

# Lokelma<sup>®</sup> (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Analiza kliniczna

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](http://www.astrazeneca.pl)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
Słowa kluczowe.....	13
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>16</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	16
2.1.1 Hiperkaliemia .....	16
2.1.2 Przewlekła choroba nerek .....	17
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	19
<b>3 Metody .....</b>	<b>20</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	20
3.1.1 Kryteria włączenia .....	20
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	21
3.2 Źródła danych.....	22
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	23
3.4 Selekcja informacji .....	25
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	25
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
3.7 Analiza statystyczna .....	26
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>27</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	27
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych .....	31
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	34
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	41
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	51
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	57
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	63
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	65
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	69
<b>5 OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>72</b>
5.1 SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - populacja ogólna.....	73
5.1.1 Zmiana poziomu potasu w surowicy.....	73
5.1.2 Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii .....	74

5.2	SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - subpopulacja pacjentów poddawanych hemodializom .....	75
<b>6</b>	<b>ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>77</b>
6.1	SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - populacja ogólna.....	77
6.2	SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - subpopulacja pacjentów poddawanych hemodializom .....	81
<b>7</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>83</b>
7.1	OPTIME I .....	85
7.2	Rastogi 2024.....	87
7.3	RECOGNIZE I .....	92
7.4	Zhuo 2022 .....	94
7.5	Ocena jakości badań .....	97
<b>8</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe .....</b>	<b>99</b>
8.1	SZC vs PLA i PAT vs PLA - badania PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER .....	103
8.1.1	Zmiana poziomu potasu w surowicy.....	103
8.1.2	Normokaliemia - odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem potasu .....	104
8.1.3	Bezpieczeństwo .....	104
8.2	SZC vs PAT - badania ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK (faza wstępna) .....	107
8.3	SZC vs PLA - badanie ZS-003 .....	109
8.3.1	Faza wstępna .....	110
8.3.2	Faza podtrzymująca .....	114
8.4	SZC vs PLA - badanie HARMONIZE .....	116
8.4.1	Jednoramienna faza wstępna (CP) .....	116
8.4.2	Randomizowana faza podtrzymująca (MP) .....	117
8.4.3	Jednoramienna faza rozszerzona (OLE) .....	122
8.5	SZC vs PLA - badanie ZS-002 .....	125
8.6	SZC - badanie ZS-005 .....	127
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>133</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 133	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	133
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	135
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	135
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>137</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>141</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....</b>	<b>150</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>155</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>157</b>
14.1	Strategia wyszukiwania badań dla patiromeru .....	157



14.2	Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER .....	159
14.3	Arkusz oceny badania wg Jadad.....	160
14.4	Arkusz oceny badania wg skali Cochrane .....	160
14.5	Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	163
14.6	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS).....	168
14.6.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	168
14.6.2	Wersja dla badań kohortowych .....	169
14.7	Spis badań włączonych .....	171
14.8	Spis badań wykluczonych.....	177
14.9	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	181
14.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	192
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>194</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>195</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>199</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> )
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
N <sub>i</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
N <sub>k</sub>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
NNH	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
p	poziom istotności statystycznej
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease, CKD</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
PAT	patiromer
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> )
RAASi	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i> )
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i> )
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 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 m<sup>2</sup> (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**.

## Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 22 maja 2024 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz na podstawie opracowań wtórnych.

### Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 3 opracowania wtórne. Włączone opracowania wtórne przedstawiały wyniki cząstkowe porównań sodu cyrkonu cyklokrzemianu z placebo oraz patiromeru z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Wyniki opracowań wtórnych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru w leczeniu hiperkaliemii. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na liczne ograniczenia wyniki porównań powinny być interpretowane z dużą ostrożnością (jak wskazują sami autorzy badań).

### Wyniki przeglądu systematycznego

Do dnia 22 maja 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących sodu cyrkonu cyklokrzemian z wybranym komparatorem, tj. patiromerem. Zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu 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 hemodializ (badanie DIALIZE), które włączono do części głównej analizy.

Do części głównej przeglądu zakwalifikowano również 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).

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.

### Populacja ogólna

W fazach podtrzymujących badań włączonych do części głównej analizy w odpowiednich grupach przerywających leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem lub patiromerem (placebo) obserwowano istotny wzrost poziomu potasu, podczas gdy w grupach kontynuujących leczenie SZC lub PAT poziom potasu pozostawał obniżony (w stosunku do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej):

- w badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła 0,3 mmol/l [95%CI: 0,1; 0,5] w grupie SZC 5 g i 0,1 mmol/l [95%CI: -0,1; 0,3] w grupie SZC 10 g w porównaniu do 0,6 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] w grupie placebo (SZC 5 g: MD=-0,30 mmol/l [95%CI: -0,55; -0,05], p=0,007; SZC 10 g: MD=-0,50 mmol/l [95%CI: -0,75; -0,25], p<0,001);
- w badaniu ZS-003 średnie zmiany poziomu potasu (odczytane z wykresu) wyniosły ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g w porównaniu do ok. 0,25 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,15 mmol/l, p<0,05) oraz ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g w porównaniu do ok. 0,60 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,50 mmol/l, p<0,05);
- w badaniu OPAL-HK mediana zmiany poziomu potasu w grupie placebo wyniosła 0,72 mmol/l [IQR: 0,22; 1,22], a w grupie patiromeru 0,00 mmol/l [IQR: 0,3; 0,3] - różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,72 [95%CI: 0,46; 0,99], p<0,001;
- w badaniu DIAMOND:
  - w populacji ogólnej: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,03 mmol/l [95%CI: -0,01; 0,07] w grupie PAT w porównaniu do 0,13 mmol/l [95%CI: 0,09; 0,16] w grupie placebo (MD=-0,10 mmol/l [95%CI: -0,13; -0,07], p<0,001);
  - subpopulacja chorych z hiperkaliemią: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,08 mmol/l [95%CI: 0,02; 0,14] w grupie PAT w porównaniu do 0,20 mmol/l [95%CI: 0,14; 0,26] w grupie placebo (MD=-0,12 mmol/l [95%CI: -0,17; -0,07], p<0,05);
  - subpopulacja chorych z eGFR <45ml/min/m<sup>2</sup>: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,06 mmol/l [95%CI: -0,02; 0,14] w grupie PAT w porównaniu do 0,25 mmol/l [95%CI: 0,17; 0,33] w grupie placebo (MD=-0,19 mmol/l [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,05).



Mediana czasu do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w badaniu HARMONIZE (>5,5 mol/l) była większa w grupie SZC 5 g (14 dni) i SZC 10 g (28 dni) w porównaniu do placebo (7 dni) (odpowiednio:  $p=0,02$  i  $p<0,01$ ). W badaniu DIAMOND ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,1 mmol/l) u pacjentów stosujących patiromer było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo bez względu na populację:

- populacja ogólna: HR=0,625 [95%CI: 0,449; 0,871],  $p<0,05$ ;
- subpopulacja chorych z hiperkaliemią: HR=0,547 [95%CI: 0,354; 0,845],  $p<0,05$ ;
- subpopulacja chorych z eGFR <45ml/min/m<sup>2</sup>: HR=0,577 [95%CI: 0,347; 0,961],  $p<0,05$ .

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach włączonych do analizy.

W badaniu HARMONIZE dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (53% vs 32%) i poważnych zdarzeń niepożądanych (11% vs 0%) w grupie pacjentów przyjmujących SZC w dawce 5 g w porównaniu z placebo (dla SZC 10 g brak istotnych statycznie różnic - odpowiednio 29% vs 32% i 4% vs 0%) oraz większą częstość występowania hipokaliemii (10% vs 0%) w grupie SZC 10 g w porównaniu z PLA. W badaniu ZS-003 (SZC 2,5g; 5 g i 10 g) częstość występowania zdarzeń niepożądanych (20% vs 20%; 22% vs 24% i 33% vs 25%) była porównywalna w obu analizowanych grupach. W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach dla SZC częstość występowania zaparć (HARMONIZE SZC 5 g i 10 g: 0% i 2% vs 7%), biegunki (ZS-003 SZC 2,5g i 5 g: 4% vs 4% i 3% vs 4%) oraz nudności (ZS-003 SZC 2,5g i 10 g: 4% vs 2% i 2% vs 0%) była porównywalna w obu analizowanych grupach.

W badaniach dla patiromeru (OPAL-HK i DIAMOND) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAT i PLA w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (47% vs 50% / 73% vs 74%), poważnych zdarzeń niepożądanych (0% vs 2%/12% vs 13%), hipokaliemii (-/15% vs 11%), zaparć (4% vs 0%/3% vs 1%), biegunki (4% vs 0%/4% vs 3%) i nudności (4% vs 0%/1% vs 1%).

#### 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  $\geq 3$  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 badaniem kohortowym u pacjentów przewlekłe poddawanych hemodializom (Kovesdy 2019).

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.**

#### Dodatkowe dowody naukowe - faza wstępna leczenia

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wykazano, że **sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 3x10g/d szybko i skutecznie obniża stężenie potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin.** W poszczególnych badaniach odnotowano redukcję poziomu potasu w surowicy na poziomie:

- 0,11 mmol/l po 1 godzinie od podania pierwszej dawki w stosunku do wartości wyjściowych (badanie ZS-002 i badanie ZS-003);
- 0,20 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2] po godzinie od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,40 mmol/l [95% CI: -0,5; -0,4] po 2 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,50 mmol/l [95% CI: -0,6; -0,] po 4 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,70 mmol/l [95% CI: -0,7; -0,6] po 24 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,92 mmol/l po 38 godzinach od podania pierwszej dawki w stosunku do wartości wyjściowych (badanie ZS-002);
- 1,10 mmol/l [95% CI: -1,1 do -1,0] po 48 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);

W badaniu ZS-003 po 48 godzinach obserwowano **istotne statystycznie różnice na korzyść SZC (we wszystkich dawkach) w porównaniu z placebo w zakresie zmiany stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych:**

- SZC 2,5 g: MD=-0,21 [95%CI: -0,31; -0,11],  $p < 0,0001$ ;
- SZC 5 g: MD=-0,29 [95%CI: -0,39; -0,19],  $p < 0,0001$ ;
- SZC 10 g: MD=-0,48 [95%CI: -0,59; -0,37],  $p < 0,0001$ .

W badaniu HARMONIZE w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR  $< 30$  ml/min), analogicznie jak w populacji całkowitej,



odnotowano istotną statystycznie redukcję poziomu potasu w surowicy po 24 godzinach SZC 3x10g/d (1,21 mmol/l,  $p < 0,05$ ) (HARMONIZE: Lerma 2015).

Ponadto, u 84% i u 98% pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania HARMONIZE poziom potasu w surowicy był w granicach normy odpowiednio po 24 godzinach i 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji poziomu potasu wyniosła 2,2 godziny (przedział międzykwartylowy: 1,0; 22,3). W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR  $< 30$  ml/min), 79% i 96% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Lerma 2015), natomiast w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). Wyniki w analizowanych subpopulacjach są spójne z wyniki w populacji ogólnej badania.

Wyniki porównania pośredniego stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru u pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią i PChN na podstawie badań ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK po korekcie różnic w charakterystykach populacji (MAIC) wskazują na



#### Dodatkowe dowody naukowe - wyniki długoterminowe

W badaniach ZS-005 i HARMONIZE-OLE wykazano wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w utrzymaniu normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) przez okres 12 miesięcy niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

W fazie rozszerzonej badania HARMONIZE (HARMONIZE-OLE) skorygowany odsetek pacjentów osiagających średni  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l w dniach 8-337 wyniósł 92,8% [95%CI: 84,7%; 96,8%] (niedostosowany 88,3% [95%CI: 81,2%; 93,5%]). Podczas wizyt studyjnych średnią wartość  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l udało się osiągnąć i utrzymać u 76,6-87,5% pacjentów. W dniach 8-337 normokaliemię osiągnęło 79,2% [95%CI: 70,8%; 86,0%].

W długoterminowym jednoramiennym badaniu ZS-005 redukcja poziomu  $K^+$  w surowicy została osiągnięta w trakcie leczenia w fazie wstępnej i utrzymywała się w trakcie fazy podtrzymującej. W dniach 8-365 średni poziom  $K^+$  w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR  $< 30$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu  $K^+$  w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła -0,87 [95%CI: -0,93; -0,82] ( $p < 0,001$ ). W trakcie fazy podtrzymującej odsetek pacjentów z normokaliemią wyniósł 73% i 82% odpowiednio 8. dnia i 365. dnia leczenia.

#### **Wnioski**

Analiza skuteczności w badaniach przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. pacjenci z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND) wskazuje na korzyść kliniczną zarówno w przypadku stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu, jak i patiomeru, w porównaniu do placebo w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii.

Akceptując ograniczenia porównania (m. in. heterogeniczność populacji, różne okresy obserwacji) można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu terapii.

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 sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru w analizowanej populacji chorych oraz wykazanie przewag jednej terapii na drugą.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych na podstawie dodatkowych dowodów naukowych wskazują na wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w zakresie normalizacji stężenia potasu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymania normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) przez okres 12 miesięcy niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Wyniki długoterminowych obserwacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu są spójne z wynikami badania AMETHYST-DN dla patiromeru, co dodatkowo potwierdza wnioski o porównywalnej skuteczności obu analizowanych terapii.

Podsumowując, sodu cyrkonu cyklokrzemian może być uznany za terapię o udowodnionej, wysokiej skuteczności, przy korzyściach klinicznych przewyższających ryzyko stosowania. Należy również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami obserwacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem u większości pacjentów pozwala na kontynuację terapii ratującymi życie inhibitorami RAAS zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej, a długotrwałe leczenie podtrzymujące SZC w porównaniu z terapią krótkoterminową może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z hiperkaliemią.

## Słowa kluczowe

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

# 1 Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, 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 **weźsza** 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 m<sup>2</sup> (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. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym

dokumentacie: [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.



## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

■ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

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)	patiomer (PAT)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii.</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną;</li> <li>• badania wtórne;</li> <li>• dodatkowe dowody naukowe:</li> </ul>

### 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

#### 2.1.1 Hiperkaliemia

Dane epidemiologiczne w hiperkaliemii są ograniczone. Częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (Larivée 2023).

W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko (Palmer 2021). Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF), na podstawie danych literaturowych, częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%, przy czym w przypadku

pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014). W metaanalizie, przeprowadzonej na podstawie 27 międzynarodowych kohort, częstość występowania hiperkaliemii (definiowanej jako  $K^+ >5,5$  mmol/l) wahała się od 0,49% w populacji ogólnej/kohortach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do 4,23% wśród kohort z PChN (Kovesdy 2018).

**Choroba nerek jest głównym czynnikiem ryzyka hiperkaliemii**, co potwierdzają wyniki badania Kovesdy 2018, w którym wykazano, że współczynnik eGFR ma prawie liniowy związek z hiperkaliemią. U pacjentów z PChN w stadium 3 lub wyższym obserwowano prawie trzykrotny wzrost ryzyka hiperkaliemii ( $K^+ >5,5$  mmol/l) przy redukcji eGFR o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Kovesdy 2018). W badaniu Humphrey 2022, częstość występowania hiperkaliemii ( $K^+ >5,5$  mmol/l) u pacjentów z PChN niewymagających dializ wyniosła 8,9%, natomiast u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek aż 23,0%, co wskazuje, że pogorszenie choroby nerek dodatkowo stanowi ryzyko wystąpienia hiperkaliemii.

W hiszpańskim, retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Vega 2019 oceniano częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z PChN w podziale na poszczególne stadia choroby. Wyniki badania Vega przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Częstość występowania hiperkaliemii u chorych z PChN w poszczególnych stadiach (Vega 2019).

Grupa chorych	Hiperkaliemia $>5,5$ mmol/l
PChN 3	7,2%
PChN 3a	5,7%
PChN 3b	8,6%
PChN 4	9,3%
PChN 5	17,3%

## 2.1.2 Przewlekła choroba nerek

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego (Rutkowski 2013). W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30%  $>65$  r.ż.), a PChN w stadium G3-G5 u ok. 8% (Szczeklik 2019).

Według wyników ogólnoświatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (wzrost o 27% w ciągu 10 lat) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34% w ciągu 10 lat) (Fraser 2019, NFZ PChN). Starsze dane wskazują na podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku (Bikbov 2020). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (Fraser 2019, NFZ PChN) - patrz poniższa tabela.



Tab. 3. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017* (NFZ PChN).

Wskaźnik	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. miejscu wśród 39 państw europejskich (NFZ PChN).

Tab. 4. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017* (GBD 2020).

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowanego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (-12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium

podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika (NFZ PChN, Gellert 2018).

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln) (Rutkowski PChN). Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby (Bikbov 2020, Hill 2016).

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2,2 mln osób (Gellert 2021).

Chorobowość globalna PChN w zależności od stadium choroby, na podstawie danych literaturowych (przegląd systematyczny z metaanalizą), wynosi odpowiednio: G1 - 3,5%; G2 - 3,9%; G3 - 7,6%, G4 - 0,4%; G5 - 0,1% (Hill 2016). Według najnowszych danych Global Burden of Disease w 2017 r. częstość występowania PChN oszacowano na ok. 9,1% w populacji światowej, w tym w stadiach 1 i 2 - 5,0%, stadium 3 - 3,9%; stadium 4 - 0,16%; stadium 5 - 0,07% (GBD 2020).

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących obciążenia chorobą przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu hiperkaliemii, finansowany jest patiromer.

Patiromer (Veltassa®) finansowany jest w ramach grupy limitowej 270.0. Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - 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).

**Produkt leczniczy Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ).**

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu hiperkaliemii wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz wybranego komparatora, tj. patiromeru. W pierwszej kolejności do analizy włączano badania, spełniające predefiniowane kryteria włączenia, w których sodu cyrkonu cyklokrzemian porównywano bezpośrednio z komparatorem (badania *head-to-head*). W przypadku braku takich badań, założono **rozszerzenie kryteriów kwalifikacji** i za spełniające kryteria włączenia uznawano także badania w szerszej populacji (tak, aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej) oraz badania ze wspólną grupą referencyjną, umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek stosujący inhibitory RAAS (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych).

##### Interwencja (I):

- sodu cyrkonu cyklokrzemianu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL).<sup>1</sup>

##### Komparatory (C):

- patiromer w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL).

##### Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

- średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;
- odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;
- odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii.

---

<sup>1</sup> Na podstawie ChPL Lokelma zalecana dawka początkowa wynosi 10 g trzy razy na dobę. Po osiągnięciu normokaliemii (zwykle od 24 do 48 godzin) należy stosować schemat leczenia podtrzymującego: dawka początkowa 5 g raz na dobę, z możliwością zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień (nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę).

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych (dorośli z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek).

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (PubMed, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska<sup>2</sup>,

---

<sup>2</sup> wykluczono również badania, w których większość stanowili chorzy rasy innej niż kaukaska.



- badania porównujące różne dawki sodu cyrkonu cyklokrzemianu lub badania, w których sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany był w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL,
- badania, w których oceny skuteczności leczenia dokonywano przed upływem co najmniej 48 godzin<sup>3</sup>,
- badania przeprowadzone u chorych z normokaliemią;
- badania przeprowadzone w populacji chorych z hiperkaliemią i innymi chorobami współistniejącymi bez współistniejącej choroby nerek<sup>4</sup>;
- nieadekwatny cel badania,
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski;
- liczebność populacji <300 chorych w badaniach efektywności praktycznej.

## 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 22 maja 2024 r.
- EMBASE z datą odcięcia 22 maja 2024 r.
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 22 maja 2024 r.
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 22 maja 2024 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 22 maja 2024 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- Bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,

---

<sup>3</sup> zgodnie z ChPL, po podaniu zalecanej dawki początkowej (3 x10 g/d) normokaliemia zwykle jest osiągnięta 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.

