównania patiromer wiąże również magnez i fosforany -

poprzez uwalniany wapń, a terapie starej generacji wapń i magnez). Sodu cyrkonu cyklokrzemian wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ niż polistyrenosulfonian sodu (Stavros 2014). Istotny jest również **szybki czas działania** sodu cyrkonu cyklokrzemianu - redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny (w porównaniu do 4-7 godzin w przypadku patiomeru), a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h. [REDACTED]

W przeciwieństwie do patiomeru, którego podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny, produkt leczniczy Lokelma ma **ograniczony wpływ na działanie lub wiązanie się z innymi produktami leczniczymi**, w związku z czym może być przyjmowany bez przerwy w dawkowaniu z lekami doustnymi, które nie wykazują biodostępności zależnej od pH i można go przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka produkt leczniczy Lokelma należy podawać z 2 godzinnymi odstępem; Lokelma ChPL).

Słowa kluczowe

sodu cyrkonu cyklokrzemian, hiperkaliemia, przewlekła choroba nerek, analiza ekonomiczna

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 5 g, 30 szasz., SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi, ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiomeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN**.

Hiperkaliemia rzadko występuje przy współczynniku przesączania kłębuszkowego (GFR) przekraczającym 60 ml/min/1,73 m² (stadium 1-2), a częstość jej występowania zwiększa się przy niższych wartościach GFR (Clase 2020, Kovesdy 2018). Ponadto, analiza wyników klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią włączonych do retrospektywnego, obserwacyjnego badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii przy użyciu bazy danych CPRD-HES, wykazała **wzrost częstości zgonów wraz ze spadkiem współczynnika eGFR** (Furuland 2018).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania**, co z kolei wiąże się z **ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii**, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach (3b-5), którzy stosują inhibitory RAAS, stanowią populację, która odniesie największe korzyści z leczenia SZC.

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021), w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania**. Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanego preparatu Veltassa w ostatnich miesiącach, tj. od kwietnia do lipca 2024) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu**.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu wybrano patiomer. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie ([REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian)

w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujący inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	patiromer (PAT)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) • perspektywa wspólna, tj. płatnika publicznego i chorego
Horyzont czasowy	12 miesięcy (rok)
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> • dawkowanie, schematy dawkowania, droga podania leków, • koszty jednostkowe leków: sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer • efekty zdrowotne u pacjentów u pacjentów leczonych SZC i PAT, w postaci wartości użyteczności stanu zdrowia chorych przewlektą chorobą nerek
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów stosowania SZC i PAT, • cena zbytu netto dla SZC, przy której różnica kosztu stosowania SZC i PAT jest równa zero, • oszacowanie kosztów terapii SZC, współczynnika wyników zdrowotnych i kosztów dla terapii PAT oraz cena zbytu netto SZC, przy której koszty SZC nie są wyższe niż koszty PAT

2 Uzasadnienie kliniczne

W ramach *Analizy klinicznej* włączono 6 badań klinicznych:

- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio sodu cyrkonu cyklokrzemian z placebo, w tym 2 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek (badania HARMONIZE i ZS-003) oraz 1 badanie w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemią pomimo stosowania dializ (badanie DIALIZE);
- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie patiromeru i placebo, w tym 2 badania przeprowadzone w populacji pacjentów z hiperkaliemią (lub hiperkaliemią w wywiadzie) i chorobami współistniejącymi (badanie OPAL-HK i DIAMOND) oraz 1 badanie w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemią pomimo stosowania hemodializ (badanie PEARL-HD).

Biorąc pod uwagę populacje pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu przeprowadzono dwie oddzielne analizy: w populacji „ogólnej” (najbardziej zbliżonej do wnioskowanej) na podstawie badań HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND oraz w subpopulacji pacjentów poddawanych hemodializom na podstawie badań DIALIZE i PEARL-HD.

Populacja ogólna

Pomimo wspólnego komparatora w badaniach włączonych do przeglądu **nie przeprowadzono porównania pośredniego** ze względu na różnice w populacjach chorych w zakresie chorób współistniejących (w badaniach HARMONIZE i ZS-003 dla SZC włączono pacjentów bez względu na chorobę współistniejącą i stosowanie inhibitorów RAAS; natomiast w badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli przewlekłą chorobą nerek i stosowali inhibitory RAAS) i hiperkaliemii (w badaniach HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK wszyscy pacjenci mieli hiperkaliemię w momencie włączenia do badania; natomiast w badaniu DIAMOND włączono również pacjentów z normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy) a także różnice w okresach obserwacji (2 tygodnie w badaniu ZS-003, 4 tygodnie fazy randomizowanej w badaniu HARMONIZE, 8 tygodni fazy randomizowanej w badaniu OPAL-HK oraz 54 tygodnie w badaniu DIAMOND). Wyniki badań zestawiono w formie tabelarycznej.

W odpowiednich badaniach analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę zarówno sodu cyrkonu cyklokrzemianu, jak i patiromeru, w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy oraz istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,1/5,5 mmol/l) u pacjentów stosujących SZC lub PAT w porównaniu do placebo.

Dostępne wyniki dla punktów końcowych raportowych jednocześnie w badaniach dla SZC i PAT zestawiono w postaci tabeli. Uwzględniono wyniki w odpowiednich ramionach, a także wyniki analizy opisujące różnice pomiędzy badanymi grupami (MD i HR).

Tab. 3. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA.

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy*, mmol/l, średnia [95%CI]/mediana [IQR]**; MD [95%CI]	Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii, dni, mediana/HR [95%CI], p
SZC vs PLA - badanie HARMONIZE			
SZC 5 g	45	0,3 [0,1; 0,5]	-0,30 [-0,55; -0,05]^, p=0,007
SZC 10 g	50	0,1 [-0,1; 0,3]	-0,50 [-0,75; -0,25]^, p<0,001
PLA	82	0,6 [0,4; 0,7]	7
SZC vs PLA - badanie ZS-003^^			
SZC 5 g	64	-0,10 [-]	0,15, p<0,05
PLA	68	-0,25 [-]	
SZC 10 g	63	-0,10 [-]	-0,5, p<0,05
PLA	61	-0,60 [-]	
PAT vs PLA - badanie OPAL-HK			
PAT	55	0,00 [0,3; 0,3]	0,72 [0,46; 0,99], p<0,001
PLA	52	0,72 [0,22; 1,22]	
PAT vs PLA - badanie DIAMOND (populacja ogólna)			
PAT	439	0,03 [-0,01; 0,07]	0,10 [-0,13; -0,07], p<0,001
PLA	439	0,13 [0,09; 0,16]	
PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z hiperkaliemią)			
PAT	182	0,08 [0,02; 0,14]	0,12 [-0,17; -0,07], p<0,05
PLA	172	0,20 [0,14; 0,26]	
PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z eGFR<45ml/min/m²)			
PAT	bd	0,06 [-0,02; 0,14]	-0,19 [-0,26; -0,12], p<0,05
PLA	bd	0,25 [0,17; 0,33]	

*w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej; **we wszystkich badaniach poza badaniem OPAL-HK przedstawioną średnią zmianę poziomu potasu w surowicy; ^oszacowania własne na podstawie dostępnych danych; ^^wartości zmiany potasu w surowicy zostały odczytane z wykresu.