<sup>4</sup> wykluczono badania, w których nie określono, czy włączeni chorzy mieli współistniejącą chorobę nerek.

- Wyszukiwarek internetowych,
- Rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 22 maja 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDAKTOWANE]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7, Tab. 8, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu ze stosowaniem wybranego komparatora, tj. patiromeru (Tab. 1). Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano standard opieki medycznej (placebo) jako komparator pośredni. Strategię wyszukiwania badań oceniających stosowanie patiromeru przedstawiono w aneksie 14.1.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	hyperkalemia [MeSH Terms]	6 757
#2	hyperkalemia [tw]	11 102
#3	hyperpotassemia [tw]	155
#4	#1 OR #2 OR #3	11 164
#5	sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]	119
#6	sodium zirconium cyclosilicate [tw]	229
#7	Lokelma [tw]	13
#8	#5 OR #6 OR #7	230
#9	#4 AND #8	202

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hyperkalemia'/exp	29 249
#2	'hyperkalemia'	31 527
#3	'hyperpotassemia'	220
#4	#1 OR #2	31 611
#5	'sodium zirconium cyclosilicate'/exp	551
#6	'sodium zirconium cyclosilicate'	583
#7	'Lokelma'	59
#8	#5 OR #6 OR #7	587
#9	#4 AND #8	540

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	359
#2	hyperkalemia	1 932
#3	hyperpotassemia	4
#4	#1 OR #2 OR #3	1 934
#5	sodium zirconium cyclosilicate	137
#6	Lokelma	23
#7	#5 OR #6	137
#9	#4 AND #7	126
#10	#9 in Cochrane Reviews	1
#11	#9 in Cochrane Protocols	1
#12	#9 in Trials	124

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH DESCRIPTOR Hyperkalemia EXPLODE ALL TREES	12
#2	hyperkalemia	14
#3	#1 OR #2	14
#4	sodium zirconium cyclosilicate	1
#5	#3 AND #4	1



## 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

## 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jadad 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.3, 14.4, 14.5).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

W aneksie 14.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- Metodologia badania,
- Charakterystyka populacji badanych,
- Wyniki zdrowotne,
- Zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *relative risk*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (ang. *number needed to treat*, NNT) lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*).

Analizowane zmienne przedstawiono wraz z 95% przedziałem ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu Excel na platformie Microsoft 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji chorych z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (tj. sprecyzowane pytanie kliniczne, przeszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej spośród baz PubMed, EMBASE i *the Cochrane Library*) lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 22 maja 2024 r.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 14 publikacji, spośród których 11 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.8). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 3 opracowania wtórne: Dong 2022, Lizaraso-Soto 2021 i Meaney 2017.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych opracowań wtórnych. Wyniki opracowań wtórnych przedstawiono przede wszystkim w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa SZC i patiromeru w analizowanej populacji chorych.

Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Dong 2022	ocena skuteczności i bezpieczeństwa czterech środków wiążących potas bezpośrednio i pośrednio w celu znalezienia lepszych opcji leczenia hiperkaliemii i PChN	pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek	SZC, patiromer, polistyrenosulfonian sou (SPS) i wapnia (CPS)	badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu potasu w surowicy,</li> <li>bezpieczeństwo (zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność)</li> </ul>
Lizaraso-Soto 2021	ocena skuteczności i bezpieczeństwa polimerów wiążących potas oraz związku pomiędzy skutecznością, a optymalnym dawkowaniem RAASi u pacjentów z HF i opornym nadciśnieniem tętniczym (HT)	pacjenci z hiperkaliemią lub ryzykiem jej wystąpienia oraz HF i HT przy normalnej funkcji nerek lub z przewlekłą chorobą nerek (w tym ze schyłkową niewydolnością nerek)	klasyczne i nowe terapie wiążące potas	badania RCT, badania jednoramienne (nierandomizowane)	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność wiązania potasu w celu osiągnięcia i utrzymania prawidłowego poziomu potasu w surowicy (normokaliemia 3,5-5,0 mmol/l i dopuszczalna kaliemia &lt;5,1 mmol/l)</li> </ul>
Meaney 2017	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru i sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii	pacjenci z hiperkaliemią	patiromer i SZC	badania kliniczne II i III fazy	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia potasu po 4 tygodniach/ 3 dniach (PAT)/ 48 godzinach/godzinie (SZC),</li> <li>odsetek pacjentów uzyskujących normokaliemię*</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

PAT - patiromer; \*różne przedziały stężenia potasu w zależności od badania.



Tab. 10. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
Dong 2022	MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do 14 sierpnia 2021	Tak/tak/tak	13 badań, w tym ZS-002, ZS-003, HARMONIZE, OPAL-HK	<p>Zmiana poziomu potasu w surowicy, MD [95%CI]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC vs PLA: -0,37 [-0,55; -0,21];</li> <li>• PAT vs PLA: -0,41 [-0,79; -0,014].</li> </ul> <p>Zmiana poziomu potasu w surowicy w ciągu 2 tygodni, SZC vs PLA: MD=-0,35 [95%CI: -0,53; -0,18]. Zmiana poziomu potasu w surowicy w ciągu &gt;2 tygodni, SZC vs PLA: MD=-0,62 [95%CI: -1,1; -0,16]. Wśród wszyscy włączonych pacjentów odnotowano 5 gonów: 3 w grupie PLA i 2 w grupie SZC (brak związku z lekiem i hiperkaliemią). Istotnie statystycznie różnice w zakresie częstości występowania zaparć i nudności dla porównania PAT vs PLA i brak istotnych statystycznie różnic dla SZC vs PLA.</p>	<p>Ranking SUCRA wskazuje, że zarówno SZC, jak i PAT jest skutecznym środkiem obniżającym poziom potasu w surowicy (zbliżone wartości).</p> <p>Ze względu na różnice w raportowanych punktach końcowych i zdarzeniach niepożądanych nie jest możliwe przeprowadzenie innych porównań.</p>
Lizaraso-Soto 2021	MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do czerwca 2020	Tak*/tak*/tak	11 badań, w tym badania ZS-002, ZS-003, HARMONIZE, OPAL-HK	<p><u>SZC 3-10g/d vs PAT 8,4-25,2 g/d, OR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z normokaliemią (3,5-5,0 mmol/l): 0,21 [0,01; 4,72], p=ns</li> <li>• odsetek pacjentów z akceptowalną kaliemią (&gt;5,1 mmol/l): 0,17 [0,01; 5,67], p=ns</li> </ul> <p><u>Ranking SUCRA (normokaliemia/akceptowalna kaliemia):</u> SZC 3-10 g/d: 0,7830/0,8025 PAT 8,4-25,2 g/d: 0,6832/0,6959</p>	<p>Porównanie pośrednie SZC 3-10g/d vs PAT 8,4-25,2 g/d nie wykazało istotny statystycznie różnic w zakresie występowania normokaliemii i akceptowalnej kaliemii.</p>
Meaney 2017	PubMed, Embase i Web of Science	Tak/tak/tak	8 badań włączonych do oceny	<p>Zmiana stężenia potasu po 4 tygodniach, PAT vs PLA: MD=-0,70 mol/l [95%CI: -0,48; -0,91], p&lt;0,05</p>	<p>W badaniu nie wykazano żadnych istotnych różnic pomiędzy SZC i</p>

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
	databases z data odcięcia do 1 lipca 2016		jakościowej, w tym badanie HARMONIZE, ZS-002, ZS-003, OPAL-HK	<p>Zmiana stężenia potasu po 3 dniach, PAT vs PLA: MD=-0,36 mmol/l</p> <p>Zmiana stężenia potasu po 48 godzinach, SZC vs PLA: MD=-0,67 mol/l [95%CI: -0,45; -0,89], p&lt;0,05</p> <p>Zmiana stężenia potasu po godzinie, SZC vs PLA: MD=-0,17 mol/l [95%CI: -0,05; -0,30], p&lt;0,05</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane, SZC vs PAT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaparcia: 1,1% vs 7,6%</li> <li>• biegunka: 1,6% vs 4,5%</li> <li>• nudności: 0,9% vs 1,5%</li> <li>• wymioty: 0,7% vs 0,3%</li> <li>• hipokaliemia: 0,9% vs 4,5%</li> <li>• hipomagnezemia: NR vs 7,1%</li> <li>• infekcje dróg moczowych: 1,1% vs NR</li> <li>• obrzęk: 0,9% vs NR</li> </ul>	patiromerem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

PAT - patiromer; NR - nie raportowano; \*na podstawie danych z protokołu z rejestru PROSPERO.

### 4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań, uwzględnienia ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub oceny wpływu błędu publikacji. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Dong 2022	Lizaraso-Soto 2021	Meaney 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Nie	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak	Tak	Tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Tak	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Nie	Nie	Tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Nie	Nie	Tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Nie	Tak	Tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Dong 2022	Lizaraso-Soto 2021	Meaney 2017
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena	Niska	Niska	Niska

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7) sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono poniżej.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem. Do 22 maja 2024 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, w tym 3 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek (badania HARMONIZE, ZS-003 i ZS-002), 1 badanie w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemią pomimo stosowania dializ (badanie DIALIZE) oraz 1 badanie w populacji pacjentów z niewydolnością serca i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badanie PRIORITIZE-HF).

Dodatkowo zidentyfikowano prospektywne, wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią (ZS-005).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego z wybranym komparatorem (patiromer) przeprowadzono przegląd systematyczny korzystając z uprzednio zaprojektowanych strategii wyszukiwania (patrz rozdz. 14.1). Odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie patiromeru i placebo, w tym 2 badania przeprowadzone u pacjentów z hiperkaliemią (lub hiperkaliemią w wywiadzie) i chorobami współistniejącymi (badanie OPAL-HK i DIAMOND), 1 badanie w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek hiperkaliemią pomimo stosowania dializ (badanie PEARL-HD) oraz 2 badania obejmujące pacjentów z hiperkaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii w przebiegu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek (badania PEARL-HF i AMBER).

Dane dotyczące analizowanej interwencji w odnalezionych badaniach/publikacjach, jak również komparatorów oraz badanych populacji, w których przeprowadzono badania, przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 12. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.

Badanie/publikacja	Interwencja	Komparator	Populacja
badanie HARMONIZE	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ >5,1$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili 66% chorych włączonych do badania)
badanie ZS-003	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ 5,0-6,5$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili 58-66% chorych włączonych do badania w zależności od ramienia badania)
badanie DIALIZE	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawani hemodializom (HD) trzy razy w tygodniu, z utrzymującą się <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+$ przed dializą $>5,0$ mmol/l po krótkiej i $>5,4$ mmol/l po długiej przerwie między dializami) pomimo HD
badanie ZS-002	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z łagodną lub umiarkowaną <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ 5,0-6,0$ mmol/l) i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3
badanie PRIORITIZE-HF	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami*
badanie ZS-005	sodu cyrkonu cyklokrzemian	-	dorośli pacjenci z <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ >5,1$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili 65% chorych włączonych do badania)
badanie OPAL-HK	patiromer	placebo	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ 5,1-6,5$ mmol/l), otrzymujący stabilną dawkę RAASi przez 28 dni
badanie DIAMOND	patiromer	placebo	dorośli pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+ >5,0$ mmol/l) podczas stosowania RAASi lub z normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy
badanie PEARL-HD**	patiromer	placebo	dorośli pacjenci z ESRD poddawani hemodializom (HD) trzy razy w tygodniu, oraz <b>hiperkaliemią</b> ( $K^+$ przed dializą $>5,5$ mmol/l lub $>6,0$ mmol <sup>^</sup> )
badanie AMBER	patiromer + spironolakton	placebo + spironolakton	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz opornym nadciśnieniem tętniczym i normokaliemią ( $K^+ 4,3-5,1$ mmol/l)



Badanie/publikacja	Interwencja	Komparator	Populacja
badanie PEARL-HF	patiromer + spironolakton	placebo + spironolakton	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (będącą wskazaniem do leczenia spironolaktonem) oraz 1) przewlekłą chorobą nerek lub 2) historią wystąpienia hiperkaliemii prowadzącej do przerwania terapii RAASI w ciągu ostatnich 6 miesięcy

ESRD - schyłkową niewydolnością nerek/schyłkowa choroba nerek (ang. *end-stage renal disease*); HD - hemodializa (ang. *hemodialysis*); \*eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią (K<sup>+</sup> > 5,0 mmol/l) w wyniku stosowania inhibitorów RAAS; \*\*badanie PEARL-HD nie spełnia kryteriów włączenia ponieważ jest dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (zostało włączone do części głównej analizy jedynie ze względu na ograniczone dowody naukowe dla patiromeru w populacji chorych dializowanych, a więc ograniczone możliwości porównania z SZC); ^co najmniej dwa pomiary K<sup>+</sup> przed dializą >5,5 mmol/l lub jeden pomiar K<sup>+</sup> przed dializą >6,0 mmol).

Badanie ZS-002 to randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w trzech dawkach: 0,3 g; 3 g i 10 g trzy razy na dobę) i placebo u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. Wszyscy pacjenci randomizowani do poszczególnych grup SZC otrzymywali leczenie przez 48 godzin, które następnie było kontynuowane przez kolejne 24 lub 48 godzin u pacjentów wymagających dalszej terapii. W grupie SZC 10 g żaden z pacjentów nie wymagał dalszego leczenia po uzyskaniu normokaliemii. Należy zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) po osiągnięciu normokaliemii (zwykle od 24 do 48 godzin) po zastosowaniu dawki początkowej należy stosować schemat leczenia podtrzymującego. W związku z powyższym badanie ZS-002 wykluczono z głównej części analizy efektywności klinicznej ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie (dawki 0,3 g i 3 g są niezgodne z ChPL, a pacjenci w grupie SZC 10 g otrzymali tylko 6 dawek) oraz krótki okres obserwacji (do 7 dni).

Badania PRIORITIZE-HF, AMBER i PEARL-HF nie zostały włączone do części głównej analizy ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów:

- badanie PRIORITIZE-HF: dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami:
  - eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub
  - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub
  - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią [K<sup>+</sup> >5,0 mmol/l] w wyniku stosowania inhibitorów RAAS<sup>5</sup>;
- badanie AMBER: dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz opornym nadciśnieniem tętniczym i normokaliemią (K<sup>+</sup> 4,3-5,1 mmol/l)<sup>6</sup>;
- badanie PEARL-HF: dorośli pacjenci z niewydolnością serca (będącą wskazaniem do leczenia spironolaktonem) i normokaliemią (K<sup>+</sup> 4,3-5,1 mmol/l) oraz:
  - 1) przewlekłą chorobą nerek (eGFR < 60 ml/min) i stosowanie co najmniej jednej terapii HF (inhibitory konwertazy angiotensyny [ACEi, ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*], antagoniści receptora angiotensyny [ARB, ang. *angiotensin receptor blocker*], beta-blokery) lub
  - 2) historia wystąpienia hiperkaliemii prowadzącej do przerwania terapii RAASi w ciągu ostatnich 6 miesięcy<sup>7</sup>.

<sup>5</sup> wg charakterystyki pacjentów do badania włączono jedynie 27% pacjentów z hiperkaliemią – średni poziom K<sup>+</sup> na początku badania wynosił 4,86 mmol/l.

<sup>6</sup> brak informacji o historii hiperkaliemii (wg charakterystyki pacjentów jedynie 12% pacjentów miało poziom potasu w surowicy >5,1 mmol/l).

<sup>7</sup> wg charakterystyki pacjentów jedynie 8% chorych włączonych do badania spełniało oba warunki, tj. miało przewlekłą chorobę nerek (eGFR <60 ml/min) i hiperkaliemię w wywiadzie.

Do badań PRIORITIZE-HF, AMBER i PEARL-HF włączeni zostali pacjenci z hiperkaliemią lub normokaliemią i ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (definiowanym jako współistniejąca przewlekła choroba nerek, niewydolność serca i/lub oporne nadciśnienie tętnicze), a więc nie spełniają w pełni kryteriów włączenia do przeglądu (nie wszyscy pacjenci w momencie włączenia do badania mieli hiperkaliemię lub hiperkaliemię w wywiadzie skutkującą zmniejszeniem dawki RAASi). Dodatkowo, dawka patiromeru stosowana w badaniu PEARL-HF (2 x 15g/d) przekracza dawkę dobową wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL). Badania PRIORITIZE-HF, AMBER i PEARL-HF zostały uwzględnione jako dodatkowe dowody naukowe (patrz rozdz.8.1).

Badania HARMONIZE i ZS-003 dla SZC oraz OPAL-HK i DIAMOND dla PAT również nie spełniają w pełni kryteriów łączenia i wykluczenia - **populacje w tych badaniach są szersze niż analizowana populacja**. Jednak ze względu na brak odpowiednich badań w pełni pokrywających wnioskowaną populację, zdecydowano o włączeniu do analizy badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do analizowanej.

Przeprowadzenie **porównania pośredniego sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru** w populacji ogólnej pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek na podstawie odnalezionych badań kwalifikujących się do przeglądu (badania HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND) **jest niemożliwe ze względu na różnice w:**

- populacjach:
  - w badaniach HARMONIZE i ZS-003 dla SZC włączono pacjentów bez względu na chorobę współistniejącą (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili odpowiednio 66% i 61% wszystkich chorych) i stosowanie inhibitorów RAAS (odpowiednio 70% i 67% chorych stosowało RAASi); natomiast w badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli przewlekłą chorobą nerek (w badaniu OPAL-HK w stadium 3-4, natomiast w badaniu DIAMOND w stadium 1-4) i stosowali inhibitory RAAS;
  - 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 (w momencie włączenia do badania hiperkaliemię miało 40% pacjentów);
- okresach obserwacji: 2 tygodnie w badaniu ZS-003, 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana), 12 tygodni w badaniu OPAL-HK (wyniki po 4 tygodniach jednoramiennej fazy wstępnej i po 8 tygodniach fazy randomizowanej) oraz 54 tygodnie w badaniu DIAMOND (wyniki po 3 dniach, 1, 2, 6, 18, 30, 42 i 54 tygodniach).

W subpopulacji pacjentów dializowanych zidentyfikowano 1 badanie oceniające stosowanie SZC (badanie DIALIZE) i jedno badanie dla patiromeru (PEARL-HD), którego wyniki opublikowano jedynie w abstrakcie konferencyjnym i na stronie *clinicaltrials.gov*. (brak publikacji pełnotekstowej do badania). Ponadto badanie PEARL-HD zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych, w którym włączono jedynie 18% chorych rasy białej. W związku z tym, wyniki tego badania należy interpretować z dużą ostrożnością.

Jednak ze względu na brak innych badań RCT dla patiromeru w subpopulacji pacjentów dializowanych zdecydowano o włączeniu badania PEARL-HD. Odstąpiono jednak od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na różnice w raportowanych punktach końcowych oraz niepewności związane z wynikami badania PEARL-HD opublikowanymi na stronie *clinicaltrials.gov*.<sup>8</sup>

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 6 badań RCT, w tym:

- 3 badania porównujące stosowanie SZC z placebo (HARMONIZE, ZS-003, DIALIZE),
- 3 badania porównujące stosowanie PAT z placebo (OPAL-HK, DIAMOND, PEARL-HD<sup>9</sup>).

Badania ZS-005 to jednoramienne badanie niekwalifikujące się do części głównej przeglądu, w związku z tym zostało uwzględnione w analizie jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 4.1.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej sodu cyrkonu cyklokrzemianu przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.8.

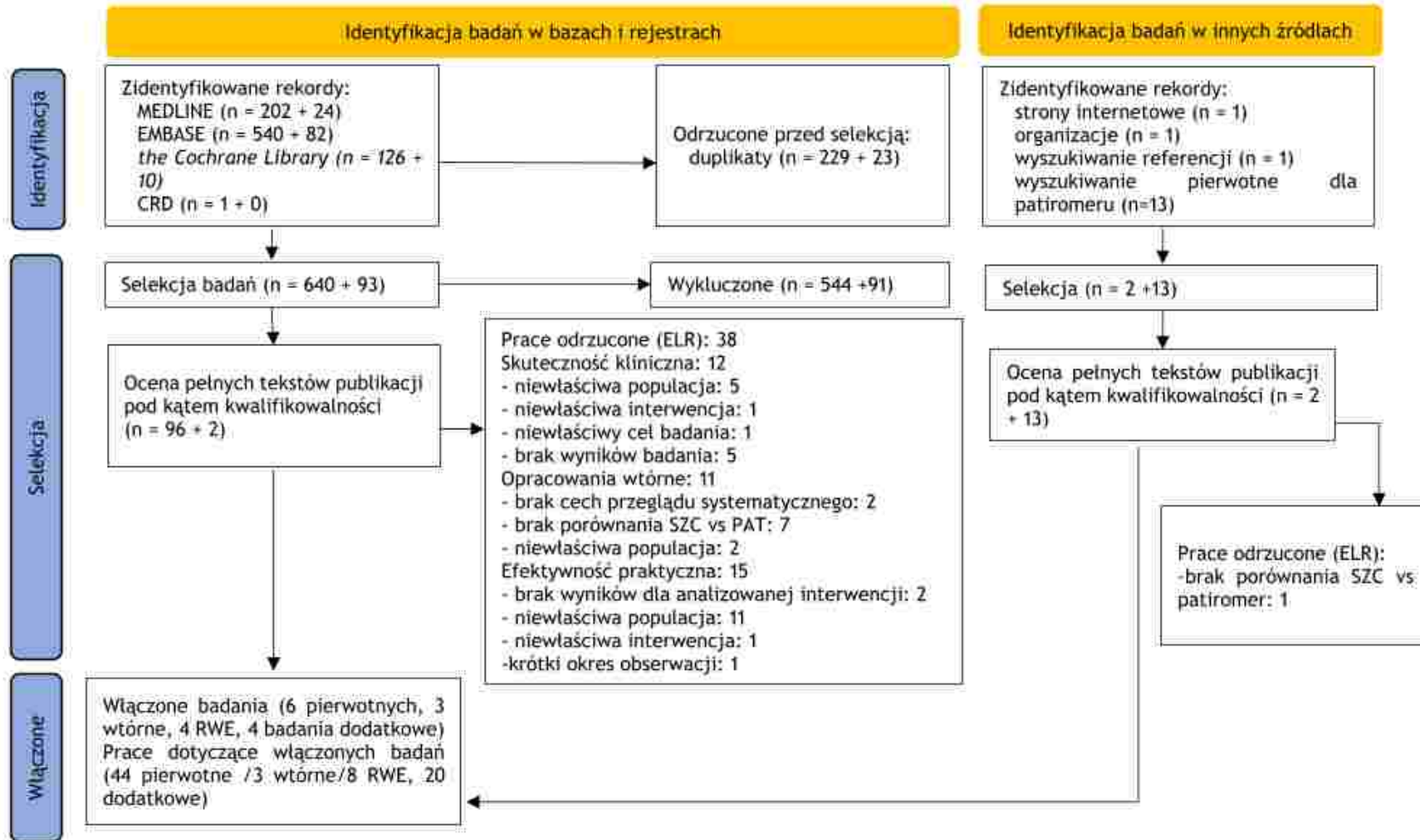
---

<sup>8</sup> kontrola jakości przesłanych wyników przeprowadzona przez *National Library of Medicine* wykazała niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach.

<sup>9</sup> badanie w postaci abstraktu konferencyjnego włączone ze względu na brak innych badań RCT dla patiromeru w subpopulacji pacjentów dializowanych.



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



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 3 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z placebo, w tym 2 badania 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 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom oraz hiperkaliemią utrzymującą się pomimo stosowania hemodializ (badanie DIALIZE).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu ze stosowaniem patiromeru. W celu przeprowadzenia porównania SZC z patiromerem zidentyfikowano i włączono 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania patiromeru w porównaniu z placebo, w tym 2 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią (lub hiperkaliemią w wywiadzie) i przewlekłą chorobą nerek (badania OPAL-HK i DIAMOND) oraz 1 badanie przeprowadzone w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom oraz hiperkaliemią utrzymującą się pomimo stosowania hemodializ (badanie PEARL-HD).

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne, z wyjątkiem badania PEARL-HD przeprowadzonego w jednym ośrodku. Większość badań (HARMONIZE, ZS-003, DIALIZE, DIAMOND) została przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, badanie OPAL-HK było pojedynczo zaślepione, natomiast badanie PEARL-HD nie było zaślepione.

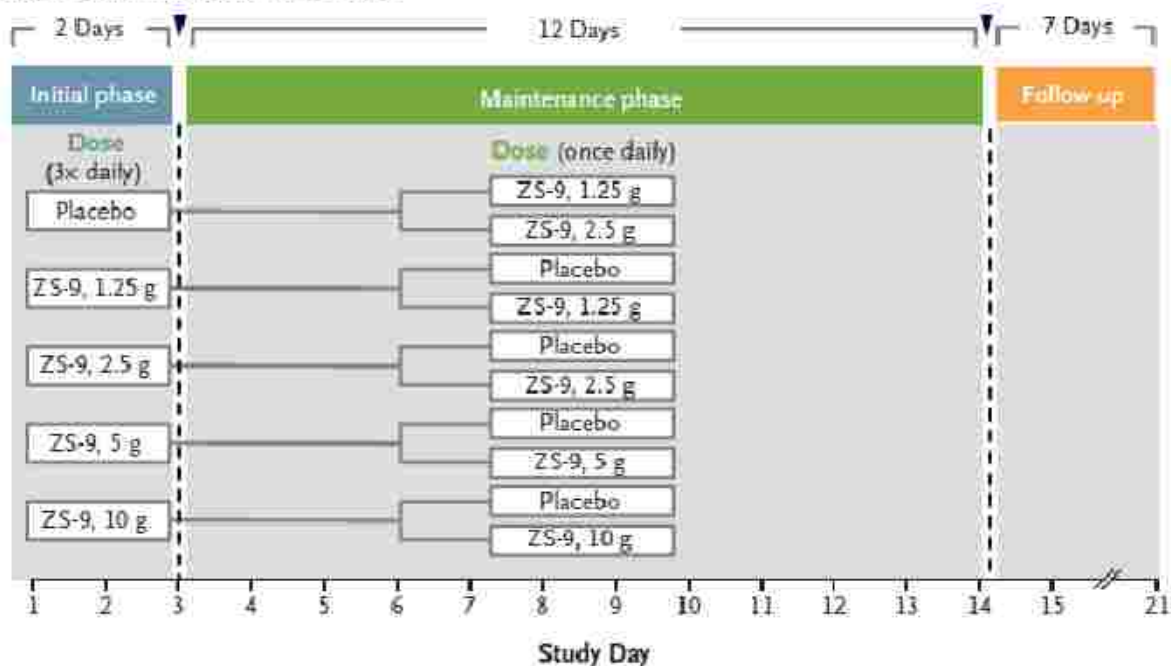
### **Badania porównujące SZC vs PLA**

Badania HARMONIZE i ZS-003 składały się z dwóch faz: fazy wstępnej i fazy podtrzymującej.

Do badania HARMONIZE włączono 251 pacjentów, którzy w fazie wstępnej stosowali SZC w dawce 10 g trzy razy na dobę doustnie przez 48 godzin. Następnie pacjentów, którzy uzyskali normokaliemię ( $K^+$  3,5-5,0 mmol/l) randomizowano w stosunku 4:4:4:7 do jednej z grup przyjmujących SZC (w dawkach 5 g, 10 g lub 15 g) lub placebo. Leczenie w fazie podtrzymującej trwało 28 dni (4 tygodnie).

W badaniu ZS-003 w fazie wstępnej 754 pacjentów randomizowano do jednej z grup przyjmujących SZC trzy razy dziennie (w dawkach 1,25 g; 2,5 g; 5 g; 10 g) lub placebo przez 48 godzin. Następnie pacjentów w grupach SZC, którzy uzyskali normokaliemię ( $K^+$  3,5-4,9 mmol/l) trzeciego dnia rano przydzielono w ramach każdego ramienia w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej SZC raz dziennie (w dawce uprzednio stosowanej) lub placebo. Z kolei pacjentów z normokaliemią otrzymujących w fazie wstępnej placebo przydzielono do SZC w dawce 1,25 g lub 2,5 g. Schemat badania ZS-003 przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 2. Schemat badania ZS-003.



W badaniu DIALIZE 196 pacjentów randomizowano do jednej w dwóch grup: SZC lub PLA. Badanie obejmowało tygodniowy okres badań przesiewowych, 8-tygodniowy okres leczenia po randomizacji i 2-tygodniowy okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Okres leczenia składał się z dwóch etapów: w pierwszym etapie dawkę SZC dostosowywano od 5 do 15 g/d (doustnie) przez 4 tygodnie, a w drugim etapie stosowano stałą dawkę SZC przez kolejne 4 tygodnie.

W badaniach HARMONIZE i ZS-003 analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia (oddzielnie dla faz wstępnych i faz podtrzymujących), natomiast w badaniu DIALIZE w populacji wszystkich chorych randomizowanych. Ocenę bezpieczeństwa w badaniach przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

#### **Badania porównujące PAT vs PLA**

Do badania OPAL-HK, składającego się z dwóch faz, włączono 243 pacjentów. W jednoramiennej fazie wstępnej (trwającej 4 tygodnie) pacjenci stosowali jedną z dwóch dawek patiromeru w zależności od wyjściowego poziomu potasu w surowicy: łagodna hiperkaliemia (od 5,0 do <5,5 mmol/l) - PAT 4,2 g dwa razy dziennie; umiarkowana lub ciężka hiperkaliemia (5,5-6,5 mmol/l) - PAT 8,4 g dwa razy dziennie. W fazie wstępnej dawka mogła być dostosowywana w celu osiągnięcia i utrzymania docelowego poziomu potasu według wcześniej określonego algorytmu (szczegółowe informacje przedstawione w załączniku do badania OPAL-HK).

Do fazy randomizowanej kwalifikowali się pacjenci z  $K^+ \geq 5,5$  mmol/l na początku fazy wstępnej i normokaliemią ( $K^+ 3,8-5,1$  mmol/l) na końcu fazy wstępnej. Ostatecznie, 107 pacjentów randomizowano do grupy kontynuującej leczenie patiromerem lub do grupy



otrzymującej placebo (przerwanie leczenia patiromerem) i stratyfikowano względem wyjściowego poziomu potasu w surowicy w fazie wstępnej ( $K^+ < 5,8$  mmol/l lub  $K^+ \geq 5,8$  mmol/l) i obecności cukrzycy typu 2 w momencie włączenia do badania.

W badaniu DIAMOND do fazy wstępnej (trwającej do 12 tygodni) włączono 1 195 pacjentów w celu kontroli poziomu potasu za pomocą patiromeru (zwiększanego do maksymalnie 8,4 g trzy razy dziennie) przy jednoczesnej optymalizacji terapii RAASi, w tym antagonisty receptora mineralokortykoidów (MRA, ang. *mineralocorticoid receptor antagonist*) w dawce zwiększonej do 50 mg/dzień w oparciu o maksymalną dawkę z poprzedniego badania klinicznego i  $\geq 50\%$  zalecanych dawek innych leków RAASi. Następnie 878 pacjentów spełniających kryteria włączenia do fazy podtrzymującej (pacjenci z normokaliemią 4,0-5,0 mmol/l przyjmujący patiromer przy optymalnej dawce MRA i inhibitorów RAASi) randomizowano do grupy patiromeru (kontynuacja leczenia) lub placebo (przerwanie leczenia patiromerem) i stratyfikowano względem regionu geograficznego. W obu grupach inhibitory RAAS podawano w optymalnych dawkach osiągniętych na koniec fazy wstępnej. Przez cały czas trwania badania dawki RAASi były utrzymywane lub dostosowywane według uznania badacza.

W badaniu OPAL-HK analizę skuteczności przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę patiromeru i mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia (odpowiednio w fazie wstępnej i w fazie randomizowanej), a ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich chorych, którzy otrzymali leczenie. W badaniu DIAMOND analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych.

W badaniu PEARLD-HD planowano włączyć 40 pacjentów, jednak zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie *clinicaltrial.gov* włączono 36 pacjentów, których randomizowano do jednej z dwóch grup: patiromer lub placebo. Stosowanie patiromeru rozpoczęto od dawki 8,4 g/d, którą następnie dostosowywano w zależności od poziomu potasu w surowicy. Na podstawie dostępnych danych analiza nie została przeprowadzona w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention to treat*) - zarówno na stronie *clinicaltrial.gov*, jak i w abstrakcie konferencyjnym Middleton 2023 przedstawiono wyniki dla 33 pacjentów. Kontrola jakości wyników złożonych do *clinicaltrial.gov* przeprowadzona przez *National Library of Medicine* wykazała niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.



Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>SZC vs PLA</b>							
HARMONIZE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	równoległe	44 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	Faza wstępna: 251 Faza randomizowana: 237	Faza wstępna: 48 godzin; Faza randomizowana: 28 dni Faza rozszerzona (jednoramienna): 11 miesięcy	dorośli pacjenci z hiperkaliemią ( $K^+ > 5,1$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi (w tym z przewlekłą chorobą nerek)	Faza wstępna - SZC 3x10g/d przez 48 h: 251 Faza randomizowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC 5g/d: 45;</li> <li>• SZC 10g/d: 51;</li> <li>• SZC 15 g/d: 56;</li> <li>• PLA: 85.</li> </ul>
ZS-003	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	równoległe	65 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	Faza wstępna: 754 Faza podtrzymująca: 543	Faza wstępna: 48 godzin; Faza podtrzymująca: 12 dni	dorośli pacjenci z hiperkaliemią ( $K^+ 5,0-6,5$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi (w tym z przewlekłą chorobą nerek)	Faza wstępna*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC 1,25 g: 154;</li> <li>• SZC 2,5 g: 141;</li> <li>• SZC 5 g: 158;</li> <li>• SZC 10 g: 143</li> <li>• PLA: 158.</li> </ul> Faza podtrzymująca**: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC 1,25g/d: 46+49;</li> <li>• SZC 2,5 g/d: 50+54;</li> <li>• SZC 5 g/d: 65;</li> <li>• SZC 10 g/d: 63;</li> </ul>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
							<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLA: 41+46+68+61.</li> </ul>
DIALIZE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	54 ośrodki w Japonii, Rosji, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii	196	8 tygodni leczenia, w tym 4 tygodnie dostosowywania dawki + 2 tygodnie <i>follow-up</i>	dorośli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializom trzy razy w tygodniu, z utrzymującą się hiperkaliemią*** pomimo HD.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC<sup>^</sup>: 97</li> <li>• PLA: 99</li> </ul>
<b>PAT vs PLA</b>							
OPAL-HK	międzynarodowe, wieloośrodkowe, pojedynczo zaślepione badanie kliniczne składające się z dwóch etapów (niekontrolowanej fazy wstępnej i kontrolowanej, randomizowanej fazy odstawienia)	równoległe	59 ośrodków w Europie i Stanach Zjednoczonych	Faza wstępna: 243 Faza randomizowana: 107	Faza wstępna: 4 tygodnie; Faza randomizowana: 8 tygodni	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i hiperkaliemią (K <sup>+</sup> 5,1-6,5 mmol/l), otrzymujący stabilną dawkę RAASi przez 28 dni	Faza wstępna - 2x 4,2 g/d lub 2x8,4g/d (dostosowywane) <sup>^^</sup> : 243 Faza randomizowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT<sup>^^^</sup>: 55</li> <li>• PLA: 52</li> </ul>
DIAMOND	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z	równoległe	389 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Ameryce	878 z 1195 włączonych do fazy wstępnej#	Mediana czasu obserwacji: 27 tygodni (13-43 tyg.)##	dorośli pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i hiperkaliemią (K <sup>+</sup> >5,0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT: 439</li> <li>• PLA: 439</li> </ul>

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby		Południowej, Europie i Rosji			mmol/l) podczas stosowania RAASI lub z normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASI z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy	
PEARL-HD	prospektywne, otwarte, badanie kliniczne fazy IV z randomizacją	równoległe	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	36###	7 tygodni, w tym 4 tygodnie leczenia	dorośli pacjenci z ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializom trzy razy w tygodniu oraz hiperkaliemią ( $K^+$ przed dializą $>5,5$ mmol/l lub $>6,0$ mmol <sup>^</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT 8,4 g/d (dostosowywane): 17</li> <li>• PLA: 16</li> </ul>

SZC - sodu cyrkonu cyklokrzemian; PAT - patiromer; PLA - placebo; \*w fazie wstępnej SZC podawany w odpowiednich dawkach 3 razy na dobę; \*\*w fazie wstępnej pacjentów przydzielono do jednej z grup: SZC 1,25g; SZC2,5 g; SZC 5 g; SZC 10 g i PLA, a następnie pacjenci otrzymujący SZC, którzy uzyskali normokaliemię ( $K^+$  3,5-4,9 mmol/l) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: SZC (w dawce uprzednio stosowanej) lub PLA, a pacjenci w grupie PLA do jednej z dwóch następujących grup: SZC 1,25 g lub SZC 2,5 g; \*\*\* $K^+$  przed dializą  $>5,0$  mmol/l po krótkiej i  $>5,4$  mmol/l po długiej przerwie między dializami; ^SZC podawano w dawce 5-15 g/d (dostosowywanie dawki od 5 do maksymalnie 15 g/d) przez 4 tygodnie, a następnie stała dawka SZC przez kolejne 4 tygodnie; ^^w zależności od poziomu potasu w surowicy, tj. odpowiednio 5,1-5,5 mmol/l lub 5,5-6,5 mmol/l;^^^w dawce otrzymywanej w fazie wstępnej; #podczas fazy wstępnej pacjenci przyjmowali patiromer lub mieli dostosowywane dawki RAASI; ##na podstawie danych ze strony clinicaltrial.gov; ##badanie przerwane ze względu na pandemię Covid-19; ###wg danych na stronie CT włączono 36 pacjentów, ale badanie rozpoczęło 33 pacjentów (kontrola jakości przeprowadzona przez *National Library of Medicine* wykazała niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach).



Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>SZC vs PLA</b>						
HARMONIZE	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę ZS <i>Pharma</i> .	tak*	H (domyślnie): <i>superiority</i>	tak
ZS-003	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę ZS <i>Pharma</i> .	tak**	H (domyślnie): <i>superiority</i>	bd
DIALIZE	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę <i>AstraZeneca</i> .	tak***	H (domyślnie): <i>superiority</i>	tak
<b>PAT vs PLA</b>						
OPAL-HK	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę <i>Relypsa</i> należącą do grupy <i>Vifor Pharma</i> .	tak <sup>^</sup>	H (domyślnie): <i>superiority</i>	bd
DIAMOND	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę <i>Vifor Pharma</i> .	tak	H (domyślnie): <i>superiority</i>	tak
PEARL-HD <sup>^^</sup>	tak	bd	Badanie sponsorowane przez <i>Duke University</i> .	bd <sup>^^^</sup>	H (domyślnie): <i>superiority</i>	bd

SZC - sodu cyrkonu cyklokrzemian; PAT - patiromer; PLA - placebo; bd - brak danych; \*ocena skuteczności (faza wstępna) - populacja wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia; ocena skuteczności (faza randomizowana) - mITT (ang. *modified intent-to-treat*) populacja wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu w 8 lub kolejnym dniu fazy randomizowanej; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; \*\*ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia, oddzielnie dla fazy wstępnej i fazy podtrzymującej; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; \*\*\*ocena skuteczności - populacja ITT; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; <sup>^</sup>ocena skuteczności (faza wstępna) - populacja wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia; ocena skuteczności (faza randomizowana) - populacja wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych, którzy otrzymali leczenie; <sup>^^</sup>na podstawie danych ze strony [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); <sup>^^^</sup>na podstawie dostępnych danych analiza nie została przeprowadzona w populacji ITT - włączono 36 pacjentów, a w wynikach uwzględniono 33 pacjentów (kontrola jakości przeprowadzona przez *National Library of Medicine* wykazała niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach).



## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane (Higgins 2011).

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Większość badań włączonych do analizy charakteryzowała się wysoką jakością. Badania oceniające SZC oceniono na 5 (badanie HARMONIZE) lub 4 pkt. (badanie ZS-003 i DIALIZE; brak opisu procesu randomizacji).

Badania oceniające patiromer oceniono odpowiednio na 5 pkt. (badanie DIAMOND), 3 pkt. (badanie OPAL-HK) i 2 pkt (badanie PEARL-HD). Badanie OPAL-HK jest badaniem pojedynczo zaślepionym, a badanie PEARL-HD - badaniem otwartym. W obu badaniach nie przedstawiono opisu procesu randomizacji.

Zgodnie ze skalą Cochrane oceniano ryzyko błędu systematycznego związanego z randomizacją, ukryciem kodu randomizacji, zaślepieniem badaczy, pacjentów i oceny efektów, kompletnością wyników, selektywnym raportowaniem i innymi czynnikami. Uwzględniono 3 możliwe warianty oceny ryzyka błędu systematycznego: niskie, nieznanie i wysokie.

Analiza badań włączonych do analizy wskazuje na niskie lub nieznanie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich włączonych badaniach, głównie ze względu na brak opisu procesu randomizacji oraz brak zaślepienia, zarówno badaczy i pacjentów, jak i oceny efektów zdrowotnych.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 15. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>SZC vs PLA</b>					
HARMONIZE	2*	2	1	5	IIA
ZS-003	1**	2	1	4	IIA
DIALIZE	1**	2	1	4	IIA
<b>PAT vs PLA</b>					

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMIT
OPAL-HK	1**	1***	1	3	IIA
DIAMOND	2*	2	1	5	IIA
PEARL-HD	1**	0	1	2	IIA

\*randomizacja blokowa/stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej;

\*\*brak opisu randomizacji; \*\*\*badanie pojedynczo zaślepienie.

Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>SZC vs PLA</b>							
HARMONIZE	niskie	nieznane*	niskie^	nieznane	niskie^^	niskie	niskie^^^
ZS-003	niskie	nieznane*	niskie^	nieznane	niskie^^	niskie	niskie^^^
DIALIZE	niskie**	niskie***	niskie^	nieznane	niskie^^	niskie	niskie^^^
<b>PAT vs PLA</b>							
OPAL-HK	niskie	nieznane*	niskie#	niskie##	niskie^^	niskie	niskie^^^
DIAMOND	niskie	niskie	niskie^	niskie###	niskie^^	niskie	niskie^^^
PEARL-HD	niskie	nieznane*	nieznane\$	nieznane	niskie^^	nieznane\$\$	nieznane\$\$\$

\*brak opisu randomizacji; \*\*randomizacja blokowa, stratyfikowana; \*\*\*interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej; ^badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów); ^^różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ ; ^^nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego; #badanie pojedynczo zaślepienie (zaślepienie pacjentów), wydaje się jednak że brak zaślepienie badaczy nie ma wpływu na wiarygodność wyników; ##poza badaczami nikt nie miał informacji o przydziale pacjentów do grup (zaślepienie pracowników zaangażowanych w pobieranie, obsługę i przetwarzanie próbek krwi, personelu laboratorium oraz statystyków zaangażowanych w analizę danych statystycznych); ###zaślepienie komisja do oceny punktów końcowych; \$ badanie otwarte; \$\$ wyniki opublikowane jedynie na stronie clinicaltrial.gov (kontrola jakości przeprowadzona przez *National Library of Medicine* wykazała niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach) oraz w abstrakcie konferencyjnym, w którym nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem; należy jednak spodziewać się publikacji kolejnych wyników; \$\$\$ na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe ustalenie wszystkich czynników mogących mieć wpływ na jakość badania.



### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HARMONIZE	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>udokumentowana hiperkaliemia (<math>K^+</math> od 5,1 do <math>&lt;6,5</math> mmol/l w dwóch pomiarach w odstępie 60 minut)</li> <li>możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żył;</li> <li>pisemna świadoma zgoda pacjenta;</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie formy medycznie dopuszczalnej antykoncepcji (co najmniej jedną metodę barierową) i mieć negatywny wynik testu ciążowego w 1. dniu badania; kobiety po sterylizacji chirurgicznej lub w okresie pomenopauzalnym od co najmniej 2 lat, nie są uważane za zdolne do posiadania potomstwa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudohiperkaliemia;</li> <li>pacjenci dializowani;</li> <li>pacjenci z przewidywaną długością życia krótszą niż 3 miesiące;</li> <li>pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;</li> <li>pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;</li> <li>osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem;</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę;</li> <li>pacjenci z cukrzycową kwasica ketonową;</li> <li>obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych;</li> <li>znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>randomizacja do poprzednich badań ZS-002 lub ZS-003;</li> <li>leczenie w ciągu ostatnich 30 dni, lekiem lub urządzeniem, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania;</li> <li>pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia</li> </ul>
ZS-003	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li><math>K^+</math> od 5,1 do <math>&lt;6,5</math> mmol/l;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudohiperkaliemia;</li> <li>pacjenci dializowani;</li> <li>pacjenci z przewidywaną długością życia krótszą niż 3 miesiące;</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żylnego;</li> <li>• pisemna świadoma zgoda pacjenta;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni laktulozą, rifaksymią lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>• pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>• osoby zakażone wirusem HIV;</li> <li>• osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem;</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę;</li> <li>• pacjenci z kwasicą/kwasicą ketonową;</li> <li>• Obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych;</li> <li>• znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>• wcześniejsze leczenie SZC;</li> <li>• stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni leku lub wyrobu medycznego, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania;</li> <li>• pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia;</li> <li>• cukrzyca insulinozależna</li> </ul>
DIALIZE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek leczona za pomocą hemodializ trzy razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją;</li> <li>• <math>K^+</math> przed dializą <math>&gt; 5,4</math> mmol/l po długim odstępie między dializami lub <math>&gt; 5,0</math> mmol/l po krótkim odstępie między dializami;</li> <li>• pisemna świadoma zgoda pacjenta;</li> <li>• stały przepływ krwi <math>\geq 200</math> ml/min i <math>Kt/V</math> w pojedynczej puli <math>\geq 1,2</math> (lub współczynnik redukcji mocznika <math>\geq 63</math>) w przypadku stabilnej HD/ hemodiafiltracji podczas badań przesiewowych, przy czym zalecane (czas,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania;</li> <li>• hemoglobina <math>&lt; 9</math> g/dl podczas badania przesiewowego (ocena podczas wizyty 1);</li> <li>• brak przestrzegania zaleceń HD (zarówno liczby, jak i czasu trwania zabiegów) w okresie 2 tygodni poprzedzających badanie (wymagana 100% zgodność);</li> <li>• pacjenci leczeni polistyrenosulfonianem sodu, polistyrenosulfonianem wapnia lub patiromerem w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym lub u których przewiduje się, że będą wymagać któregokolwiek z tych leków w trakcie badania;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, drgawki lub zdarzenie zakrzepowe/ zakrzepowo-zatorowe (np.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>dializator, stały przepływ krwi, natężenie przepływu dializatu i stężenie wodorowęglanów) pozostaną niezmiennie w trakcie badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stabilna dawka heparyny (jeśli była stosowana) podczas badań przesiewowych (oczekuje się, że będzie stabilna podczas badania);</li> <li>• pacjenci otrzymywali porady dietetyczne odpowiednie dla pacjentów z ESRD leczonych HD zgodnie z lokalnymi wytycznymi, które uwzględniając dietę ograniczającą potas</li> </ul>	<p>zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, ale z wyłączeniem zakrzepicy dostępu naczyniowego) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostyka laboratoryjna: hipokaliemia (<math>K^+</math> &lt;3,5 mmol/l), hipokalcemia (wapń &lt;8,2 mg/dl; w Japonii hipokalcemia definiowana jako wapń skorygowany o albuminę &lt;8,0 mg/dl), hipomagnezemia (magnez &lt;1,7 mg/dl), lub ciężka kwasica (wodorowęglany w surowicy <math>\leq 16</math> mmol/l) w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizacją</li> <li>• pseudohiperkaliemia wtórna do hemolizowanej próbki krwi (sytuacji tej nie uznano za niepowodzenie badania przesiewowego; pobieranie próbek lub pełne badanie przesiewowe można w stosownych przypadkach przelożyć na później);</li> <li>• ciężka leukocytoza (<math>&gt;20 \times 10^9/l</math>) lub trombocytoza (<math>\geq 450 \times 10^9/l</math>) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• czerwienica (hemoglobina <math>&gt;14</math> g/dl) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• rozpoznanie rhabdomyolizy w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację;</li> <li>• pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• pacjenci nie mogący przyjmować doustnie SZC;</li> <li>• planowana data przeszczepu nerki od żywego dawcy;</li> <li>• pacjenci, których przewidywana długość życia jest krótsza niż 6 miesięcy;</li> <li>• pacjentki w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują antykoncepcję lub zachowują abstynencję seksualną;</li> <li>• znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• jakiegokolwiek stan chorobowy (w tym aktywne, klinicznie istotne zakażenie), który w opinii badacza lub sponsora mógł stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta biorącego udział w tym</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>badaniu, co mogło zakłócić ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności i zagrozić jakości danych, lub przeszkadzało w uczestnictwie w badaniu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występowanie zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń przewodzenia wymagających natychmiastowego leczenia;</li> <li>• historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 2 lat przed randomizacją;</li> <li>• poprzednia randomizacja w badaniu</li> </ul>
<p>OPAL-HK</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku 18-80 lat;</li> <li>• przewlekła choroba nerek: eGFR 15-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>;</li> <li>• K<sup>+</sup> od 5,1 do &lt;6,5 mmol/l;</li> <li>• pisemna świadoma zgoda pacjentów;</li> <li>• przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążowego, nie mogą karmić piersią oraz muszą stosować antykoncepcję przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem, przez cały okres trwania badania i 1 miesiąc po jego zakończeniu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z dowolnym stadium hiperkaliemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym;</li> <li>• zmiany w EKG związane z potasem;</li> <li>• przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym;</li> <li>• cukrzyca typu I lub HbA1c &gt;10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II;</li> <li>• hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostrzeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna;</li> <li>• potwierdzone SBP ≥180 mmHg lub &lt;110 mmHg lub DBP ≥110 mmHg lub &lt;60 mmHg;</li> <li>• objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym;</li> <li>• bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej;</li> <li>• niewydolność serca klasy IV wg <i>New York Heart Association</i>.;</li> <li>• wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia;</li> <li>• pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przezskórna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania;</li> <li>• przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem;</li> <li>• BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• magnez <math>&lt; 1,4</math> mg/dl (<math>&lt; 0,58</math> mmol/l);</li> <li>• ALT, AST <math>&gt; 3</math> razy górna granica normy;</li> <li>• nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony;</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• suplementowanie potasu, wodorowęglanów lub sodu oczyszczonej 7 dni przed badaniem;</li> <li>• leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania;</li> <li>• stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania;</li> <li>• udział w badaniach patiomery;</li> <li>• niemożność spożycia produktu badanego lub wykonania protokołu.</li> <li>• wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych;</li> </ul>
DIAMOND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• objawowa niewydolność serca klasy II-IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) i z małą frakcją wyrzutową (osłabienie mięśnia sercowego) lewej komory <math>\leq 40\%</math>;</li> <li>• przyjmowanie dowolnej dawki beta-blokera w leczeniu HF (chyba, że pacjent nie toleruje);</li> <li>• eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podczas badania przesiewowego;</li> <li>• czynność nerek nie większa niż łagodna lub umiarkowana;</li> <li>• wysoki poziom potasu we krwi (<math>&gt; 5,0</math> mmol/l) podczas przyjmowania leków na niewydolność serca (ACEi, ARB, ARNi i/lub terapii MRA) <u>LUB</u> prawidłowy poziom potasu we krwi, ale wysoki poziom potasu w</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, u których szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 90</math> mmHg lub objawowe niedociśnienie;</li> <li>• jakkolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca;</li> <li>• aktualna ostra zdekompensowana HF, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Pacjenci, którzy zostali wypisani ze szpitala z powodu ostrej dekomensacji HF dłużej niż 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, mogą zostać włączeni;</li> <li>• istotna pierwotna wada zastawki aorty lub zastawki mitralnej (z wyjątkiem wtórnej niedomykalności mitralnej</li> </ul>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, co spowodowało trwałe zmniejszenie lub odstawienie leków na niewydolność serca;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub leczenie ambulatoryjne lekami dożylnymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym</li> </ul>	<p>spowodowanej rozstrzenię lewej komory);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczep serca lub planowany przeszczep serca (tj. obecnie na liście oczekujących na przeszczep serca) w okresie badania;</li> <li>• rozpoznanie kardiomiopatii okołoporodowej lub ostrego zapalenia mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>• wszczepienie urządzenia do terapii resynchronizującej serce w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• kardiomiopatia restrykcyjna, zaciskająca, przerostowa lub zaporowa;</li> <li>• nieleczona komorowa arytmia z omdleniem w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• historia lub aktualna diagnoza ciężkiego zaburzenia połykania, umiarkowanego do ciężkiego gastroparezy lub dużego zabiegu chirurgicznego przewodu pokarmowego (np. chirurgii bariatrycznej lub resekcji jelita grubego);</li> <li>• poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar (lub przemijający atak niedokrwienny), zagrażająca życiu arytmia przedsionkowa lub komorowa lub zatrzymanie krążenia po resuscytacji</li> </ul>
PEARL-HD*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek leczona za pomocą hemodializ trzy razy w tygodniu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>• <math>K^+</math> przed dializą <math>\geq 5,5</math> mmol/l (co najmniej dwa pomiary) lub <math>\geq 6,0</math> mmol/l (jeden pomiar) odnotowane w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</li> <li>• stosowanie dializatu o stężeniu potasu <math>\leq 2</math> mmol/l;</li> <li>• typowe spożycie co najmniej dwóch posiłków dziennie;</li> <li>• pacjenci otrzymali instrukcje dietetyczne w poprzednim miesiącu;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprzestrzeganie zalecanego schematu dializ i przepisanych leków w opinii lekarza prowadzącego;</li> <li>• oczekiwana długość życia <math>&lt; 3</math> miesiące;</li> <li>• pacjenci wymagający dializ krócej niż 6 miesięcy;</li> <li>• nieplanowa hospitalizacja w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• pacjenci, którym obecnie przepisano doustne suplementy potasu;</li> <li>• leczenie doustnymi lekami obniżającymi poziom potasu w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• podstawowe ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niedokrwienie jelit w wywiadzie;</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>osoby w stabilnym stanie klinicznym w uznaniu lekarza prowadzącego;</li> <li>pacjentka w wieku rozrodczym, skłonna uniknąć ciąży w trakcie badania, stosując akceptowalną metodę kontroli urodzeń;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skorygowane stężenie wapnia w surowicy &gt; 10,5 mg/dl w ciągu poprzednich trzech miesięcy;</li> <li>przewidywany przeszczep nerki w ciągu najbliższych 3 miesięcy;</li> <li>więźniowie lub inne osoby przetrzymywane lub przetrzymywane nieumyślnie;</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży;</li> <li>udział w badaniu klinicznym eksperymentalnego leczenia w ciągu ostatnich 30 dni</li> </ul>

ARNI - inhibitor neprylizyny (ang. *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*); \*na podstawie danych na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

#### 4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniach stanowili dorośli chorzy z:

- hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (badania HARMONIZE i ZS-003),
- hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (badania OPAL-HK),
- niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek i hiperkaliemią podczas stosowania RAASi lub normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy (badanie DIAMOND),
- schytkową niewydolnością nerek leczoną hemodializami oraz hiperkaliemią utrzymującą się pomimo stosowania hemodializ (badania DIALIZE i PEAREL-HD).

W części głównej przedstawiono charakterystyki w fazach randomizowanych.

Średnia wieku chorych w badaniach włączonych do analizy wynosiła 54-67 lat w zależności od ramienia, natomiast odsetek mężczyzn – 38-75%<sup>10</sup>.

W badaniach HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND większość populacji stanowili chorzy rasy białej (80-100%), podczas gdy chorzy rasy czarnej lub afroamerykańskiej oraz azjatyckiej stanowili maksymalnie 18%<sup>11</sup>. W badaniu DIALIZE chorzy rasy białej stanowili 52% wszystkich pacjentów włączonych do badania, a chorzy rasy 34% (pozostali pacjenci rasy czarnej lub afroamerykańskiej). Badanie PEARL-HD zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych, w którym włączono jedynie 18% chorych rasy białej.

W badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli współistniejącą przewlekłą chorobę nerek i stosowali inhibitory RAAS. Natomiast w badaniach HARMONIZE i ZS-003 ponad połowa

<sup>10</sup> w większości badań 50-75%; wartość 38% pochodzi z ramienia PLA w badaniu PEARL-HD.

<sup>11</sup> Włączono również kilku pacjentów innej rasy.

(57-71% w zależności od ramienia) miało stwierdzoną PChN, a inhibitory RAAS stosowało 59-73% chorych.

W badaniu HARMONIZE średni poziom potasu w surowicy wynosił 4,4-4,6 mg/dl, a w badaniu OPAL-HK - 5,9 mmol/l. W badaniu ZS-003 prawie wszyscy pacjenci (98-100% w zależności od ramienia) miało łagodną hiperkaliemię, tj.  $K^+$  5,0-5,5 mmol/l. Do badania DIAMOND włączono również pacjentów z normokaliemią, a średnia wartość potasu w surowicy wyniosła 4,6 mmol/l.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie. W przypadku badań HARMONIZE i ZS-003 przedstawiono jedynie ramiona uwzględnione w analizie (SZC 2,5g; 5 g lub 10g<sup>12</sup>).

---

<sup>12</sup> dawki SZC zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) stosowane w fazie podtrzymującej.