Różnice w wynikach mogą wynikać głównie z tych samych powodów, dla których nie przeprowadzono porównania pośredniego w niniejszej analizie. Na podstawie przedstawionych wyników, akceptując ograniczenia takiego porównania (m. in. heterogeniczność populacji, różne okresy obserwacji) **można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu terapii.**

W badaniach dla patiromeru (OPAL-HK i DIAMOND) częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, hipokaliemii, zaparć, biegunki i nudności była porównywalna w grupie PAT i w grupie PLA. W badaniach dla SZC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SZC i PLA w zakresie większości punktów końcowych wymienionych powyżej. W badaniu HARMONIZE odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących SZC w dawce 5 g w porównaniu z placebo (dla 10 g wyniki nieistotne statystycznie) oraz większą częstość występowania hipokaliemii w grupie SZC 10 g w porównaniu z PLA.

Wiarygodne porównanie profili bezpieczeństwa SZC i PAT na podstawie przedstawionych wyników jest niemożliwe. Wyniki takiego porównania byłyby obarczone dużym błędem ze względu na istotne różnice w charakterystykach obu populacji. Dodatkowo częstość

występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowych zarówno w badaniach dla SZC, jak i PAT, była stosunkowo niska, co powoduje duże rozbieżności w przedziałach ufności do oszacowanych parametrów, na co wskazują autorzy opracowania wtórnego Dong 2022.

Subpopulacja pacjentów poddawanych hemodializom

W subpopulacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca poddawanych hemodializom **przeprowadzenie pośredniego porównania skuteczności SZC i PAT na podstawie badań DIALIZE i PEARL-HD nie jest możliwe** (pomimo zbliżonych populacji i okresów obserwacji) ze względu na różnice w raportowanych punktach końcowych.

W badaniu DIALIZE wykazano, że odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0-5,0 mmol/l podczas ≥ 3 z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego **był istotnie statystycznie większy** u chorych w grupie SZC w porównaniu z PLA: 41 % vs 1,0% ($p < 0,0001$). Jednocześnie odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej był porównywalny w obu analizowanych grupach: 2% vs 5% ($p = ns$).

W badaniu PEARL-HD nie przedstawiono wpływu działania PAT na zmianę poziomu potasu. Dane dotyczące stosowania patiromeru u pacjentów dializowanych są ograniczone. Skuteczność patiromeru (w różnych dawkach i okresach obserwacji) w zakresie obniżenia poziomu potasu w surowicy wykazano w prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym, jednośrodkowym badaniu skrzyżowanym, przeprowadzonym u 27 pacjentów poddawanych hemodializie wskutek bezmoczności (Amdur 2020); otwartym badaniu fazy II u pacjentów poddawanych hemodializie (N=6) z K^+ w surowicy $\geq 5,5$ mmol/l (Bushinsky 2016) oraz retrospektywnym badaniu kohortowym u pacjentów przewlekle poddawanych hemodializom (Kovesdy 2019a).

W subpopulacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ (badania DIALIZE i PEARL-HD) wykazano, że zarówno **sodu cyrkonu cyklokrzemian, jak i patiromer, są skutecznymi terapiami**. Jednak na podstawie dostępnych dowodów naukowych, ze względu na różnice w raportowanych punktach końcowych, **nie jest możliwa ocena skuteczności SZC w porównaniu do PAT w analizowanej populacji chorych oraz wykazanie przewag jednej terapii na drugą**.

W zakresie bezpieczeństwa na podstawie badań DIALIZE i PEARL-HD wykazano, że obie terapie nie zwiększają częstości występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zaparć i biegunki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemii pomimo stosowania hemodializ.

W związku z powyższym założeniem o braku różnic w efektach leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru **wykonano analizę minimalizacji kosztów** (ang. *cost-minimization analysis, CMA*).

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu w żadnej grupie limitowej (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 1 pkt 15 ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw: „Do grupy limitowej kwalifikuje się:

- 1) lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania;
- 2) środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:
 - a) tych samych lub zbliżonych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane,
 - b) podobnej skuteczności (NUR 2023).

Zidentyfikowano grupę limitową 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach której finansowany jest patiromer w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny). Patiromer oraz sodu cyrkonu cyklokrzemian są substancjami, które zmniejszają stężenie potasu w surowicy poprzez wiązanie potasu w przewodzie pokarmowym i wydalanie go z kałem. **Analizowane interwencje mają zatem podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania.**

W związku z powyższym wnioskowane jest włączenie produktu Lokelma® do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

Tab. 5. Kalkulacja cen dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Lokelma®, 5 g, 30 sasz.	■	■	■	■	■	■	■

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; ***marża detaliczna; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji; ^od stycznia 2025 r. w związku ze zmianą marż detalicznych - cena przyjęta w analizach.

4 Zakres analizy - minimalne wymagania

Na podstawie odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* dowodów klinicznych nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemian z patiromerem. Na podstawie odnalezionych w *Analizie klinicznej* badań oraz przeprowadzonego porównania w postaci zestawienia wyników nie jest możliwe wykazanie przewag jednej technologii nad drugą (patrz rozdz. 2).

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ): „W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym, w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ; §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa refundacyjna).

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa).

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii

wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ 203) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Wnioskowane jest objęcie refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu i włączenie do istniejącej grupy limitowej 270.0 Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, ██████████

██████████ Chory będzie ponosić część kosztów leczenia.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich.

6 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

7 Strategia i technika analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) z patiromerem (PAT) w analizowanej populacji chorych zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki *Analizy klinicznej* wskazują na porównywalną skuteczność stosowania SZC w porównaniu z PAT.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office 365 z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA).

8 Metodyka

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skoroszyt kalkulacyjny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych (analizowanej i opcjonalnej) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (CMA) uwzględniono jedynie koszty różnicujące, tj. koszty nabycia leków.

8.1 Analizowane koszty

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków.

Uznano, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Spodziewany jest niewielki porównywalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach niemedyceńskich i pośrednich będą pomijalnie małe.

Szczegółowy opis danych kosztowych wraz ze źródłami, kosztami jednostkowymi i obliczeniami znajduje się w pliku Excel dołączonym do raportu.

W celu oszacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu - dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 3),
- koszt patiromeru - Obwieszczenia MZ.

Wszystkie koszty oszacowano na podstawie cen uwzględniających marżę hurtowe i detaliczne (obowiązuje od stycznia 2025 r.) zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej, która weszła w życie 1 listopada 2023 r. (NUR 2023).

W obliczeniach przyjęto, że przeciętny rok trwa 365,25 dni (30,44 dni w miesiącu).

8.1.1 Dawkowanie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lokelma (Lokelma ChPL) dawkowanie podzielone jest na fazę korygującą i podtrzymującą. W fazie korygującej zalecana dawka początkowa sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 10 g, podawana trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej ma na celu osiągnięcie normokaliemii. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). Zwykle normokaliemia jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny.

W fazie podtrzymującej po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania

prawidłowego stężenia potasu w surowicy. W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę.