---



Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Potas w surowicy, średnia (SD)		eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)
							mg/dl	mmol/l	
<b>SZC vs PLA</b>									
HARMONIZE									
SZC 5g	45	61,5 (16,9)	27 (60)	36 (80)	8 (18)	0 (0)	4,5 (0,4)	bd	48,0 (30,7)
SZC 10 g	51	63,8 (10,0)	27 (53)	44 (86)	5 (10)	1 (2)	4,4 (0,4)	bd	44,7 (30,7)
PLA	85	64,3 (12,1)	44 (52)	73 (86)	10 (12)	3 (4)	4,6 (0,4)	bd	48,0 (28,8)
ZS-003 (2,5)*									
SZC 2,5 g	54	67,1 (11,3)	34 (63)	49 (91)	5 (9)	bd	bd	bd	bd
PLA	46	65,8 (11,1)	30 (65)	39 (85)	3 (7)	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (5)*									
SZC 2,5 g	65	64,6 (11,3)	32 (50)	56 (88)	7 (11)	bd	bd	bd	bd
PLA	68	65,0 (12,6)	46 (68)	54 (79)	10 (15)	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (10)*									
SZC 2,5 g	63	65,5 (12,2)	35 (56)	55 (87)	8 (13)	bd	bd	bd	bd
PLA	61	66,8 (12,5)	35 (57)	48 (79)	9 (15)	bd	bd	bd	bd
DIALIZE									
SZC	97	55,7 (13,8)	57 (59)	50 (52)	11 (11)	33 (34)	bd	bd	bd
PLA	99	60,4 (13,2)	58 (59)	52 (53)	8 (8)	33 (33)	bd	bd	bd
<b>PAT vs PLA</b>									
OPAL-KH									
PAT	55	65,5 (9,4)	28 (51)	55 (100)	0 (0)	0 (0)	bd	5,9 (0,6)	38,6 (20,7)
PLA	52	65,0 (9,1)	30 (58)	52 (100)	0 (0)	0 (0)	bd	5,9 (0,4)	39,0 (20,4)
DIAMOND									
PAT	439	66,6 (10,0)	327 (75)	433 (99)	bd	bd	bd	**	62,6 (22,6)
PLA	439	67,1 (9,9)	313 (71)	427 (97)	bd	bd	bd	4,6 (0,3)***	63,5 (21,4)
PEARL-HD									



Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Potas w surowicy, średnia (SD)		eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)
							mg/dl	mmol/l	
PAT	17	54,1 (10,7)	12 (71)	4 (24)	13 (76)	0 (0)	bd		bd
PLA	16	58,5 (11,1)	6 (38)	2 (13)	14 (87)	0 (0)	bd		bd

bd-brak danych; \*przedstawiono charakterystykę populacji pacjentów randomizowanych w ramach fazy podtrzymującej w zależności od ramienia przypisanego w fazie wstępnej (szczegółowy opis badania w rozdz. 4.2.1); \*\*42% chorych w grupie PAT i 39% chorych w grupie PLA miało hiperkaliemię; \*\*\*wartość ogólna dla wszystkich pacjentów.

Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd.

Badanie	Liczba chorych	Potas w surowicy, mmol/l, n (%)				eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , n (%)				
		<5,5	>5,5	5,5 do <6,0	≥6,0	≤15	15 do <30	30 do <45	45 do <60	≥60
<b>SZC vs PLA</b>										
<b>HARMONIZE</b>										
SZC 5g	45	0 (0)	23 (51)	17 (38)	5 (11)	31 (69)				12 (27)
SZC 10 g	51	0 (0)	19 (37)	23 (45)	9 (18)	38 (75)				13 (26)
PLA	85	0 (0)	43 (51)	30 (35)	12 (14)	52 (51)				28 (33)
<b>ZS-003 (2,5)*</b>										
SZC 2,5 g	54	54 (100)	0 (0)			5 (9)	15 (28)	20 (37)	14 (26)	
PLA	46	46 (100)	0 (0)			3 (7)	12 (26)	17 (37)	10 (22)	
<b>ZS-003 (5)*</b>										
SZC 2,5 g	65	63 (98)	1 (2)			5 (8)	18 (28)	20 (31)	19 (30)	
PLA	68	67 (98)	1 (2)			2 (3)	19 (28)	29 (43)	17 (25)	
<b>ZS-003 (10)*</b>										
SZC 2,5 g	63	62 (98)	1 (2)			3 (5)	23 (37)	20 (32)	17 (27)	
PLA	61	31 (100)	0 (0)			5 (8)	17 (28)	24 (39)	15 (25)	
<b>DIALIZE</b>										
SZC	97	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	99	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>PAT vs PLA</b>										

Badanie	Liczba chorych	Potas w surowicy, mmol/l, n (%)				eGFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup> , n (%)				
		<5,5	>5,5	5,5 do <6,0	≥6,0	≤15	15 do <30	30 do <45	45 do <60	≥60
OPAL-KH										
PAT	55	bd	bd	bd	bd	21 (38)		15 (27)	11 (20)	8 (15)
PLA	52	bd	bd	bd	bd	23 (44)		14 (27)	11 (21)	4 (8)
DIAMOND										
PAT	439	bd	bd	bd	bd	0 (0)	30 (7)	182 (42)		227 (52)
PLA	439	bd	bd	bd	bd	0 (0)	12 (3)	190 (43)		237 (54)
PEARL-HD										
PAT	17	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	16	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\*przedstawiono charakterystykę populacji pacjentów randomizowanych w ramach fazy podtrzymującej w zależności od ramienia przypisanego w fazie wstępnej (szczegółowy opis badania w rozdz. 4.2.1); \*\*dane połączone dla grupy 5,0-5,3 mmol/l i 5,4-5,5 mmol/l.

Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd 2.

Badanie	Liczba chorych	Choroby współistniejące, n (%)			RAASi, n (%)						
		PChN	HF	DM	Łącznie	ACE-I	ARB	MRA	Inhibitor reniny	Podwójna blokada RAAS	Maks. dawka
<b>SZC vs PLA</b>											
HARMONIZE											
SZC 5g	45	29 (64)	18 (40)	26 (58)	33 (73)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SZC 10 g	51	36 (71)	18 (35)	38 (75)	36 (71)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	85	50 (59)	26 (31)	54 (64)	61 (72)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (2,5)*											
SZC 2,5 g	54	33 (61)	22 (41)	30 (56)	36 (67)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	46	26 (57)	15 (33)	27 (59)	32 (70)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (5)*											
SZC 2,5 g	65	37 (58)	26 (41)	36 (56)	38 (59)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	68	42 (62)	28 (41)	48 (71)	45 (66)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

Badanie	Liczba chorych	Choroby współistniejące, n (%)			RAASI, n (%)							
		PChN	HF	DM	Łącznie	ACE-I	ARB	MRA	Inhibitor reniny	Podwójna blokada RAAS	Maks. dawka	
ZS-003 (10)*												
SZC 2,5 g	63	37 (59)	26 (41)	36 (57)	43 (68)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	61	36 (59)	23 (38)	37 (61)	40 (66)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
DIALIZE												
SZC	97	97 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	99	99 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>PAT vs PLA</b>												
OPAL-KH												
PAT	55	55 (100)	27 (49)	34 (62)	55 (100)	37 (67)	24 (44)	4 (7)	0 (0)	10 (18)	21 (38)	
PLA	52	52 (100)	22 (42)	33 (63)	52 (100)	38 (73)	16 (31)	4 (8)	0 (0)	6 (12)	21 (40)	
DIAMOND												
PAT	439	439 (100)	439 (100)	182 (42)	439 (100)	248 (57)	128 (29)	439 (100)	bd	bd	275 (63)	
PLA	439	439 (100)	439 (100)	174 (40)	438 (100)	235 (54)	136 (31)	438 (100)	bd	bd	39 (9)	
PEARL-HD												
PAT	17	17 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	16	16 (100)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

\*przedstawiono charakterystykę populacji pacjentów randomizowanych w ramach fazy podtrzymującej w zależności od ramienia przypisanego w fazie wstępnej (szczegółowy opis badania w rozdz. 4.2.1).

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
HARMONIZE	<p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> </ul>	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich mierzonych odstępach czasu po rozpoczęciu leczenia,</li> <li>• odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię po 24 i 48 godzinach;</li> <li>• czas do normalizacji stężenia potasu;</li> <li>• wykładnicza szybkość zmian stężenia potasu w surowicy;</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, poważne zdarzenia niepożądane);</li> </ul> <p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z normokaliemią 29. dnia badania;</li> <li>• zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości początkowych fazy wstępnej i fazy randomizowanej;</li> <li>• odsetek pacjentów z normokaliemią w określonych odstępach czasu;</li> <li>• liczba dni z normokaliemią w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> <li>• czas do pierwszego nawrotu hiperkaliemii (<math>K^+ \geq 5,1</math> mmol);</li> <li>• czas do powrotu do wyjściowego poziomu potasu w surowicy (fazy otwartej);</li> <li>• średnia zmiana stężenia aldosteronu w surowicy oraz reniny w osoczu pomiędzy wartością wyjściową fazy otwartej, a poziomem w 29. dniu (tylko w USA);</li> <li>• odsetek pacjentów ze średnim poziomem potasu poniżej 5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, poważne zdarzenia niepożądane);</li> </ul>
ZS-003	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykładnicza szybkość zmian średniego poziomu potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia;</li> </ul>	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• normalizacja poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul> <p><u>Faza randomizowana:</u></p>



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
	<p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w ciągu 12 dni fazy randomizowanej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• utrzymanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
DIALIZE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0-5,0 mmol/l podczas <math>\geq 3</math> z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów wymagających pilnej interwencji ratunkowej w celu zmniejszenia poziomu potasu przy ciężkiej hiperkaliemii (<math>K^+ &gt; 6,0</math> mmol);</li> <li>• śródodialityczne przesunięcie potasu określone jako różnica poziomu potasu przed i po dializie;</li> <li>• gradient potasu podczas dializy zdefiniowany jako różnica stężenia potasu w surowicy i w dializacie;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul> <p><u>Eksploracyjny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których doszło do zwiększenia stężenia potasu w dializacie w porównaniu z wartością wyjściową</li> </ul>
OPAL-HK	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem, a początkiem badania</li> </ul> <p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu potasu od początku fazy do 4. tygodnia</li> </ul>	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z normokaliemią (poziom potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l) w 4. tygodniu,</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii,</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> </ul>
DIAMOND**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) w porównaniu z wartością wyjściową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (<math>K^+ &gt; 5,5</math> mmol);</li> <li>• brak możliwości stosowania MRA w dawce docelowej, tj. czasu do odstawienia lub zmniejszenia docelowej dawki MRA na co najmniej 14 dni lub do zakończenia badania;</li> <li>• współczynnik wygranych dla wyników związanych z hiperkaliemią skorygowaną o zachorowalność i śmiertelność w następującej kolejności: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia związane z całkowitą hiperkaliemią <math>&gt; 6,5</math>, <math>&gt; 6,0-6,5</math> i <math>&gt; 5,0-6,0</math> mmol/l;</li> <li>• współczynnik zwycięstw w przypadku nowego wyniku stosowania RAASi (zakres 0-8) w oparciu o sekwencję zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz jeden lub dwa punkty za użycie od <math>&gt; 0\%</math></li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		do $\leq 50\%$ lub $> 50\%$ docelowych dawek ACEi/ARB/ARNi, MRA i beta-blokera;
PEARL-HD	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba epizodów hiperkaliemii (<math>K^+ &gt; 5,5</math> mmol);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów ze stężeniem <math>K^+ &gt; 5,5</math> mmol;</li> <li>średnia dawka patiromeru;</li> <li>liczba dodatkowych zabiegów hemodializ z powodu hiperkaliemii;</li> <li>liczba znaczących zdarzeń arytmii wykrytych za pomocą monitorów kardiologicznych w 4. tygodniu;</li> <li>różnica w stężeniach albumin w surowicy;</li> <li>zmiana stężenia hormonu przytarczyc;</li> <li>zmiana stężenia potasu i fosforu w surowicy 2 tygodnie po odstawieniu leku;</li> </ul>

\*terapię ratunkową zdefiniowano jako każdą pilną interwencję terapeutyczną konieczną w celu zmniejszenia stężenia potasu w surowicy w przypadku ciężkiego przebiegu hiperkaliemii (zdefiniowana w protokole jako  $K^+ > 6,0$  mmol/l); \*\*początkowo pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a drugorzędowe punkty końcowe miały obejmować: odsetek pacjentów otrzymujących  $\geq 50\%$  docelowej dawki ACEi, ARB lub ARNi i  $\geq 50\%$  docelowej dawki MRA na koniec wizyty; hospitalizacji z powodu całkowitej niewydolności serca oraz zmianę w podsumowaniu wyniku klinicznego kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (zmiana punktów końcowych ze względu na powolną rekrutację, niższą niż oczekiwana liczbę zdarzeń oraz pandemię Covid-19);

#### 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Przyczyny nieukończenia leczenia/badania przedstawiono w poniższych tabelach (z podziałem na fazę wstępną i fazę podtrzymującą). W przypadku badań HARMONIZE i ZS-003 przedstawiono jedynie ramiona uwzględnione w analizie (SZC 2,5g; 5 g lub 10g<sup>13</sup>).

<sup>13</sup> dawki SZC zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) stosowane w fazie podtrzymującej.

Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (fazy podtrzymujące badań).

Badanie	ITT, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia/badania, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie/badanie, n (%)						
				Naruszenie protokołu*	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Wycofanie przez badacza	Inne
<b>SZCZ vs PLA</b>										
HARMONIZE										
PLA	85	75 (88,2)	10 (11,8)	2 (2,4)	3 (3,5)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,5)
SZC 5g	45	50 (88,9)	5 (11,1)	1 (2,2)	3 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)
SZC 10 g	51	44 (86,3)	7 (13,7)	2 (3,9)	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,9)
ZS-003**										
PLA	46	44 (95,6)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 2,5 g	54	5 (98,2)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
ZS-003**										
PLA	68	67 (98,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 5 g	65	63 (96,9)	2 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ZS-003**										
PLA	61	59 (96,7)	2 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 10 g	63	63 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
DIALIZE										
SZC	96***	83 (86,5)	13 (13,5)	1 (1,0)	3 (3,1)	1 (1,0)	5 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)
PLA	99	92 (93,0)	7 (7,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,0)
<b>PAT vs PLA</b>										
OPAL-HK										
PAT	55	45 (81,8)	10 (18,2)	6 (10,9)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (1,8)	1 (1,8)
PLA	52	30 (57,7)	22 (42,3)	18 (34,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)
DIAMOND										
PAT	439	414 (94,3)	25 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (5,0)	1 (0,2)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
PLA	439	417 (95,0)	22 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (3,6)	4 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)
PEARLD-HD										



Badanie	ITT, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia/badania, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przegrali leczenie/badanie, n (%)						
				Naruszenie protokołu*	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Wycofanie przez badacza	Inne
PAT	17	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PLA	16	15 (93,8)	1 (6,2)	0 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

\*w tym spełnienie kryteriów wykluczenia zgodnie z protokołem badania; \*\*w badaniu ZS-003 przedstawiono wyniki dla grup SZC 2,5 g; 5 g i 10 g (wyniki przedstawione oddzielnie w zależności od ramienia fazy wstępnej); \*\*\*do grupy randomizowano 97 chorych, z czego jeden nie otrzymał leczenia.

Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli fazy wstępnej badania.

Badanie	Liczba pacjentów włączonych, N	Ukończenie fazy wstępnej, n (%)	Przerwanie fazy wstępnej, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie, n (%)						
				Nieotrzymanie leczenia	COVID-19	Niepowodzenie leczenia	Naruszenie protokołu*	Zdarzenia niepożądane	Wycofanie zgody	Inne
<b>SZC</b>										
HARMONIZE (SZC)	258	237 (92,9)	21 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	13 (5,0)	6 (2,3)	1 (0,4)
ZS-003**		***								
PLA	158	157 (99,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 2,5 g	141	137 (97,2)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	1 (0,7)	0 (0,0)
SZC 5 g	158	152 (96,2)	6 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	4 (2,5)	1 (0,6)
SZC 10 g	143	140 (97,9)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)
<b>PAT</b>										
OPAL-HK^		***								
PAT 1	92	85 (92,4)	7 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,3)	2 (2,2)	2 (2,2)	0 (0,0)
PAT 2	151	134 (88,7)	17 (11,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,3)	8 (5,3)	3 (2,0)	1 (0,7)
DIAMOND^ (PAT)^	1 195	878 (73,5)	317 (26,5)	13 (1,1)	46 (3,8)	160 (13,4)	98 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

\*w tym spełnienie kryteriów wykluczenia zgodnie z protokołem badania; \*\*nie przedstawiono wyników dla grupy SZC 1,25 g (dawkowanie niezgodne z ChPL); \*\*\*przedstawiono liczbę chorych wykluczonych z badania, część chorych pomimo ukończenia fazy wstępnej nie została zakwalifikowana do fazy podtrzymującej; ^dwie grupy pacjentów przyjmujących patiromer w różnych dawkach w zależności od wyjściowego poziomu potasu w surowicy; ^^w badaniu DIAMOND pacjentów wykluczonych po zmianie punktów końcowych przypisano do grup pacjentów niespełniających kryteriów włączenia.



Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstościach przerywania badania pomiędzy grupami SZC i placebo:

- w badaniu HARMONIZE (randomizowana faza podtrzymująca) - SZC 5 g: OR=0,94 [95%CI: 0,30; 2,93], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,12; 0,11], p=ns; NNH<sub>4 tyg.</sub>=na; SZC 10 g: OR=1,19 [95%CI: 0,42; 3,36], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,10; 0,14], p=ns; NNH<sub>4 tyg.</sub>=na;
- w badaniu ZS-003 (randomizowana faza wstępna) - SZC 2,5 g: OR=3,36 [95%CI: 0,35; 32,72], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>48 h</sub>=na; SZC 5 g: OR=6,20 [95%CI: 0,74; 52,09], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,001; 0,06], p=ns; NNH<sub>48 h</sub>=na; SZC 10 g: OR=4,58 [95%CI: 0,51; 41,51], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,05], p=ns; NNH<sub>48 h</sub>=na;
- w badaniu ZS-003 (randomizowana faza podtrzymująca) - SZC 2,5 g: OR=0,42 [95%CI: 0,04; 4,73], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na; SZC 5 g: OR=2,13 [95%CI: 0,19; 24,04], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na; SZC 10 g: OR=0,19 [95%CI: 0,01; 3,98], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,09; 0,02], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na.
- w badaniu DIALIZE - OR=2,06 [95%CI: 0,78; 5,41], p=ns; RD=0,06 [95%CI: -0,02; 0,15], p=ns; NNH<sub>8 tyg.</sub>=na.

Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie OPAL-HK był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych placebo niż w grupie chorych leczonych patiomerem (OR=0,30 [95%CI: 0,13; 0,73], p=0,008; RD=0,24 [95%CI: -0,41; -0,07], p=0,005; NNH<sub>8 tyg.</sub>=na).

W badaniach DIAMOND i PEARL-HD nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w częstościach przerywania badania pomiędzy grupami patiomeru i placebo (DIAMOND: OR=1,14 [95%CI: 0,64; 2,06], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,04], p=ns; NNH<sub>27 tyg.</sub>=na; PEARL-HD: OR=0,94 [95%CI: 0,05; 16,37], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,17; 0,16], p=ns; NNH<sub>7 tyg.</sub>=na).

Tab. 24. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie.

Przerwanie leczenia	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>SZC vs PLA</b>						
HARMONIZE SZC 5 g vs PLA	45/85	0,94 [0,30; 2,93]	ns	-0,07 [-0,12; 0,11]	ns	na
HARMONIZE SZC 10 g vs PLA	51/85	1,19 [0,42; 3,36]	ns	0,02 [-0,10; 0,14]	ns	na
ZS-003* SZC 2,5 g vs PLA	143/158	3,36 [0,35; 32,72]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
ZS-003* SZC 5 g vs PLA	158/158	6,20 [0,74; 52,09]	ns	0,03 [-0,001; 0,06]	ns	na
ZS-003* SZC 10 g vs PLA	141/158	4,58 [0,51; 41,51]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ZS-003** SZC 2,5 g vs PLA	54/46	0,42 [0,04; 4,73]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
ZS-003** SZC 5 g vs PLA	65/68	2,13 [0,19; 24,04]	ns	0,01 [-0,03; 0,07]	ns	na

Przerwanie leczenia	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZS-003** SZC 10 g vs PLA	63/61	0,19 [0,01; 3,98]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na
DIALIZE SZC vs PLA	96/99	2,06 [0,78; 5,41]	ns	0,06 [-0,02; 0,15]	ns	na
<b>PAT vs PLA</b>						
OPAL-HK PAT vs PLA	55/52	0,30 [0,13; 0,73]	0,008	-0,24 [-0,41; -0,07]	0,005	na
DIAMOND PAT vs PLA	439/439	1,14 [0,64; 2,06]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
PEARL-HD PAT vs PLA	17/16	0,94 [0,05; 16,37]	ns	-0,003 [-0,17; 0,16]	ns	na

\*randomizowana faza wstępna; \*\* randomizowana faza podtrzymująca.

### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „*zirconium cyclosilicate and hyperkalemia*”.

Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.06.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia.	Badanie HARMONIZE włączone do przeglądu.
NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate)10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia.	Badanie HARMONIZE-OLE włączone do przeglądu.*
NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia	Badanie ZS-003 włączone do przeglądu.
NCT03303521	A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialyzed Patients. (DIALIZE)	Badanie DIALIZE włączone do przeglądu.
NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia	Badanie ZS-002 włączone do przeglądu.*



Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months.	Badanie włączone do przeglądu.* ZS-005
NCT03532009	Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure (PRIORITIZE HF).	Badanie uwzględnione dodatkowo*.
Pozostałe badania		
NCT04727528	Study of the Effect of SZC on Serum Potassium and Serum Bicarbonate in Patients With Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated With Chronic Kidney Disease (NEUTRALIZE)	Badanie wykluczone z przeglądu. NEUTRALIZE
NCT05056727	A Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Chronic Kidney Disease (CKD) Progression in Participants With CKD and Hyperkalemia or at Risk of Hyperkalemia (STABILIZE-CKD).	Badanie zakończone** - brak wyników badania.
NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia (HARMONIZE GL).	Badanie Global wykluczone z przeglądu. HARMONIZE
NCT05382988	Sodium Zirconium Cyclosilicate Lowers Hyperkalemia After Parathyroidectomy (SZC).	Niewłaściwa populacja (szczególna grupa pacjentów).
NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K $\geq$ 5.8 (ENERGIZE)	Badanie wykluczone z przeglądu. ENERGIZE

\*w ramach dodatkowych dowodów naukowych; \*\*ze względu na brak odpowiedniej liczby chorych.

Tab. 26. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.06.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2017-003029-14	A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebo controlled study to reduce incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE).	Badanie włączone do przeglądu. DIALIZE
2014-004555-31	A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia	Badanie włączone do przeglądu.* ZS-005
2018-000175-33	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Three Month Duration Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure (PRIORITIZE HF).	Badanie uwzględnione dodatkowo*.
Pozostałe badania		

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2021-001911-96	A Phase 3, International, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Chronic Kidney Disease (CKD) Progression in Participants with CKD and Hyperkalaemia or at Risk of Hyperkalaemia	Badanie zakończone - brak wyników badania.
2017-003955-50	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE)	Badanie ENERGIZE wykluczone z przeglądu.

\*w ramach dodatkowych dowodów naukowych.



## 5 OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z patiromerem w populacji wnioskowanej, tj. dorosłych chorych z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących inhibitory RAAS.

Do 22 maja 2024 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC, spośród których do części głównej analizy włączono 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 w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ (badanie DIALIZE) (patrz rozdz. 4.2).

Dla wybranego komparatora zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie patiromeru i placebo, z czego do analizy włączono 2 badania przeprowadzone u 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 poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ (badanie PEARL-HD).

**Populacje badań włączonych do przeglądu różnią się pod kątem chorób współistniejących i stosowanego wcześniej leczenia.** W badaniach HARMONIZE i ZS-003 dla SZC włączono pacjentów bez względu na chorobę współistniejącą (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili odpowiednio 66% i 61% wszystkich chorych) i stosowanie inhibitorów RAAS (63-73% chorych stosowało RAASi). Natomiast w badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli przewlekłą chorobą nerek (w badaniu OPAL-HK w stadium 3-4, natomiast w badaniu DIAMOND w stadium 1-4), co wynikało z kryteriów włączenia do badania, oraz stosowali inhibitory RAAS. Dodatkowo okresy obserwacji (leczenia) różniły się w analizowanych badaniach i wynosiły: 2 tygodnie w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca po 2 dniach fazy wstępnej), 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana po 2 dniach fazy wstępnej), 8 tygodni w badaniu OPAL-HK (faza randomizowana po 4 tygodniach fazy wstępnej) oraz 54 tygodnie w badaniu DIAMOND (mediana czasu obserwacji: 27 tygodni). **Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie przedstawiono opisowe porównanie dla SZC vs PLA i PAT vs PLA i tabelaryczne zestawienie wyników (jeśli było możliwe).**

Mając na uwadze ocenę leku w analizowanej populacji chorych w ramach włączonych do przeglądu systematycznego badań w pierwszej kolejności analizowano wyniki w populacjach/subpopulacjach najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej.

W subpopulacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca poddawanych hemodializom również odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego na podstawie badań DIALIZE i PEARL-HD pomimo zbliżonych populacji i okresów obserwacji (patrz rozdz. 4.2.1). Wyniki badania PEARL-HD zostały opublikowane jedynie w abstrakcie konferencyjnym i na stronie *clinicaltrials.gov*. i budzą wątpliwości ze względu na niespójności w wynikach z informacjami zawartymi w innych częściach badania (co wykazała kontrola jakości wyników

przeprowadzona przez *National Library of Medicine*)<sup>14</sup>. Ponadto badanie zostało przeprowadzone w jednym ośrodku w Stanach Zjednoczonych, w którym włączono jedynie 18% chorych rasy białej, a raportowane w badaniach DIALIZE i PEARL-HD punkty końcowe uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego.

## 5.1 SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - populacja ogólna

Wyniki porównania skuteczności SZC vs PLA i PAT vs PLA w zakresie zmiany poziomu potasu i czasu do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w surowicy przedstawiono poniżej. Ze względu na duże różnice w punktach końcowych raportowanych w badaniach nie jest możliwe zestawienie pozostałych wyników.

Analizowane badania składały się z fazy wstępnej i fazy podtrzymującej) – szczegółowy opis badań przedstawiono w rozdz. 4.2.1. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie faz randomizowanych badań HARMONIZE, OPAL-HK i DIAMOND oraz drugiej fazy randomizowanej badania ZS-003 (faza podtrzymująca z dawkowaniem SZC zgodnym z fazą randomizowaną badania HARMONIZE).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania SZC vs PLA na podstawie faz wstępnych badań ZS-003 i HARMONIZE oraz faz podtrzymujących tych badań z uwzględnieniem punktów końcowych nieprzedstawionych w porównaniu SZC vs PAT przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 8.3 i 8.4).

### 5.1.1 Zmiana poziomu potasu w surowicy

W badaniu HARMONIZE pierwszorzędnym punktem końcowym był średni poziom potasu w surowicy od 8. do 29. dnia fazy randomizowanej. W badaniach ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana poziomu potasu w surowicy w trakcie leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi, przy czym w badaniach ZS-003 i DIAMOND wyniki przedstawiono w postaci średniej, a w badaniu OPAL-HK w postaci mediany. W badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Wyniki zarówno dla SZC, jak i patiromeru w odpowiednich badaniach wskazują na **korzyść analizowanych interwencji w porównaniu do placebo w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy**. W odpowiednich grupach przerywających leczenie SZC lub PAT (placebo) obserwowano istotny wzrost poziomu potasu, podczas gdy w grupach stosujących SZC lub patiromer poziom potasu pozostawał obniżony. Akceptując ograniczenia takiego porównania, można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu terapii.

---

<sup>14</sup> Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie *clinicaltrials.gov*.

Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy\*.

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l, średnia [95%CI]	MD [95%CI]; p
<b>SZC vs PLA - badanie HARMONIZE</b>			
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]	
PLA	82	0,6 [0,4; 0,7]	-
<b>SZC vs PLA - badanie ZS-003***</b>			
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 [-]	
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (populacja ogólna)</b>			
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]	
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z hiperkaliemią)</b>			
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]	
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z eGFR&lt;45ml/min/m<sup>2</sup>)</b>			
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; \*\*oszacowania własne na podstawie dostępnych danych; \*\*\*wartości zmiany potasu w surowicy zostały odczytane z wykresu.

Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności PAT vs PLA. Zmiana poziomu potasu w surowicy (mediana).

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy mediana, mediana [IQR]	Różnica [95%CI]; p
<b>PAT vs PLA - badanie OPAL-HK</b>			
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]	

## 5.1.2 Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii

W badaniach HARMONIZE, OAPL-HK i DIAMOND oceniano czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (w badaniu HARMONIZE >5,5 mmol/l, w badaniu DIAMOND >5,1 mmol/l, a w badaniu OPAL-HK >5,5 mmol/l i >5,1 mmol/l). W badaniu OPAL-HK przedstawiono jedynie wykresie, bez analizy statystycznej wyników (brak możliwości porównania).



Wyniki badań HARMONIZE i DIAMOND wskazują, że u pacjentów stosujących SZC lub patiromer ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii jest istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,5/5,1 mmol/l).

Badanie, grupa	N	Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii, dni, mediana	HR [95%CI], p
<b>SZC vs PLA - badanie HARMONIZE</b>			
SZC 5 g	45	14	p=0,02
SZC 10 g	50	28	p<0,01
PLA	82	7	-
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (populacja ogólna)</b>			
PAT	439	-	0,625 [0,449; 0,871], p<0,05
PLA	439	-	
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z hiperkaliemią)</b>			
PAT	182	-	0,547 [0,354; 0,845], p<0,05
PLA	172	-	
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z eGFR&lt;45ml/min/m<sup>2</sup>)</b>			
PAT	bd	-	0,577 [0,347; 0,961], p<0,05
PLA	bd	-	

## 5.2 SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - subpopulacja pacjentów poddawanych hemodializom

W badaniach DIALIZE i PEARL-HD oceniano różne punkty końcowe (patrz. 4.2.5), w związku z tym przeprowadzenie porównania jest niemożliwe. Poniżej krótko opisano wyniki obu badań.

Na podstawie wyników badania DIALIZE wykazano skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z placebo

- odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0-5,0 mmol/l podczas  $\geq 3$  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: 41,2% (40/97) vs 1,0% (1/99); OR=68,8 [95% CI: 10,9; 2810,9], p<0,001; RD=0,40 [0,30; 0,50], p<0,001; NNT<sub>8 tyg.</sub>=3 [2; 4];
- porównywalny odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej w obu analizowanych grupach: 2,1% (2/97) vs 5,1% (5/99); OR=0,40 [0,07; 2,09], p=ns; RD=-0,03 [-0,08; 0,02], p=ns; NNT<sub>8 tyg.</sub>=na.



Średnie poziomy potasu w surowicy przed i po dializie były porównywalne w obu analizowanych grupach: przed dializą SZC 5,8 mmol/l w porównaniu do PLA 5,9 mmol/l oraz po dializie SZC 3,8 mmol/l w porównaniu do PLA 3,9 mmol/l (DIALIZE).

W badanie PEARL-HD u pacjentów stosujących patiromer odnotowano 13 zdarzeń hiperkaliemii  $K^+$  >5,5 mmol/l w porównaniu do 41 zdarzeń w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie hiperkaliemii był mniejszy w grupie patiromeru w porównaniu z placebo (21% vs 71%,  $p=0,021$ ). Nie przedstawiono więcej wyników w zakresie skuteczności w badaniu PEARL-HD.

W odpowiednich badaniach wykazano, że zarówno SZC, jak i patiromer są skutecznymi terapiami w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ. Jednak na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwa ocena skuteczności SZC w porównaniu do patiromeru w analizowanej populacji chorych oraz wykazanie przewag jednej terapii na drugą.

## 6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań HARMONIZE i ZS-003 przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek (ze względu na brak wyników w subpopulacji chorych z hiperkaliemią i PChN) oraz badaniu DIALIZE w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ. Przedstawiono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badań OPAL-HK i DIAMOND w populacji pacjentów z hiperkaliemią (lub hiperkaliemią w wywiadzie) i chorobami współistniejącymi oraz badania PEARL-HD w populacji chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom i hiperkaliemią pomimo dializ. Pomimo heterogeniczności populacji wyniki porównania przedstawiono w postaci tabelarycznej (zestawienie wyników).

### 6.1 SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - populacja ogólna

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących okresów obserwacji:

- 2 tygodnie w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca),
- 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana),
- 9/10 tygodni w badaniu OPAL-HK (8-tygodniowa faza randomizowana + 1/2 tygodnie *follow-up* po zakończeniu leczenia);
- 27 tygodni (mediana okresu obserwacji w badaniu DIAMOND).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach przeprowadzono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w badaniu.

W analizie bezpieczeństwa oceniano punkty końcowe występujący we włączonych badaniach:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne zdarzenia niepożądane (hipokaliemia, zaparcia, biegunka, nudności).

Liczbę zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach badań włączonych do analizy, odsetki oraz obliczone parametry względne (OR), bezwzględne i (RD) oraz parametry NNH przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania SZC vs PLA na podstawie badań HARMONIZE i ZS-003 z uwzględnieniem punktów końcowych nieprzedstawionych w porównaniu SZC vs PAT przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 8.3.2, 8.4.2).

Tab. 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach HARMONIZE i ZS-003: SZC vs PLA oraz w badaniach OPAL-HK i DIAMOND: PAT vs PLA.

Punkt końcowy	SZC vs PLA (badania HARMONIZE i ZS-003)					PAT vs PLA (badania OPAL-HK i DIAMOND)			
	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH, [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	<b>Badanie HARMONIZE</b>					<b>Badanie OPAL-HK</b>			
	5 g	45/85	24 (53)	27 (32)	2,46 [1,17; 5,16], p=0,0178 0,22 [0,04; 0,39], p=0,0164 4 [2; 25]	55/52	26 (47)	26 (50)	0,90 [0,42; 1,91], p=ns -0,03 [-0,22; 0,16], p=ns na
	10 g	51/85	15 (29)	27 (32)	0,90 [0,42; 1,91], p=ns 0,02 [-0,18; 0,14], p=ns na				
	<b>Badanie ZS-003</b>					<b>Badanie DIAMOND</b>			
	2,5 g	54/46	11 (20)	9 (20)	1,05 [0,39; 2,81], p=ns 0,01 [-0,15; 0,17], p=ns na	439/439	320 (73)	325 (74)	0,94 [0,70; 1,27], p=ns -0,01 [-0,07; 0,05], p=ns na
	5 g	65/68	14 (22)	16 (24)	0,89 [0,40; 2,01], p=ns -0,02 [-0,16; 0,12], p=ns na				
	10 g	63/61	21 (33)	15 (25)	1,53 [0,70; 3,36], p=ns 0,08 [-0,07; 0,25], p=ns na				
Poważne zdarzenia niepożądane	<b>Badanie HARMONIZE</b>					<b>Badanie OPAL-HK</b>			
	5 g	45/85	5 (11)	0 (0)	23,22 [1,25; 430,21], p=0,0347 0,11 [0,02; 0,21], p=0,0221 9 [4; 62]	55/52	0 (0)	1 (2)	0,31 [0,01; 7,77], p=ns -0,02 [-0,07; 0,03], p=ns na
						<b>Badanie DIAMOND</b>			

Punkt końcowy	SZC vs PLA (badania HARMONIZE i ZS-003)					PAT vs PLA (badania OPAL-HK i DIAMOND)			
	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH, [95%CI]
	10 g	51/85	2 (4)	0 (0)	8,64 [0,41; 183,55], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns na	439/439	54 (12)	58 (13)	0,92 [0,62; 1,37], p=ns -0,01 [-0,05; 0,04], p=ns na
Hipokaliemia	<b>Badanie HARMONIZE</b>					<b>Badanie DIAMOND</b>			
	5 g	45/85	0 (0)	0 (0)	<del>0,13 [0,01; 2,44], p=ns -0,07 [-0,13; -0,01], p=0,0291 na</del>	439/439	65 (15)	47 (11)	1,45 [0,97; 2,16], p=ns 0,04 [-0,003; 0,09], p=ns na
	10 g	51/85	5 (10)	0 (0)	20,23 [0,09; 373,91], p=0,0433 0,10 [0,01; 0,18], p=0,024 10 [5; 77]				
Zaparcia	<b>Badanie HARMONIZE</b>					<b>Badanie OPAL-HK</b>			
	5 g	45/85	0	6 (7)	0,13 [0,01; 2,44], p=ns -0,07 [-0,13; -0,01], p=0,0291 na	55/52	2 (4)	0 (0)	4,91 [0,23; 104,67], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns na
						<b>Badanie DIAMOND</b>			
	10 g	51/85	1 (2)	6 (7)	0,26 [0,03; 2,25], p=ns -0,05 [-0,12; 0,02], p=ns na	439/439	11 (3)	5 (1)	2,23 [0,77; 6,47], p=ns 0,01 [-0,004; 0,03], p=ns na
Biegunka	<b>Badanie ZS-003</b>					<b>Badanie OPAL-HK</b>			
	2,5 g	54/46	2 (4)	2 (4)	0,85 [0,11; 6,26], p=ns -0,01 [-0,08; 0,07], p=ns na	55/52	2 (4)	0 (0)	4,91 [0,23; 104,67], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns na
						<b>Badanie DIAMOND</b>			
	5 g	65/68	2 (3)	3 (4)	0,69 p0,11; 4,26], p=ns -0,04 [-0,11; 0,02], p=ns na	439/439	19 (4)	15 (3)	1,28 [0,64; 2,55], p=ns



Punkt końcowy	SZC vs PLA (badania HARMONIZE i ZS-003)					PAT vs PLA (badania OPAL-HK i DIAMOND)			
	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH, [95%CI]
	10 g	63/61	0 (0)	0 (0)					0,10 [-0,02; 0,03], p=ns na
Nudności	<b>Badanie ZS-003</b>					<b>Badanie OPAL-HK</b>			
	2,5 g	54/46	2 (4)	1 (2)	1,73 [0,15; 19,73], p=ns 0,02 [-0,05; 0,08], p=ns na	55/52	2 (4)	0 (0)	4,91 [0,23; 104,67], p=ns 0,04 [-0,02; 0,10], p=ns na
	5 g	65/68	0 (0)	0 (0)		<b>Badanie DIAMOND</b>			
	10 g	63/61	1 (2)	0 (0)	2,95 [0,12; 73,88], p=ns 0,02 [-0,03; 0,06], p=ns na	439/439	4 (1)	4 (1)	1,00 [0,25; 4,02], p=ns 0,00 [-0,01; 0,01], p=ns na

## 6.2 SZC vs PLA oraz PAT vs PLA - subpopulacja pacjentów poddawanych hemodializom

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących okresów obserwacji:

- 8 tygodni w badaniu DIALIZE;
- 6 tygodni w badaniu PEARL-HD.

W analizie bezpieczeństwa oceniano punkty końcowe występujący we włączonych badaniach:

- zdarzenia niepożądane,
- poważne zdarzenia niepożądane.

Liczbę zdarzeń niepożądanych w poszczególnych grupach badania DIALIZE i PEARL-HD, odsetki oraz obliczone parametry względne (OR), bezwzględne i (RD) oraz parametry NNH przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DIALIZE: SZC vs PLA oraz w badaniu PEARL-HD: PAT vs PLA.