W przypadku patiromeru, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Veltassa (Veltassa ChPL) zalecana dawka początkowa to 8,4 g, a dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć o 8,4 g do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę w celu uzyskania pożądanego zakresu docelowego (normokaliemii).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemian

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Dodatkowe
warianty dawkowania uwzględniono w analizie wrażliwości.

Dawkowanie patiromeru

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Podsumowanie

Podsumowując, w analizie podstawowej przyjęto następujące założenia:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W niniejszej analizie założenie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie oparte jest na badaniach klinicznych, tj. ZS-003 i HARMONIZE (dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu) oraz OPAL-HK i DIAMOND (dla patiromeru), [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W analizie wrażliwości uwzględniono kilka dodatkowych wariantów dawkowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru na podstawie opisanych powyżej danych:

[REDACTED]

8.1.2 Koszty zakupu leków

Sodu cyrkonu cyklokrzemian

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) sodu cyrkonu cyklokrzemianu w postaci preparatu Lokelma® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej; 5 g, 30 sasz.) wynosi [REDACTED]. Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej obowiązującej od stycznia 2025 r. zgodnie z zapisami w nowelizacji ustawie refundacyjnej) będzie wynosić [REDACTED].

[REDACTED]

Koszt zakupu sodu cyrkonu cyklokrzemianu oszacowano na [REDACTED].

Patiromer

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT, marży hurtowej oraz marży detalicznej zgodnie z zapisami w nowelizacji ustawie refundacyjnej) patiromeru (Veltassa®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 mg, 30 szt.) wynosi 958,91 PLN/opak. W związku ze zmianą marż detalicznych od stycznia 2025 r. zgodnie z Ustawą refundacyjną (NUR 2023), cena detaliczna przyjęta w analizie wyniosła 959,01 PLN. Przy odpłatności ryczałtowej dla pacjenta (3,20 PLN/opak.) koszt dla NFZ wyniesie 955,81 PLN/opak.

Koszt zakupu patiromeru oszacowano na 3,79 PLN/g z perspektywy NFZ i 3,81 PLN/g z perspektywy wspólnej.

Tab. 8. Koszty leków.

Substancja czynna	Koszt, PLN/g		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
SZC	■	■	dane Wnioskodawcy
PAT	3,79	3,81	Obwieszczenie MZ*

*z uwzględnieniem marż detalicznych od stycznia 2025 r.

8.2 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2023).

Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

8.3 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości uzyskanych wyników w odniesieniu do niepewności danych wejściowych.

W analizie wrażliwości uwzględniono alternatywne dawkowanie zarówno sodu cyrkonu cyklokrzemianu, jak i patiromeru.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 9.1.2 i 9.2.2.

Tab. 9 Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
1	Dawkowanie PAT	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1
2	Dawkowanie SZC (faza podtrzymująca)	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1
3	Dawkowanie SZC (faza podtrzymująca)	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1
4	Dawkowanie SZC (faza korygująca)	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1
5	Dawkowanie PAT	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1
6	Dawkowanie PAT	[REDACTED]	[REDACTED]	8.1.1

8.4 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2023) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, czyli UCZ SZC, przy której koszt stosowania SZC nie jest wyższy niż koszt PAT.

Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na wnioskowane finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej, w której podstawę limitu stanowi inna substancja czynna, ██████████

Wyniki analizy progowej przedstawiono w rozdz.9.1.3.

8.5 Wyniki zdrowotne

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (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), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2023):

- oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;

- kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

W ramach niniejszej analizy sodu cyrkonu cyklokrzemian porównywano tylko z jednym komparatorem (patiromer), stąd wartość współczynnika, o którym mowa w pkt 2, nie ma wpływu na analizę. Powyższe oszacowania przedstawiono jedynie ze względów formalnych.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (AOTMiT 2016). W analizie uwzględniono uśrednioną wartość użyteczności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 oraz u pacjentów dializowanych, na podstawie badania Van Haalen 2020 (Tab. 10).

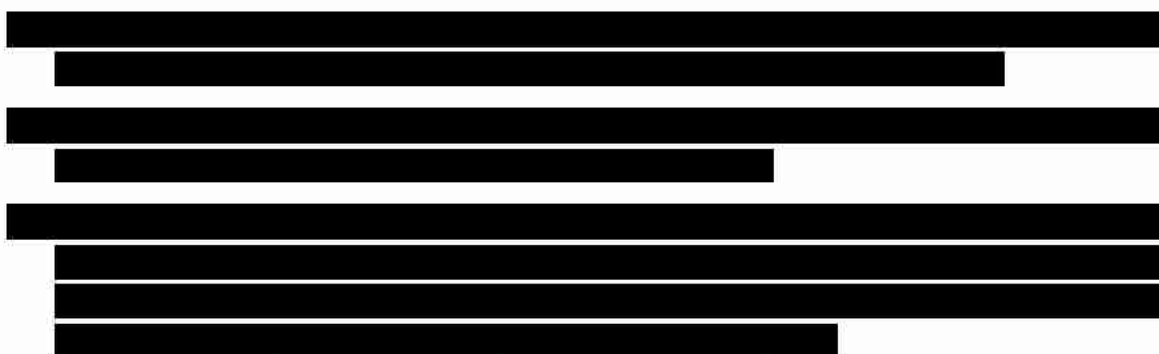
Tab. 10. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.

Użyteczność	Źródło
0,75	Van Haalen 2020 (PChN 3b-5 + dializa; średnia)
0,82	Van Haalen 2020 (PChN 3b)
0,76	Van Haalen 2020 (PChN 4)
0,72	Van Haalen 2020 (PChN 5)
0,70	Van Haalen 2020 (dializa)

8.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- na podstawie wniosków z przeprowadzonej *Analizy klinicznej* przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy sodu cyrkonu cyklokrzemianem oraz patiromerem;
- analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta;
- przyjęto roczny horyzont czasowy analizy;
- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych;



- koszt patiromeru przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) przy czym uwzględniono marżę detaliczną obowiązującą od stycznia 2025 r. zgodnie z Ustawą refundacyjną (NUR 2023).

Zestawienie wartości na podstawie których dokonano oszacowań i kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.

Parametr	Wartość	Źródło danych/Komentarz
Horyzont czasowy	12 miesięcy (rok)	założenie (patrz rozdz. 6)
Liczba dni w roku/liczba dni w miesiącu	365,25/30,44	założenie (patrz rozdz. 8.1)
Lokelma® (5 g, 30 sasz.) - koszt opakowania (cen detaliczna)	██████████	dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 3, 8.1.2)
Lokelma® - koszt 1g	Perspektywa NFZ: ██████████ Perspektywa wspólna: ██████████	dane Wnioskodawcy (patrz rozdz. 3, 8.1.2)
Patiromer - koszt 1 g	Perspektywa NFZ: 3,79 PLN Perspektywa wspólna: 3,81 PLN	Obwieszczenie MZ* (patrz rozdz. 8.1.2)
Wyniki zdrowotne	0,75	Van Haalen 2020 (PChN 3b-5 + dializa; średnia)

*z uwzględnieniem marż detalicznych do stycznia 2025 r.

8.7 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności/kosztów-konsekwencji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z patiromerem w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z patiromerem w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 czerwca 2024 r. włączono 1 opublikowane badanie spełniające spełniających kryteria włączenia do przeglądu (Elsisi 2024; patrz rozdz.12.1).