Punkt końcowy	Badanie DIALIZE				Badanie PEARL-HD			
	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH <sub>6 tyg.</sub> [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH <sub>6 tyg.</sub> [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	97/99	40 (42)	46 (47)	0,81 [0,46; 1,42], p=ns -0,05 [-0,19; 0,09], p=ns na	17/16	5 (29)	5 (31)	0,92 [0,21; 4,05], p=ns -0,02 [-0,33; 0,30], p=ns na
Poważne zdarzenia niepożądane	97/99	7 (7)	8 (8)	0,88 [0,31; 2,54], p=ns -0,01 [-0,08; 0,07], p=ns na	17/16	2 (12)	2 (13)	0,93 [0,12; 7,55], p=ns -0,01 [-0,23; 0,22], p=ns na
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane</b>								
Zaparcia	97/99	4 (4)	3 (3)	1,38 [0,30; 6,32], p=ns 0,01 [-0,04; 0,06], p=ns na	17/16	1 (6)	0 (0)	3,00 [0,11; 79,14], p=ns 0,06 [-0,09; 0,21], p=ns na
Biegunka	97/99	4 (4)	6 (6)	0,67 [0,18; 2,44], p=ns -0,02 [-0,08; 0,04], p=ns na	17/16	1 (6)	0 (0)	3,00 [0,11; 79,14], p=ns 0,06 [-0,09; 0,21], p=ns na

## 7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych (dorośli z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 22 maja 2024 r. (patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 23 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.8.

Zidentyfikowano 4 badania efektywności praktycznej (4 publikacje i 4 abstrakty), które szczegółowo opisano w poniższych podrozdziałach. Ze względu na brak badań spełniających w pełni kryteriów włączenia głównie w zakresie populacji, zdecydowano o włączeniu badań populacji zbliżonej do analizowanej.

Skrótowną charakterystykę badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.



Tab. 32. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
OPTIME I	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	589	244,5 dnia (SD: 98,9 dni, mediana: 229,0 dni).	dorośli pacjenci z hiperkaliemią stosujący inhibitory RAAS, którzy rozpoczęli leczenie SZC w warunkach ambulatoryjnych	SZC: 589 Optymalizacja RAASi: 456 Brak optymalizacji RAASi: 133
Rastogi 2024	międzynarodowe, obserwacyjne badanie kohortowe	retrospektywne	6 297	6 miesięcy	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, u których wystąpiła hiperkaliemia	SZC: 1 397 Brak terapii wiążącej potas: 4 900
RECOGNIZE I	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	1 153	6 miesięcy	dorośli pacjenci, którzy otrzymali leczenie SZC	SZC: 1 153 (748+405*)
Zhuo 2022	badanie kohortowe	retrospektywne	3 965 (po dostosowaniu)	średnia: 112 dni (SD=123); mediana: 58 dni (IQR: 43-123 dni)	dorośli pacjenci rozpoczynający leczenie SZC lub patiromerem	SZC: 1 126 PAT: 2 839

\*terapia krótkoterminowa + terapia długoterminowa.

## 7.1 OPTIME I

Badanie OPTIME I to retrospektywne, obserwacyjne i opisowe badanie kohortowe przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z hiperkaliemią stosujących inhibitory RAAS, którzy rozpoczęli leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem w warunkach ambulatoryjnych. W badaniu wykorzystano dokumentacje medyczne i dane administracyjne (ang. *claims datasets*) pochodzące z amerykańskiej bazy *HealthVerity* (styczeń 2018 - czerwiec 2020), dotyczące dorosłych pacjentów leczonych SZC w warunkach ambulatoryjnych na początkowym etapie leczenia RAASi (co najmniej 7 dni łącznej terapii).

Do badania kwalifikowano pacjentów z co najmniej 6-miesięczną dokumentacją medyczną przed rozpoczęciem terapii SZC. Założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynają terapię SZC w celu leczenia hiperkaliemii zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym (dlatego nie wymagano diagnozy hiperkaliemii lub określonego poziomu potasu w surowicy). Analizę przeprowadzono wśród wszystkich pacjentów oraz w następujących podgrupach: pacjenci bez schyłkowej niewydolności nerek, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i pacjenci z PChN i cukrzycą (cukrzyca typu I lub typu II).

Do badania włączono łącznie 589 pacjentów, w tym 472 pacjentów bez ESKD, 398 z PChN i 311 z PChN i cukrzycą. Średni czas trwania obserwacji w całej populacji wyniósł 244,5 dni (SD: 98,9 dni, mediana: 229,0 dni). Średni czas trwania terapii RAASi wyniósł 210,4 dnia (SD: 126,5 dni, mediana: 208,0 dni), a średni czas trwania terapii SZC wyniósł 88,1 dni (SD: 80,8 dni, mediana: 58,0 dni).

W analizowanej populacji u większości pacjentów (456/589 [77,4%]) zoptymalizowano terapię RAASi po rozpoczęciu terapii SZC. Większość pacjentów (69,6%; 410/589) utrzymało to samo dawkowanie, a u 7,8% (46/589) pacjentów zwiększono dawkę. Mniej niż jedna czwarta pacjentów nie uzyskiwała optymalizacji terapii RAASi po rozpoczęciu terapii SZC (22,6%): niektórzy pacjenci (17,3%) przerwali leczenie RAASi (102/589), a 5,3% (31/589) miało zmniejszoną dawkę. Optymalizacja RAASi była podobna u pacjentów w podgrupach.

Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 61 lat, a większość pacjentów stanowili mężczyźni (65,2%). Większość pacjentów (61,0%) w momencie rozpoczęcia terapii SZC miała diagnozę hiperkaliemii. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi było nadciśnienie tętnicze (91,3%), cukrzyca (70,1%) i PChN stadium 3-5 (67,6%). Dodatkowo 19,9% pacjentów miało ESKD na początku badania. Poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do analizy.

Tab. 33. Charakterystyka wyjściowa\* pacjentów w badaniu OPTIME I.

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (N=589)	Optymalizacja RAASi** (N=456)	Brak optymalizacji RAASi*** (N=133)
Wiek, lata, średnia (SD)	61,02 (12,97)	60,82 (12,81)	61,70 (13,53)
Mężczyźni, n (%)	384 (65)	291 (64)	93 (70)
Hiperkaliemia, n (%)	359 (61)	268 (59)	91 (68)
<b>Choroby współistniejące, n (%)</b>			



Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (N=589)	Optymalizacja RAASI** (N=456)	Brak optymalizacji RAASI*** (N=133)
PChN stadium 3-5	398 (68)	314 (69)	84 (63)
ESKD	117 (20)	86 (19)	31 (23)
Zastoinowa niewydolność serca	149 (25)	114 (25)	35 (26)
Choroba wieńcowa	154 (26)	112 (25)	42 (32)
Cukrzyca	413 (70)	316 (69)	97 (73)
Nadciśnienie tętnicze	538 (91)	416 (91)	122 (92)
<b>Poprzednie terapie hiperkaliemii, n (%)</b>			
Patiromer	106 (18)	85 (19)	21 (16)
Polistyrenosulfonian sodu	92 (16)	66 (15)	26 (20)
Diuretyki pętlowe	250 (42)	185 (41)	65 (49)
Tiazydy i tiazydopodobne leki moczopędne	96 (16)	75 (16)	21 (16)
<b>Inne poprzednie terapie, n (%)</b>			
Beta blokery	367 (62)	284 (62)	83 (62)
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	51 (9)	40 (9)	11 (8)

\*dotyczy okresu 6 miesięcy przed rozpoczęciem terapii SZC; \*\*pacjenci z tą samą lub zwiększoną dawką RAASI; \*\*\*pacjenci ze zmniejszoną dawką RAASI lub którzy przegrali terapię.

W momencie rozpoczęcia terapii SZC, zarówno u pacjentów z optymalizacją i bez optymalizacji RAASI, najczęściej stosowanym inhibitorem RAAS były inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) i agoniści receptora angiotensyny (ARB) - patrz poniższa tabela.

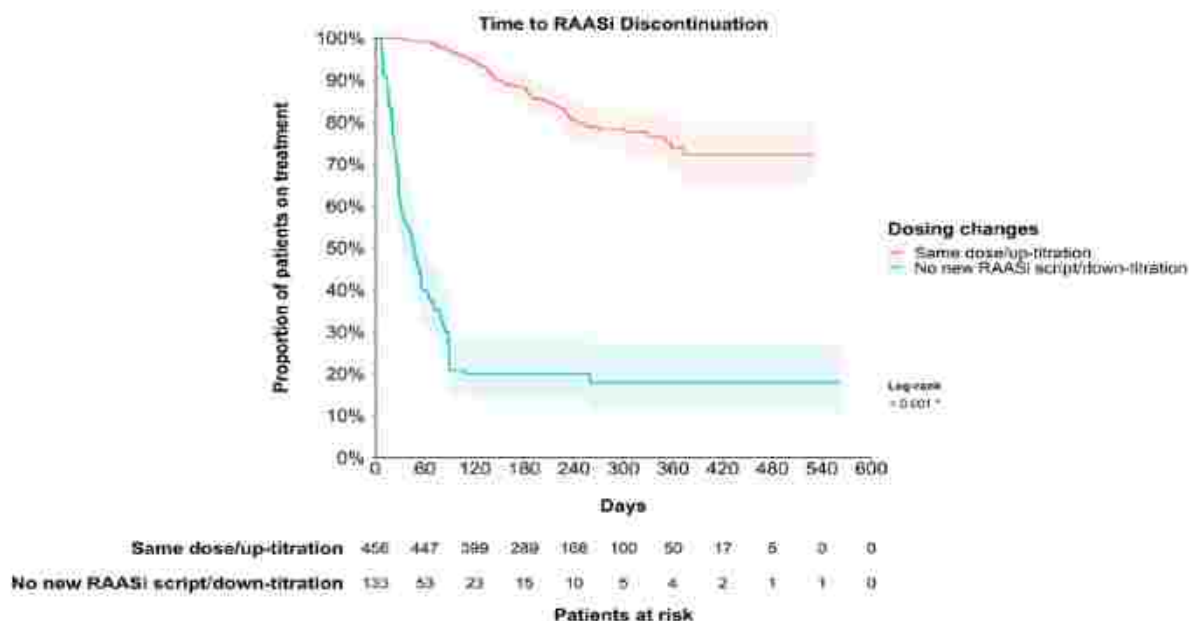
Tab. 34. Stosowanie RAASI w momencie rozpoczęcia terapii SZC.

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci (N=589)	Optymalizacja RAASI** (N=456)	Brak optymalizacji RAASI*** (N=133)
RASI, n (%)	556 (94)	430 (94)	126 (95)
ACEi	301 (51)	232 (51)	69 (52)
ARB	249 (42)	195 (43)	54 (41)
ARNi	19 (3)	15 (3)	4 (3)
DRI	1 (<1)	1 (<1)	0 (0)
MRA, n (%)	70 (12)	56 (12)	14 (11)

RAASI - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron; RASI -inhibitory układu renina-angiotensyna; ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny ARB - agoniści receptora angiotensyny; ARNi- inhibitor neprylizyny; DRI - bezpośredni inhibitor reniny (ang. *direct renin inhibitor*); MRA - antagonist receptoru mineralokortykoidów; \*pacjenci z tą samą lub zwiększoną dawką RAASI; \*\*pacjenci ze zmniejszoną dawką RAASI lub którzy przegrali terapię.

Podczas obserwacji, średni czas do przerwania leczenia nie został osiągnięty dla całej analizowanej populacji - 61,1% pacjentów było nadal leczonych RAASI po 1 roku. W subpopulacji pacjentów z optymalizacją RAASI w momencie rozpoczęcia SZC, 73,9% pacjentów pozostawało na RAASI po roku. Natomiast w subpopulacji pacjentów bez optymalizacji RAASI tylko 17,9% pacjentów nadal przyjmowało RAASI po roku, mediana czasu do przerwania leczenia wyniosła 46,0 dni).

Ryc. 3. Median czasu od rozpoczęcia terapii SZC do przerywania RAASi.



Analiza wykazała, że czynniki mające wpływ na udaną optymalizację RAASi obejmowały:

- mniejszą liczbę wcześniejszych hospitalizacji (OR=0,79 [95%CI: 0,63; 1,00];  $p<0,05$ );
- mniejszą liczbę wcześniejszych wizyt na SOR (OR=0,78 [95%CI: 0,63; 0,96];  $p<0,05$ ).

Wśród pacjentów bez ESKD, czynniki mające wpływ na udaną optymalizację RAASi obejmowały:

- mniejszą liczbę wcześniejszych wizyt na SOR (OR=0,75 [95%CI: 0,57; 0,97],  $p<0,05$ );
- płeć żeńską (OR=0,48 [95%CI 0,28; 0,81],  $p<0,01$ ).

Wśród pacjentów z PChN jedynym czynnikiem mającym wpływ na udaną optymalizację RAASi terapią była płeć żeńska (OR=0,36 [95%CI: 0,19; 0,65],  $p<0,001$ ).

Wyniki badania OPTIME I wskazują, że rozpoczęcie terapii SZC pozwala u większości pacjentów na utrzymanie lub zwiększenie dawki stosowanych inhibitorów RAAS, nawet u pacjentów z wysokim ryzykiem hiperkaliemii. Wyniki badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki z badań klinicznych (np. ZS-005), które wskazują na korzyści nowych terapii przeciwhiperkaliemicznych na optymalizację RAASi.

## 7.2 Rastogi 2024

Badanie Rastogi 2024 to obserwacyjne badanie kohortowe, którego celem było porównanie prawdopodobieństwo utrzymania (ustabilizowanej/zwiększonej) terapii inhibitorem układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi) po 6 miesiącach od wystąpienia hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca (HF) w USA, Japonii i Hiszpanii, którzy otrzymywali sodu cyrkonu cyklokrzemian (SZC) przez co najmniej 120 dni



w porównaniu do osób, którym nie przepisano leku wiążącego potas ( $K^+$ ). W badaniu wykorzystano długoterminowe, zbierane retrospektywnie, dane z dokumentacji medycznych i dane administracyjne w Stanach Zjednoczonych (*Optum's Clinformatics Data Mart*), Japonii (*Medical Data Vision (MDV)*) i Hiszpanii (*BIG-PAC*).

Do badania włączono dwie kohorty: SZC i bez substancji wiążącej  $K^+$  (kontrolna). Kohorta SZC obejmowała pacjentów, którym wydano lub wypisano receptę na SZC i stosowali SZC przez co najmniej 120 dni (dopuszczalna luka 7 dni). Wymóg co najmniej 120 dni ciągłego leczenia zastosowano w celu identyfikacji pacjentów długotrwale leczonych SZC. Kohorta bez leku wiążącego  $K^+$  obejmowała pacjentów z zarejestrowanym epizodem hiperkaliemii szpitalnej lub ambulatoryjnej i bez recepty na dowolny lek wiążący potas (SZC, patiromer, polistyrenosulfonian sodu lub polistyrenosulfonian wapnia) w ciągu 180 dni obserwacji. Do obu kohort kwalifikowano dorosłych pacjentów z rozpoznaniem niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek, którzy nie byli poddawani hemodializie w okresie wyjściowym przed datą włączenia) oraz stosowali co najmniej jeden rodzaj RAASi w ciągu 120 dni przed datą indeksowania (tj. spełnienie warunków włączenia do badania).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy kontynuowali (utrzymali) terapię RAASi 180 dni po indeksowaniu. Definicja terapii utrzymanej w porównaniu do zredukowanej została oparta na poszczególnych terapiach RAASi (ACEi, ARB, ARNi i MRA) oraz dawkach, na które pacjenci mieli przepisane recepty przed datą indeksowania (przy zastosowaniu 120-dniowego okresu wstecznego) w porównaniu do 180 dni okresu obserwacji po dacie indeksowania. Utrzymywanie terapii RAASi zdefiniowano jako przepisanie po dacie indeksowania co najmniej tej samej liczby terapii RAASi co przed datą indeksowania; do tej kategorii zalicza się ustabilizowanie terapii RAASi (stosowanie tej samej liczby terapii i takich samych dawek RAASi) lub rozszerzenie terapii RAASi (stosowanie dodatkowych terapii RAASi i/lub wyższych dawek). Zredukowaną terapię RAASi zdefiniowano jako terapię RAASi, która została przerwana (brak wypełnionej recepty na jakąkolwiek klasę RAASi) lub ograniczona (zastosowanie mniejszej liczby terapii RAASi lub gdy dawka co najmniej jednej klasy RAASi przed datą indeksowania została zmniejszona o  $\geq 25\%$  po dacie indeksowania).

Przed dostosowaniem populacji (PSM, ang. *propensity score matching*) łącznie 582, 888 i 104 pacjentów odpowiednio ze Stanów Zjednoczonych, Japonii i Hiszpanii spełniło kryteria włączenia do kohorty SZC oraz 102 537, 22 771 i 2274 spełniło kryteria włączenia do kohorty kontrolnej. Po dostosowaniu w stosunku 1:4 uwzględniono:

- w grupie SZC: 565, 776 i 56 pacjentów odpowiednio ze Stanów Zjednoczonych, Japonii i Hiszpanii;
- w grupie bez substancji wiążącej  $K^+$ : 2 068, 2 629 i 203 pacjentów odpowiednio ze Stanów Zjednoczonych, Japonii i Hiszpanii.

Do badania włączono pacjentów w średnim wieku ok. 69-76 lat. Kobiety stanowiły 33-45% populacji w zależności od ramienia i kraju. Większość (75-97%) pacjentów włączonych miała przewlekłą chorobę nerek. Poniżej przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy.

Tab. 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Rastogi 2024.

Charakterystyka	USA		Japonia		Hiszpania	
	SZC (N=565)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=2 068)	SZC (N=576)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=2 629)	SZC (N=56)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=203)
Wiek, lata, średnia (SD)	72,1 (10,2)	72,4 (9,8)	75,8 (10,9)	76,2 (10,3)	71,8 (8,3)	69,4 (11,1)
Kobiety, n (%)	249 (44)	923 (45)	258 (33)	886 (34)	23 (41)	84 (41)
Hiperkaliemia <sup>*^</sup> , n (%)						
Łagodna	30 (28)	114 (28)	21 (28)	69 (41)	15 (27)	55 (27)
Umiarkowana	44 (41)	160 (39)	30 (40)	57 (34)	31 (55)	116 (57)
Ciężka	33 (31)	139 (34)	24 (32)	43 (25)	10 (18)	32 (16)
Brak danych	458 (81)	1 655 (80)	701 (90)	2 460 (94)	0 (0)	0 (0)
PChN, n (%)	545 (97)	1 997 (97)	631 (81)	2 239 (85)	42 (75)	154 (76)
PChN 3	247 (47)	892 (46)	40 (18)	108 (15)	25 (61)	103 (74)
PChN 4	217 (42)	820 (43)	75 (35)	270 (38)	13 (32)	33 (24)
PChN 5	59 (11)	219 (11)	99 (46)	333 (47)	3 (7)	3 (2)
Brak danych	27 (5)	88 (4)	417 (54)	1 528 (58)	1 (2)	15 (7)
Niewydolność serca, n (%)	196 (35)	708 (34)	572 (74)	1 960 (75)	18 (32)	70 (35)
Cukrzyca, n (%)	446 (79)	1 657 (80)	725 (93)	2 467 (94)	34 (61)	123 (61)
Pierwszy przypadek hiperkaliemii, n (%)	43 (8)	153 (7)	148 (19)	280 (11)	3 (5)	2 (1)
Nawracająca hiperkaliemia, n (%)	522 (92)	1 915 (93)	628 (81)	2 349 (89)	53 (95)	201 (99)
Recepta na lek wiążący potas <sup>**</sup> , n (%)	302 (54)	979 (47)	572 (74)	2 151 (82)	30 (54)	54 (27)

\*proporcje bez uwzględnienia pacjentów z brakującymi danymi; łagodną, umiarkowaną i ciężką hiperkaliemię zdefiniowano jako K<sup>+</sup> odpowiednio 5-5,49 mmol/l; 5,5-5,99 mmol/l i ≥6,0 mmol/l; \*\*w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem terapii SZC lub epizodem hiperkaliemii kwalifikującym do grupy kontrolnej.