Elsisi 2024

Celem analizy **Elsisi 2024** była ocena opłacalności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (10 g lub 5 g) w porównaniu z patiromerem jako leków korygujących i utrzymujących stężenie potasu w surowicy, stosowanych w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a-5 i niewydolnością serca stosujących RAASi z perspektywy płatnika w Kuwejcie w dożywotnim horyzoncie czasowym. W tym celu wykorzystano model Markova opracowany w programie Microsoft Excel.

Dane wyjściowe dotyczące populacji pacjentów przyjęto na podstawie badania ZS-005. Wyniki kliniczne dla SZC i patiromeru były modelowane na poziomie pacjentów na podstawie odpowiednio badania HARMONIZE i OPAL-HK. Dane dotyczące użyteczności zebrano z różnych badań. Uwzględniono bezpośrednie koszty leczenia na podstawie lokalnych danych ze szpitali w Kuwejcie. Aby ocenić niepewność, przeprowadzono analizy wrażliwości w modelu.

W różnych scenariuszach obejmujących pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, w których analizowano pojedyncze lub wielokrotne podanie leków, sodu cyrkonu cyklokrzemian stanowił tańszą opcję leczenia w porównaniu do patiromeru (różnica kosztów w zakresie od - 1235 KWD² do -60 KWD), z wyjątkiem jednorazowego podania leków wśród kohorty HF, dla której oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł 331 KWD/QALY. Różnica QALY wahała się od 0,007 do 0,202.

Wyniki analizy wskazują, że u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek **SZC jest terapią tańszą w porównaniu do patiromeru,** [REDACTED]

² KWD - dinar kuwejcki (1 KWD=ok. 13 PLN).

9 Wyniki

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w porównaniu do patiomeru (PAT).

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.3).

Wyniki analiz przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ; rozdz. 9.1) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (rozdz. 9.2).

9.1 Perspektywa NFZ

W poniższych podrozdziałach wyniki analiz z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

9.1.1 Analiza podstawowa

Z perspektywy NFZ roczny koszt terapii sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych oszacowano na [REDACTED]. W porównaniu do terapii patiomerem oszacowany koszt jest [REDACTED] (Tab. 12).

Tab. 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) - różnica kosztów leczenia SZC i PAT. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	PAT	SZC vs PAT
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

Stosowanie SZC związane jest [REDACTED] niż stosowanie PAT w przypadku wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości ([REDACTED]).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla scenariuszy analizy wrażliwości w postaci różnicy kosztów łącznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 13. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów. Perspektywa NFZ.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Zmiana vs BC, %
BC	[REDACTED]	0
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant analizy	SZC	PAT
Koszty łączne, PLN	████████	████████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	████████

9.2 Perspektywa wspólna

W poniższych podrozdziałach wyniki analiz z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

9.2.1 Analiza podstawowa

Z perspektywy wspólnej roczny koszt terapii sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych oszacowano na ██████████. W porównaniu do terapii patiromerem oszacowany koszt jest ██████████ (Tab. 15).

Tab. 15. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) - różnica kosztów leczenia SZC i PAT. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	PAT	SZC vs PAT
Koszty łączne, PLN	████████	████████	████████

9.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne parametry, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 8.3.

Stosowanie SZC związane jest z ██████████ niż stosowanie PAT w przypadku wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości (██████████).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla scenariuszy analizy wrażliwości w postaci różnicy kosztów łącznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów. Perspektywa wspólna.

Wariant analizy	Różnica kosztów, PLN	Zmiana vs BC, %
BC	████████	█
SA 1	████████	██████
SA 2	████████	██████
SA 3	████████	██████
SA 4	████████	██████
SA 5	████████	██████
SA 6	████████	██████

9.2.3 Analiza progowa

Wyniki analizy progowej (dla analizy podstawowej i scenariusze analizy wrażliwości) w postaci ceny zbytu netto za opakowanie technologii wnioskowanej, tj. preparatu Lokelma®, przy których różnica pomiędzy kosztem łącznym stosowania analizowanej interwencji (SZC) i przyjętego komparatora (PAT) jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

W przypadku analizy podstawowej, aby różnica pomiędzy kosztami stosowania SZC, a PAT wyniosła zero, należałoby cenę zbytu netto [REDACTED]

Tab. 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości). Perspektywa wspólna

Wariant analizy	Cena progowa, PLN	Zmiana, %
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]

9.2.4 Analiza kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy kosztów i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. Perspektywa wspólna.

Wariant analizy	SZC	PAT
Analiza podstawowa		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	[REDACTED]	-
SA 1		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	[REDACTED]	-
SA 2		
Koszty łączne, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	[REDACTED]
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	[REDACTED]	-

Wariant analizy	SZC	PAT
SA 3		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	██████
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	██████	-
SA 4		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	██████
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	██████	-
SA 5		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	██████
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	██████	-
SA 6		
Koszty łączne, PLN	██████	██████
Wyniki zdrowotne, użyteczność	-	0,75
Współczynnik wyników do kosztów	-	██████
Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	██████	-

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi).

Hiperkaliemia, definiowana jako poziom potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l, to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć konsekwencje zagrażające życiu (Franek 2023, Palmer 2021). Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (Szczeklik 2023). W związku z tym **pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stosujący inhibitory RAAS stanowią grupę chorych szczególnie narażonych na hiperkaliemię.**

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest tożsama** ze wskazaniem refundacyjnym dla patiromeru (produkt leczniczy Veltassa, Obwieszczenie MZ) i tym samym **węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL). Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; AWA Veltassa 2023), zdaniem których **hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN.**

Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru **wykonano analizę minimalizacji kosztów.** Dowody naukowe dla SZC i patiromeru różnią się w sposób istotny populacjami włączonymi do badań, okresami obserwacji, czy raportowanymi punktami końcowymi.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i świadczeniobiorcy.

Pomimo wysokiej skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu już w pierwszych dniach, istotna jest kontynuacja leczenia. W badaniu klinicznym ZS-002 wykazano, że efekt leczenia SZC, w postaci zmniejszenia stężenia potasu w surowicy utrzymywał się przez 3,5 dnia od podania ostatniej dawki SZC w 2. dniu leczenia, co potwierdza potrzebę kontynuowania leczenia. W związku z powyższym, w niniejszej analizie przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. Wydłużenie horyzontu czasowego analizy nie wpływa na wnioskowanie i tym samym nie podnosi jakości analizy. Przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego nie stanowi więc ograniczenia. Przyjęty w niniejszej analizie horyzont czasowy (12 mies.) nie przekracza roku, z tego względu nie dyskutowano efektów, ani kosztów.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków. Uznano, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Spodziewany jest niewielki porównywalny wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach niemedycznych i pośrednich będą pomijalnie małe.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lokelma® (Lokelma ChPL) dawkowanie podzielone jest na fazę korygującą i podtrzymującą. W fazie korygującej zalecana dawka początkowa sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 10 g, podawana trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej ma na celu osiągnięcie normokaliemii. Normokaliemia zwykle jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego.

W przypadku patiromeru, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Veltassa® (Veltassa ChPL) zalecana dawka początkowa to 8,4 g, a dawkę można zwiększyć lub zmniejszyć o 8,4 g do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę w celu uzyskania pożądanego zakresu docelowego (normokaliemii).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu obejmują włączenie produktu Lokelma® (5 g, 30 sasz.) do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach której finansowany jest patiromer w populacji tożsamej z wnioskowaną. **Analizowane interwencje mają podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania** - zmniejszają stężenie potasu w surowicy poprzez wiązanie potasu w przewodzie pokarmowym i wydalanie go z kałem. W związku z tym, spełnione są kryteria kwalifikacji do tej samej grupy limitowej.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszt patiromeru przyjęto na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), przy czym w analizie uwzględniono marżę detaliczną obowiązującą od stycznia 2025 r. zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej (DNUR 2023).

W celu oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania dla technologii opcjonalnej, przyjęto efekt zdrowotny równy 0,75, tj. średnią wartość użyteczności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 oraz u pacjentów dializowanych, na podstawie badania Van Haalen 2020. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami (Rozporządzenie MZ 2023) należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W ramach niniejszej analizy sodu cyrkonu cyklokrzemian porównywano tylko jednym komparatorem, tj. patiromerem, w związku z tym wartość współczynnika nie ma wpływu na analizę.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że **stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu związane jest z [REDAKTOWANO] kosztami zakupu leków niż stosowanie patiromeru** zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

W ramach przeglądu systemicznego analiz ekonomicznych zidentyfikowano badanie Elsi 2024, w którym ocena opłacalności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (10 g lub 5 g) w porównaniu z patiromerem w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a-5 i niewydolnością serca stosujących RAASi wykazała, że SZC jest terapią tańszą w porównaniu do patiromeru, [REDAKTOWANO].

W analizie wrażliwości mającej na celu uwzględnienie niepewności oszacowań parametrów, uwzględniono zmianę następujących danych wejściowych: dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i dawkowanie patiromeru. Dawkowanie substancji czynnych ma duży wpływ na wyniki analizy. Dawka dostosowywana jest w trakcie leczenia w zależności od monitorowanego poziomu potasu w surowicy, a więc różni się w zależności od przyjętego źródła czy badania. Przeprowadzona analiza wrażliwości dla większości scenariuszy nie zmienia wniosków analizy podstawowej, tj. [REDAKTOWANO].

W wyniku wprowadzenia finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji zgodnej ze wskazanym refundacyjnym spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do alternatywnej, skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej o szybkim efekcie działania.

11 Wyniki i wnioski końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) z patiromerem (PAT) u chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących inhibitory RAAS, dla wariantu:

- z perspektywy NFZ:
 - w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SZC wiązałoby się ze [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii PAT;
 - we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie SZC związane jest z [REDACTED] niż stosowanie PAT: wyniki analizy mieściły się w zakresie od [REDACTED]
- z perspektywy wspólnej:
 - w przypadku analizy podstawowej wprowadzenie terapii SZC wiązałoby się ze [REDACTED] w porównaniu do kosztu terapii PAT;
 - we wszystkich rozpatrywanych scenariuszach analizy wrażliwości stosowanie SZC związane jest z [REDACTED] niż stosowanie PAT: wyniki analizy mieściły się w zakresie od [REDACTED]

Podsumowując, **stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu związane jest [REDACTED] kosztami niż stosowanie patiromeru** w przypadku analizy podstawowej oraz większości scenariuszy analizy wrażliwości, zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), jak i perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. [REDACTED] **stosowania preparatu Lokelma® w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAASi.**

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®), zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021 oraz wytyczne NICE 2021 na podstawie rekomendacji refundacyjnych) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu. Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne (KDIGO 2024), dzięki czemu mogą być stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023). Istotną kwestią stosowania nowych leków doustnych jest **ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA, tj. brak konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).**

Wprowadzenie finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji tożsamej do populacji, w której aktualnie refundowany jest patiromer, da lekarzowi możliwość wyboru terapii dostosowanej do stanu klinicznego chorego (m. in. innych leków) lub odpowiadającej preferencjom pacjenta, [REDACTED]

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest pozbawionym smaku, niewchłanianym, niepolimerowym związkiem o **wysokiej selektywności**, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe (dla porównania patiromer wiąże również magnez i fosforany - poprzez uwalniany wapń, a terapie starej generacji wapń i magnez). Sodu cyrkonu cyklokrzemian wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ niż polistyrenosulfonian sodu (Stavros 2014). Istotny jest również **szybki czas działania** sodu cyrkonu cyklokrzemianu - redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny (w porównaniu do 4-7 godzin w przypadku patiromeru), a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h. [REDACTED]

W przeciwieństwie do patiromeru, którego podanie należy oddzielić od innych produktów leczniczych o 3 godziny, produkt leczniczy Lokelma ma **ograniczony wpływ na działanie lub wiązanie się z innymi produktami leczniczymi**, w związku z czym może być przyjmowany bez przerwy w dawkowaniu z lekami doustnymi, które nie wykazują biodostępności zależnej od pH i można go przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka produkt leczniczy Lokelma należy podawać z 2 godzinnymi odstępem; Lokelma ChPL).

12 Aneks

12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano analiz ekonomicznych opłacalności leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiomeru.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 24 czerwca 2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 8.7.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 24 czerwca 2024 r. zidentyfikowano 1 publikację, której pełny teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 1.

Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.06.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	271 208
#2	Cost allocation [mh]	2 019
#3	Cost-benefit analysis [mh]	94 954
#4	Cost control [mh]	34 300
#5	Cost savings [mh]	12 839
#6	Cost of illness [mh]	34 639
#7	Cost sharing [mh]	4 858
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	271 208
#9	sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]	119
#10	sodium zirconium cyclosilicate [tw]	233
#11	Lokelma [tw]	13
#12	#9 OR #10 OR #11	234
#13	hyperkalemia [MeSH Terms]	6 767
#14	hyperkalemia [tw]	11 151
#15	hyperpotassemia [tw]	155
#16	#13 OR #14 OR #15	11 213
#19	#8 AND #12 AND #16	5

Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 24.06.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	96 952
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	191 850
#3	'Cost of illness'/exp	21 587
#4	'Cost control'/exp	78 429
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 133
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	356 662
#7	'sodium zirconium cyclosilicate'/exp	557
#8	'sodium zirconium cyclosilicate'	591
#9	'Lokelma'	59
#10	#7 OR #8 OR #9	595
#11	'hyperkalemia'/exp	29 408
#12	'hyperkalemia'	31 695
#13	'hyperpotassemia'	220
#14	#11 OR #12 OR #13	31 779
#17	#6 AND #10 AND #14	17

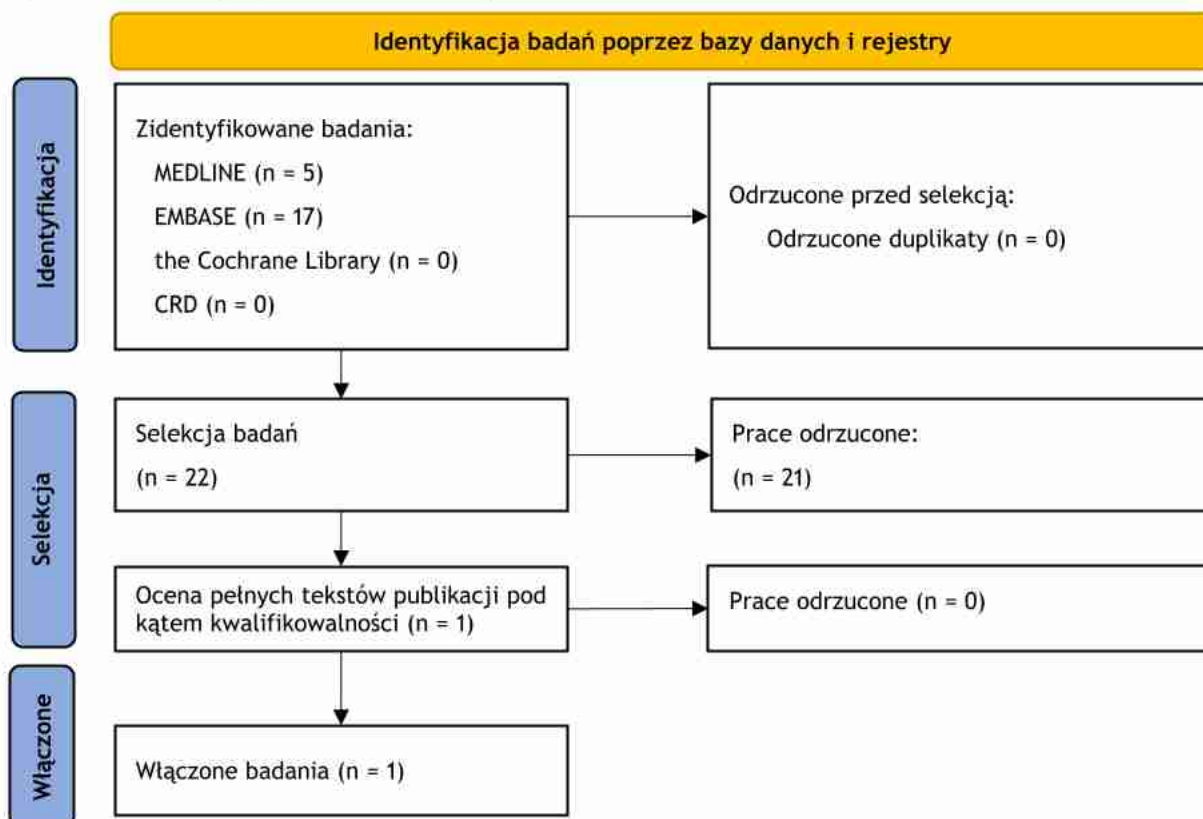
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 24.06.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 530
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 443
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	816
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	616
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 187
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	66
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16 530
#8	sodium zirconium cyclosilicate	139
#9	Lokelma	24
#10	#8 OR #9	139
#11	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	357
#12	hyperkalemia	1 935
#13	hyperpotassemia	4
#14	#11 OR #12 OR #13	1 937
#15	#7 AND #10 AND #14	0

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 24.06.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	sodium zirconium cyclosilicate	1
#2	cost*	24 376
#3	#1 AND #2	0

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (diagram PRISMA 2020).



Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Elsisi 2024	Elsisi GH, Mahmoud MMI, Al-Humood K, Al-Yousef A, Cost-effectiveness analysis of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia among patients with chronic kidney disease or heart failure in Kuwait. <i>Journal of Medical Economics</i> , 2024, 27, 1, 253-265.

12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych

w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.” (AOTMiT 2016).

Założono, że hiperkaliemia jako stan przejściowy, nie powoduje obniżenia jakości życia pacjentów. W związku z tym poszukiwano badań, w których przedstawiono wartości użyteczności w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla patiromeru (AE Veltassa 2023), w której opublikowano przegląd systematyczny wartości użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z krajów europejskich. Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 05 września 2023 r. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań spełniających kryteria włączenia (Krishnan 2020, Cooper 2020, Elshahat 2020, Van Haalen 2020, Jesky 2016, Eriksson 2016, Neri 2012, Wyld 2012).

Dodatkowo zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone analizie ekonomicznej dla patiromeru w bazie PubMed (z datą odcięcia 24.06.2024 r.) - strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 26.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 2.

Do przeglądu, poza badaniami zidentyfikowanymi w przeglądzie przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej dla patiromeru, włączono dodatkowo 5 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (Fotheringham 2024, Okubo 2024, Phillips 2024, Takahashi 2024, Hernandez Alava 2023).

W poniższej tabeli podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 25. Wartości użyteczności w badaniach włączonych do przeglądu.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Fotheringham 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 218 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	Hemodializa: 0,71

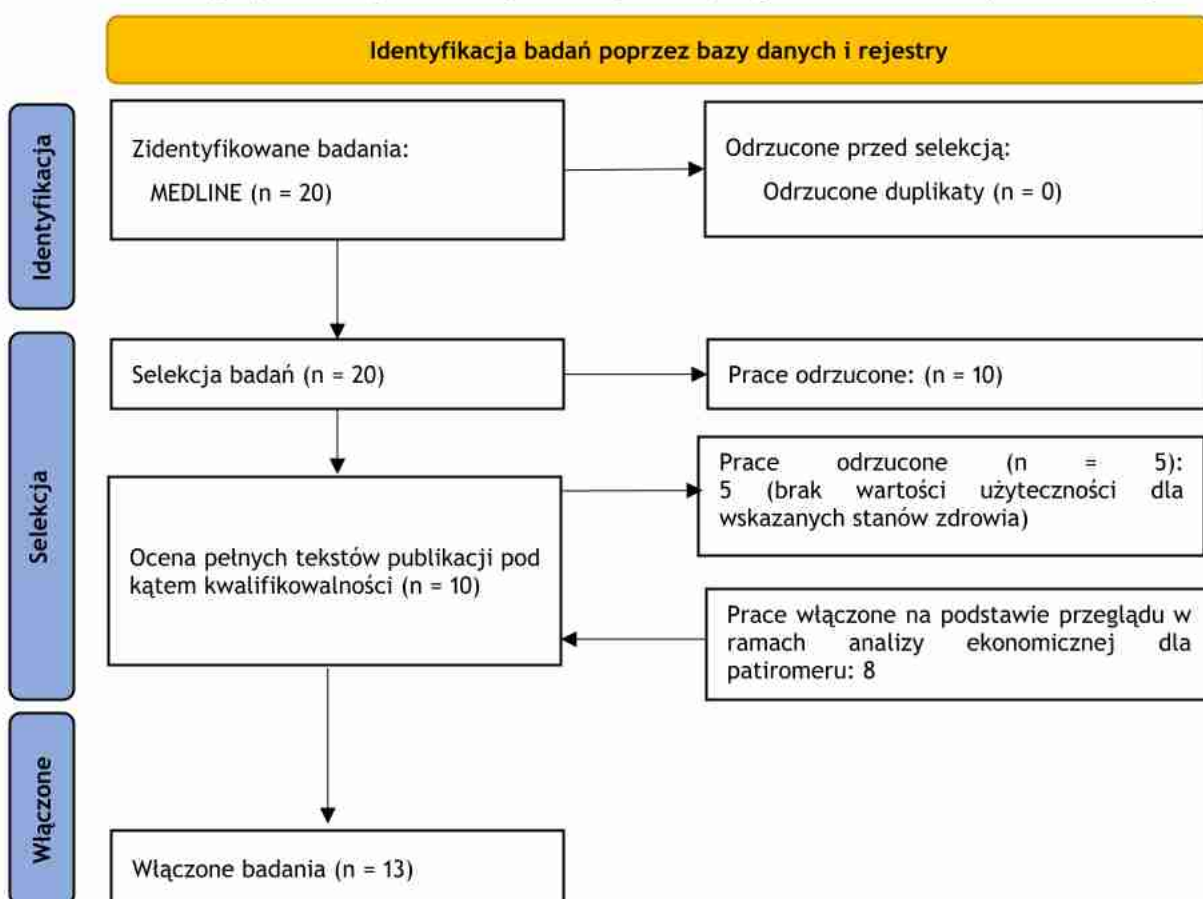
Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Okubo 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 1 437 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	PChN: 0,893
Phillips 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 2 958 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	PChN 4-5: 0,79
Takahashi 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 596 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	Hemodializa: 0,74
Hernandez Alava 2023	Jakość życia oceniano łącznie u 66 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Hemodializa: 0,669
Krishnan 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 1 696 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3-5: 0,81 Dializa: 0,76 Przeszczep: 0,84
Cooper 2020	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 2: 0,85 PChN 3a: 0,80 PChN 3b: 0,80 PChN 4: 0,74 PChN 5: 0,73 Hemodializa: 0,44 Dializa otrzewnowa: 0,53 Przeszczep: 0,71
Elshahat 2020	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 1-3: 0,86 PChN 4-5: 0,79 Dializa: 0,68 Przeszczep: 0,82
Van Haalen 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 5 276 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3a: 0,87 PChN 3b: 0,82 PChN 4: 0,76 PChN 5: 0,72 Dializa: 0,70
Jesky 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 733 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Dane uwzględnione w badaniu Cooper 2020.
Eriksson 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 313 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 3: 0,85 PChN 4: 0,81 Dializa: 0,74
Neri 2012	Badanie dotyczy pacjentów po przeszczepie nerki. Jakość życia oceniano łącznie u 281 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 1-2: 0,75 PChN 3: 0,75 PChN 4: 0,68 PChN 5: 0,53
Wyld 2012	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	Przeszczep: 0,82 PChN 3-5: 0,79 Hemodializa: 0,69 Dializa otrzewnowa: 0,72 Konserwatywne leczenie: 0,62

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

Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.06.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Kidney Failure, Chronic[MeSH Terms]	102 712
#2	Chronic kidney failure [tw]	1 793
#3	Chronic kidney disease [tw]	82 705
#4	CKD [tw]	47 996
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	178 445
#6	Euroqol [tw]	8 926
#7	EQ-5D [tw]	13 797
#8	#6 OR #7	17 741
#9	#5 AND #8	160
#10	("2023/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND #9	20

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (diagram PRISMA 2020) - aktualizacja.



Tab. 27. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Publikacje włączone do przeglądu w ramach analizy ekonomicznej dla paciromeru		
1	Krishnan 2020	Krishnan A, et al. Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD. <i>Kidney Int Rep.</i> 2020 Oct 3;5(12):2264-2274
2	Cooper 2020	Cooper JT, et al. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020 Sep 21;18(1):310
3	Elshahat 2020	Elshahat S, et al. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. <i>PLoS One.</i> 2020 Mar 24;15(3):e0230512
4	Van Haalen 2020	van Haalen H, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. <i>BMC Nephrol.</i> 2020 Mar 7;21(1):88
5	Jesky 2016	Jesky MD, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. <i>PLoS One.</i> 2016 Nov 10;11(11):e0165675
6	Eriksson 2016	Eriksson D, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. <i>BMC Nephrol.</i> 2016 Jul 26;17(1):97
7	Neri 2012	Neri L, et al. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Nov 23;10:139
8	Wyld 2012	Wyld M, et al. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. <i>PLoS Med.</i> 2012;9(9):e1001307.
Aktualizacja przeglądu		
1	Fotheringham 2024	Fotheringham J, Impact of Difelikefalin on the Health-Related Quality of Life of Haemodialysis Patients with Moderate-To-Severe Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Single-Arm Intervention Trial. <i>Patient.</i> 2024 Mar;17(2):203-213.
2	Hernandez Alava 2023	Hernandez Alava M, et al., Relationship Between Standardized Measures of Chronic Kidney Disease-associated Pruritus Intensity and Health-related Quality of Life Measured with the EQ-5D Questionnaire: A Mapping Study. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2023 Sep 20;103:adv11604
3	Okubo 2024	Okubo R, Health-related Quality of Life in 10 years Long-term Survivors of Chronic Kidney Disease: A From-J Study. <i>J Ren Nutr.</i> 2024 Mar;34(2):161-169.
4	Phillips 2024	Phillips T, Potentially modifiable factors associated with health-related quality of life among people with chronic kidney disease: baseline findings from the National Unified Renal Translational Research Enterprise CKD (NURTuRE-CKD) cohort. <i>Clin Kidney J.</i> 2024 Jan 19;17(2):sfae010.
5	Takahashi 2024	Takahashi R, Factors associated with improved health-related quality of life due to improvements in physical function and dialysis-related symptoms following intradialytic exercise in outpatients undergoing haemodialysis. <i>Qual Life Res.</i> 2024 Apr;33(4):1133-1142.

Tab. 28. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Khaled A, Pain and quality of life of patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis in Aseer region, Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2024 Feb;17(2):308-314.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia.
2	King SJ, et al. A prospective, observational study of frailty, quality of life and dialysis in older people with advanced chronic kidney disease. BMC Geriatr. 2023 Oct 16;23(1):664.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia.
3	Moghadam ZT, et al. Economic evaluation of dialysis and comprehensive conservative care for chronic kidney disease using the ICECAP-O and EQ-5D-5L; a comparison of evaluation instruments. Cost Eff Resour Alloc. 2023 Nov 3;21(1):81.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia.
4	Siriyotha S, Factors associated with health-related quality of life in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Thai PCI registry. Front Cardiovasc Med. 2023 Nov 8;10:1260993.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia.
5	So S, et al. Factors associated with quality of life in patients with kidney failure managed conservatively and with dialysis: a cross-sectional study. BMC Nephrol. 2023 Oct 27;24(1):322.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia.

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 29. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	9.1.1, 9.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	9.1.2, 9.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	8.7, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	9.1.1, 9.2.1, 9.1.4, 9.2.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	9.1.1, 9.2.1	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	9.1.4, 9.2.4	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	nie dotyczy	analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	8.1, 8.6	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	dołączony	tak
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	9.1.1, 9.2.1, 9.1.2, 9.2.2	tak
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	9.1.3, 9.2.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	9	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	9.1.4, 9.2.4	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	9.1.4, 9.2.4	tak
	kalkulację cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt powyżej, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt powyżej?	9.1.4, 9.2.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	6, 8.2, 9	tak
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	12.2	wykorzystano przegląd użyteczności w AE Veltassa i zaktualizowano
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	8.3	określono wartości alternatywne niepewnych parametrów
	uzasadnienie zakresów zmienności,	8.3	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	9.1.2, 9.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	5, 9.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	5, 9.2	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	6	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	tak
13	Ogólne adnotacje		

Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
Czy ekonomiczna zawiera:		
dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (diagram PRISMA 2020).....	49
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (diagram PRISMA 2020) - aktualizacja.	52

Spis tabel

.....	7
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.	12
Tab. 3. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA.	14
.....	19
Tab. 5. Kalkulacja cen dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.....	20
.....	27
.....	27
Tab. 8. Koszty leków.....	30
Tab. 9 Scenariusze analizy wrażliwości.....	31
Tab. 10. Wyniki zdrowotne przyjęte w analizie ilorazu kosztów i efektów.....	33
Tab. 11. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.	34
Tab. 12. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) - różnica kosztów leczenia SZC i PAT. Perspektywa NFZ.	36
Tab. 13. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów. Perspektywa NFZ.	36
Tab. 14. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. Perspektywa NFZ.....	37
Tab. 15. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa) - różnica kosztów leczenia SZC i PAT. Perspektywa wspólna.	38
Tab. 16. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (scenariusze analizy wrażliwości): różnica kosztów. Perspektywa wspólna.	38
Tab. 17. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analiza podstawowa i scenariusze analizy wrażliwości). Perspektywa wspólna.....	39
Tab. 18. Wyniki analizy kosztu i wyników zdrowotnych. Perspektywa wspólna.....	39
.....	43
Tab. 20. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 24.06.2024 r.....	47
Tab. 21. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 24.06.2024 r.....	48
Tab. 22. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 24.06.2024 r.	48
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 24.06.2024 r.	49

Tab. 24. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	49
Tab. 25. Wartości użyteczności w badaniach włączonych do przeglądu.	50
Tab. 26. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 24.06.2024 r.	52
Tab. 27. Spis badań włączonych do przeglądu.	53
Tab. 28. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja.	54
Tab. 29. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023).	54

Bibliografia

- AE Veltassa 2023** Veltassa® (patiomer) w leczeniu hiperkaliemii. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AW/90_AW_OT.423.0.18.2023_Veltassa_AE_REOPTR.pdf [dostęp: 25.06.2024 r.]
- AHA/ACC/HFSA 2022** Heidenreich PA et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):e263-e421.
- AMBER** Agarwal R, et al. Patiomer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):172-180.
- Amdur 2020** Amdur RL, et al. The potassium regulator patiomer affects serum and stool electrolytes in patients receiving hemodialysis. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1331-1340.
- AMETHYST-DN** 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. *JAMA.* 2015 Jul 14;314(2):151-61.
- Analiza kliniczna** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWA Veltassa 2023** AOTMiT. AWA Veltassa 2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Veltassa (patiomer wapniowy) we wskazaniu: patiomer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 28.09.2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AWA/90_AWA_OT.423.0.18.2023_Veltassa_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 08.05.2024 r.]
- Burton 2022** Burton JO., et al., An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2022 Sep;24(9):1467-1477.
- Bushinsky 2016** Bushinsky DA, et al. Patiomer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *American journal of nephrology.* 2016;44(5):404-410.
- Clase 2020** Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, Grams ME, Hemmelgarn BR, Jardine MJ, Kovesdy CP, Kline GA, Lindner G, Obrador GT, Palmer BF, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayr WC, Pecoits-Filho R; Conference Participants; Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):42-61.
- 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. *Journal of the American Society of Nephrology* (2020) 31 (228). Date of Publication: 2020; 228.
- DIALIZE** Fishbane, S., et al. A phase 3B, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence

- of predialysis hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 30(9): 1723-1733.
- DIAMOND** Butler J, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4362-4373.
- Epstein 2015** Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *The American journal of managed care*. 2015;21(11 Suppl):S212-20.
- ESC 2021** McDonagh TA, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
 Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. *Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska* 1/2022.
- ESH 2023** Mancia G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
- Evans 2019** Evans M, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. *British Medical Council Nephrology* 2019;20:31.
- Fudim 2018** Fudim M, et al. Hyperkalemia in Heart Failure: Probably Not O"K". *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11)pii:e009429.
- Furuland 2018** Furuland H, McEwan P, Evans M, Linde C, Ayoubkhani D, Bakhai A, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):211.
- HARMONIZE** Kosiborod, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015, 312(21): 2223-2233.
- 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.
- KDIGO 2024** Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2024 <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp: 10.05.2024 r.]
- Kovesdy 2018** Kovesdy CP, Matsushita K, Sang Y, Brunskill NJ, Carrero JJ, Chodick G, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. *European heart journal*. 2018;39(17):1535-42.
- Kovesdy 2019a** Kovesdy C, Gosmanova E, Woods S, Fogli J, Rowan C, Hansen J, Sauer B. Patiromer and raas inhibitor utilization in U.S. Veterans with hyperkalemia. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* (2019) 25 3-A SUPPL. (S45). Date of Publication: 1 Mar 2019; S45.
- Kovesdy 2019b** Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, et al. Real-world evaluation of patiromer for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep*. 2019;4(2):301-309.
- Kovesdy 2021** Kovesdy CP, Gosmanova EO, Woods SD, Rowan CG, Hansen J, Sauer BC. Serum potassium changes in us veterans receiving patiromer with dialysis-dependent eskd and hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology* (2021) 32 (305). Date of Publication: 2021.

Lokelma ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.05.2024 r.]
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173 [dostęp: 18.05.2024 r.]
NNUH 2023	Norfolk and Norwich University Hospital. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. https://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/hyperkalaemia-in-adults-jcg0020-v5/ [dostęp: 17.05.2024 r.]
NUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dziennik Ustaw 2023 poz. 1938.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r [dostęp: 19.06.2024 r.]
OPAL-HK	Weir MR, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalaemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 15;372(3):211-21.
PEARL-HD	Middleton, J. P., et al. Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalaemia in ESRD Patients: the PEARL-HD Study. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN.</i> 2023, 34: 173. Patiromer efficacy to reduce episodic hyperkalaemia in end stage renal disease patients. NCT03781089. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089 .
PRISMA 2020	PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 10.07.2024 r.]
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp 08.07.2024 r.]
Rozporządzenie RM 14.09.2023 r.	Rozporządzenie w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. https://www.gov.pl/web/premier/min-stawka-godzinowa-2024 [dostęp: 16.05.2024 r.]
Rosano 2018	Rosano GMC, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. <i>European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies.</i> 2018 1;4(3):180-188

- Rossignol 2021** Rossignol P, David L, Chan C, Conrad A, Weir MR. Safety and Tolerability of the Potassium Binder Patiromer From a Global Pharmacovigilance Database Collected Over 4 Years Compared with Data from the Clinical Trial Program. *Drugs - Real World Outcomes* (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. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* (2018) 24:10 A (S44). Date of Publication: 1 Oct 2018; 10 A; S44.
- UKKA 2023** UK Kidney Association. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. Final version: October 2023. <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults-0> [dostęp: 17.05.2024 r.]
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Veltassa ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Veltassa (patiromer). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 08.05.2024 r.]
- ZS-003** Packham, D. K., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *New England journal of Medicine*. 2015, 372(3): 222-231.
- ZS-005** Spinowitz, B. S., et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: A 12-month phase 3 study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019, 14(6): 798-809.