W obu kohortach zarówno przed, jak i po rozpoczęciu terapii SZC lub epizodzie hiperkaliemii kwalifikującym do grupy kontrolnej pacjenci stosowali inhibitory RAAS (patrz poniższa tabela). Odsetek pacjentów stosujących ARNi był podobny lub wzrósł w okresie przed i po indeksowaniu w kohorcie SZC i spadł w kohorcie bez środka wiążącego K<sup>+</sup>. Odsetek pacjentów stosujących ACEi, ARB i MRA ogólnie zmniejszył się w obu kohortach porównując dane przed i po indeksowaniu, chociaż redukcje były liczbowo większe w kohorcie niestosującej środka wiążącego K<sup>+</sup>.

Tab. 36. Stosowanie RAASi przed indeksowaniem i w ciągu 180 dni po indeksowaniu.

RAASi	USA		Japonia		Hiszpania	
	SZC (N=565)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=2 068)	SZC (N=576)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=2 629)	SZC (N=56)	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup> (N=203)
<b>Przed indeksowaniem</b>						
ACEi, n (%)	249 (44)	913 (44)	117 (15)	391 (15)	25 (45)	96 (47)
ARB, n (%)	265 (47)	998 (48)	610 (79)	2 069 (79)	28 (50)	99 (49)
ARNi, n (%)	40 (7)	136 (7)	57 (7)	190 (7)	4 (7)	15 (7)
MRA, n (%)	78 (14)	259 (13)	145 (19)	467 (18)	11 (20)	41 (20)
<b>Po indeksowaniu</b>						
ACEi, n (%)	189 (34)	540 (26)	95 (12)	231 (9)	18 (32)	65 (32)
ARB, n (%)	212 (38)	656 (32)	515 (66)	1 261 (48)	25 (45)	61 (30)
ARNi, n (%)	41 (7)	104 (5)	110 (14)	196 (8)	4 (7)	10 (5)
MRA, n (%)	57 (10)	129 (6)	129 (17)	270 (10)	10 (18)	21 (10)

Odsetki pacjentów, którzy przerwali, zmniejszyli, ustabilizowali lub zwiększyli terapię RAASi w każdym kraju przedstawiono w Tab. 37. Odsetki pacjentów, którzy kontynuowali jakąkolwiek terapię RAASi (tj. nie przerwali) po 180 dniach były istotnie statystycznie wyższe w kohortach SZC niż w kohortach niestosujących środka wiążącego K<sup>+</sup> (USA: 80,2% vs 64,8%, p<0,0001; Japonia: 90,7% vs 64,8%, p<0,0001; Hiszpania: 82,1% vs 64,0%, p=0,0102).

Tab. 37. Odsetek pacjentów, którzy przerwali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem w USA, Japonii i Hiszpanii.

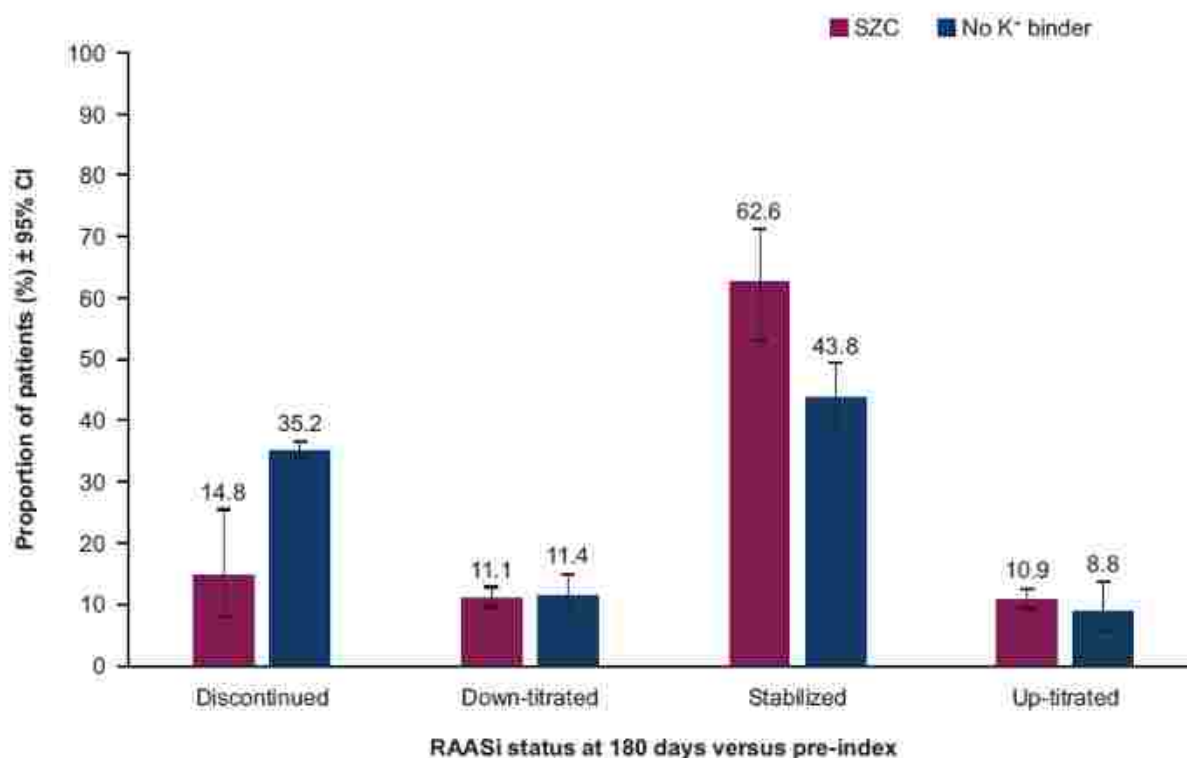
Parametr	SZC	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup>	p
USA	N=565	N=2 068	
Przerwanie terapii	112 (20)	727 (35)	<0,0001
Ograniczenie terapii	64 (11)	243 (12)	ns
Stabilizacja terapii	327 (58)	976 (47)	<0,0001
Rozszerzenie terapii	62 (11)	122 (6)	<0,0001
Japonia	N=776	N=2 629	
Przerwanie terapii	72 (9)	926 (35)	<0,0001
Ograniczenie terapii	84 (11)	232 (9)	ns



Parametr	SZC	Brak terapii wiążącej K <sup>+</sup>	p
Stabilizacja terapii	536 (69)	1 283 (49)	<0,0001
Rozszerzenie terapii	84 (11)	188 (7)	0,0012
Hiszpania	N=56	N=203	
Przerwanie terapii	10 (18)	73 (36)	0,0102
Ograniczenie terapii	7 (13)	32 (16)	ns
Stabilizacja terapii	33 (59)	63 (31)	0,0001
Rozszerzenie terapii	6 (11)	35 (17)	ns

Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przegrali terapię RAASi były niższe w kohorcie SZC niż w kohorcie bez środka wiążącego K<sup>+</sup> (14,8% vs 35,2%). Odsetek pacjentów, u których ograniczono terapię RAASi był podobny w kohortach SZC w porównaniu z kohortami bez substancji wiążącej K<sup>+</sup> (11,1% vs 11,4%). Wyższy odsetek pacjentów w kohorcie SZC niż w kohorcie bez środka wiążącego K<sup>+</sup> miał ustabilizowaną (62,6% vs 43,8%) oraz rozszerzoną (10,9% vs 8,8%) terapię RAASi (patrz Ryc. 4).

Ryc. 4. Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przegrali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem.



Po 180 obserwacji 68,9% (USA), 79,9% (Japonia) i 69,6% (Hiszpania) pacjentów w kohortach SZC w porównaniu z 53,1% (USA), 56,0% (Japonia) i 48,3% (Hiszpania) pacjentów w kohortach niestosujących substancji wiążącej K<sup>+</sup> utrzymało (ustabilizowaną lub rozszerzoną) terapię RAASi stosowaną przed początkiem obserwacji. Odsetki pacjentów utrzymujących terapię



RAASi były istotnie statystycznie wyższe w grupach SZC w porównaniu do grup niestosujących substancji wiążącej K<sup>+</sup> (USA: OR=2,02 [95%CI: 1,65; 2,46], p<0,00001; Japonia: OR=3,14 [95%CI: 2,58; 3,82], p<0,0001; Hiszpania: OR=2,83 [95%CI: 1,46; 5,46], p=0,002). Metaanaliza wykazała, że szanse na kontynuację terapii RAASi były 2,5 razy większe w grupie SZC w porównaniu z kohortą niestosującą leków wiążących K<sup>+</sup> (OR=2,56 [95%CI: 1,92; 3,41], p<0,0001).

Podsumowując, w badaniu Rastogi 2024 przeprowadzonym w ramach rutynowej praktyki klinicznej w trzech krajach, wykazano, że u pacjentów leczonych SZC prawdopodobieństwo utrzymania terapii RAASi zgodnej z wytycznymi było znacznie większe po 6 miesiącach od wystąpienia hiperkaliemii w porównaniu z pacjentami nieleczonymi środkiem wiążącym potas.

## 7.3 RECOGNIZE I

Badanie RECOGNIZE I to retrospektywne, obserwacyjne i opisowe badanie kohortowe, którego celem była

- ocena wykorzystania zasobów opieki medycznej (hospitalizacje, wizyty na SOR i wizyty ambulatoryjne) łącznie oraz związanych z hiperkaliemią u pacjentów otrzymujących długoterminową terapię SZC (zdefiniowaną jako >90 dniowy zapas SZC wydany podczas 180-dniowej obserwacji) oraz krótkoterminową terapię SZC (zdefiniowaną jako ≤90 dniowy zapas SZC wydany podczas 180-dniowej obserwacji);
- zidentyfikowanie cech pacjenta powiązanych z długoterminową w porównaniu z krótkoterminową terapią SZC w warunkach ambulatoryjnych.

Hospitalizacje, wizyty na SOR i wizyty ambulatoryjne związane z hiperkaliemią zdefiniowano jako wizyty z rozpoznaniem hiperkaliemii zgodnie z modyfikacją kliniczną Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 (ICD-10-CM, ang. *International Classification of Diseases 10th Revision Clinical Modification*). W badaniu wykorzystano dokumentacje medyczne i dane administracyjne (ang. *claims data*) pochodzące z amerykańskiej bazy *HealthVerity*.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≥18 lat, którzy po raz pierwszy otrzymali SZC w warunkach ambulatoryjnych od stycznia do grudnia 2019 r. (data indeksowania). Pacjenci musieli mieć ≥ 6 miesięcy (≥180 dni) ciągłego ubezpieczenia medycznego i aptecznego przed (okres bazowy) i po (okres obserwacji) dacie indeksowania (całkowity zakres 12 miesięcy).

Ostatecznie do badania włączono 1 153, w tym 748 (64,9%) pacjentów, którzy otrzymali krótkoterminową terapię SZC (≤90 dni) i 405 (35,1%) pacjentów, którzy otrzymywali długoterminową terapię podtrzymującą SZC (>90 dni). Spośród 1 153 pacjentów przyjmujących SZC, 266 (23,1%) i 799 (69,3%) pacjentów przyjmowało średnią dzienną dawkę SZC wynoszącą odpowiednio 5 g i 10 g. Większość pacjentów (92,4%) przyjmowała średnie dzienne dawki SZC wynoszące 5 g lub 10 g, podczas gdy 88 (7,6%) pacjentów przyjmowało średnią dawkę dobową wynoszącą 15 g.

W populacji ogólnej średni wiek pacjentów wyniósł 60,2 (SD=13,9) lat, a 61,2% stanowili mężczyźni. Ponad połowa (58,5%) pacjentów miała przewlekłą chorobę nerek w stadium 3-5

lub nieokreślonym, 57,1% pacjentów otrzymywało terapię RAASi na początku badania. W całej populacji najczęstszymi chorobami współistniejącymi z hiperkaliemią były: nadciśnienie tętnicze (88,9%) i cukrzyca typu 2 (62,6%). Poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do analizy.

Tab. 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu RECOGNIZE I.

Charakterystyka	SZC krótkoterminowa (N=748)	SZC długoterminowa (N=405)
Wiek, lata, średnia (SD)	60,1 (14,0)	60,4 (13,7)
Mężczyźni, n (%)	459 (61)	247 (61)
<b>PChN, n (%)</b>		
Stadium 3-5/nieokreślony	412 (55)	263 (65)
Nieokreślony	20 (3)	10 (3)
Stadium 3	162 (22)	120 (30)
Stadium 4	164 (22)	101 (25)
Stadium 5	66 (9)	32 (8)
ESKD	229 (31)	102 (25)
Brak PChN	107 (14)	40 (10)
<b>Choroby współistniejące z hiperkaliemią, n (%)</b>		
Nadciśnienie tętnicze	663 (89)	362 (89)
Cukrzyca	481 (64)	253 (63)
Cukrzyca typu 1	78 (10)	44 (11)
Cukrzyca typu 2	473 (63)	249 (62)
Choroba wieńcowa	200 (27)	88 (22)
Zastoinowa HF	203 (27)	82 (20)
Choroba wątroby	87 (12)	36 (9)
<b>Leczenie hiperkaliemii, n (%)</b>		
Dializy	165 (22)	77 (19)
Patiromer	132 (18)	103 (25)
Polistyrenosulfonian sodu	141 (19)	66 (16)
<b>RAASi, n (%)</b>	418 (56)	240 (59)
ACEi	21 (29)	133 (33)
ARB	180 (24)	106 (26)
ARNi	19 (3)	8 (2)
Bezpośredni inhibitor reniny	1 (<1)	0 (0)
MRA	51 (7)	27 (7)

W populacji całkowitej odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu hiperkaliemii w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji był 33% niższy w przypadku terapii długoterminowej w porównaniu z krótkoterminową terapią SZC (10,1% vs 15,1%;  $p < 0,05$ ). Analogicznie odsetek pacjentów hospitalizowanych bez względu na przyczynę był 23% niższy w przypadku terapii długoterminowej w porównaniu z krótkoterminową terapią SZC (22,5%

vs 29,3%;  $p < 0,05$ ). Długoterminowa terapia SZC związana była również ze znacznie niższym odsetkiem pacjentów wymagających wizyty na SOR w porównaniu z krótkoterminową terapią SZC (20,0% vs 26,3%;  $p < 0,05$ ). W przypadku wizyt na SOR z powodu hiperkaliemii nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy krótko- i długoterminową terapią SZC.

Wśród pacjentów hospitalizowanych z jakiegokolwiek przyczyny w trakcie okresu obserwacji, 45,1% (41/91) pacjentów, którzy byli w trakcie terapii długoterminowej i 51,6% (113/219) wśród osób poddawanych krótkoterminowej terapii miało co najmniej jedną hospitalizację z powodu hiperkaliemii (patrz Tab. 2).

Tab. 39. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej (HRU) u pacjentów leczonych SZC w badaniu RECOGNIZE I.

Parametr	SZC krótkoterminowa (N=748)	SZC długoterminowa (N=405)
<b>Wykorzystanie zasobów opieki medycznej związanych z hiperkaliemią, odsetek pacjentów, n % /liczba wizyt, średnia (SD)</b>		
Hospitalizacje	113 (15) / 0,23 (0,65)	41 (10)* / 0,16 (0,60)*
Wizyty na SOR	34 (5) / 0,05 (0,26)	14 (4) / 0,04 (0,26)
Wizyty ambulatoryjne	346 (46) / 1,14 (2,58)	210 (52) / 1,35 (2,41)*
<b>Wykorzystanie zasobów opieki medycznej bez względu na przyczynę, odsetek pacjentów, n % /liczba wizyt, średnia (SD)</b>		
Hospitalizacje	21 (29) / 0,59 (1,28)	91 (23)* / 0,41 (0,99)*
Wizyty na SOR	197 (26) / 0,41 (0,86)	81 (20)* / 0,33 (0,86)*
Wizyty ambulatoryjne	665 (89) / 12,86 (16,32)	375 (93) / 12,94 (14,59)

\* $p < 0,05$  vs terapia krótkoterminowa.

Analiza wykazała, że następujące cechy związane są ze znacznie większymi szansami na terapią długoterminową SZC w porównaniu z terapią krótkoterminową:

- pochodzenie pacjentów z regionu zachodniego (w porównaniu ze środkowo-zachodnim): OR=1,91 [95%CI: 1,25; 2,94],  $p < 0,01$ ;
- PChN w stadium 3 lub nieokreślonym w porównaniu do braku PChN: OR=1,93 [95%CI: 1,14; 3,37],  $p < 0,05$ .

Liczba hospitalizacji bez względu na przyczynę w momencie włączenia do badania związana była ze znacznie mniejszymi szansami na długoterminową terapię SZC w porównaniu z terapią krótkoterminową (OR=0,81 [95%CI: 0,65; 0,97],  $p < 0,05$ ).

Wyniki badania RECOGNIZE I wskazują na że **długotrwałe leczenie podtrzymujące SZC może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z hiperkaliemią w porównaniu z terapią krótkoterminową.**

## 7.4 Zhuo 2022

Badanie **Zhuo 2022** to badanie kohortowe, którego celem było porównanie bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianem i patiomeru w ramach rutynowej praktyki



klinicznej. W badaniu wykorzystano dokumentacje medyczne i dane administracyjne pochodzące z amerykańskiej bazy *Optum Clinformatics Data Mart* (Optum).

Do badania włączono dorosłych pacjentów, którym po raz pierwszy przepisano SZC lub patiromer w terminie od 18 maja 2018 r. do 30 września 2020 r. Datę uwzględnienia w kohorcie stanowił dzień realizacji pierwszej recepty. Kwalifikowano pacjentów, dla których dostępne były dane medyczne dla 180 dni przed rozpoczęciem leczenia. Wykluczono pacjentów, którzy w ciągu tych 180 dni stosowali SZC lub patiromer, pacjentów dializowanych oraz pacjentów z przeszczepem nerki.

Obserwację pacjentów rozpoczęto 1. dnia po włączeniu do kohorty i kontynuowano do czasu wystąpienia któregokolwiek z następujących zdarzeń: punkt końcowy, gon, dodanie nowego leku (leku stanowiącego terapię porównawczą dla każdego z ramion), przerwanie terapii, koniec badania lub koniec dokumentacji medycznej, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF, ang. *hospitalization for heart failure*). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały hospitalizację z powodu pierwotnej niewydolności serca, śmiertelność z dowolnej przyczyny i ciężki obrzęk.

Łącznie 4 644 pacjentów, w tym 1 259 pacjentów, którym przepisano SZC i 3 385 pacjentów, którym przepisano patiromer, spełniło kryteria włączenia do badania. Z tych pacjentów wygenerowano dwie kohorty: 1 126 pacjentów rozpoczynających leczenie SZC i 2 839 pacjentów rozpoczynających leczenie patiromerem, których dostosowano (PSM) do kohorty SZC. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wyniósł 72 (SD=10) lata, a 56% pacjentów stanowili mężczyźni. Około jedna trzecia pacjentów miała niewydolność serca. Większość pacjentów (85%) miała przewlekłą chorobę nerek w stadium 3-5 i ponad 70% pacjentów cukrzycę. Około 60% pacjentów stosowało ACEi lub ARB w momencie włączenia do badania. Charakterystykę pacjentów w zakresie wybranych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Zhuo 2022.

Charakterystyka	Przed dostosowaniem		Po dostosowaniu	
	SZC (N=1 259)	PAT (N=3 385)	SZC (N=1 126)	PAT (N=2 839)
Wiek, lata, średnia (SD)	82,6 (10,4)	72,0 (11,1)	72,4 (10,6)	72,3 (10,7)
Mężczyźni, n (%)	731 (58)	1 873 (55)	636 (57)	1 599 (56)
Niewydolność serca, n (%)	356 (28)	1 099 (33)	333 (30)	270 (31)
Obrzęk, n (%)	254 (20)	781 (23)	232 (21)	608 (21)
Hiperkaliemia, n (%)	900 (72)	2 439 (72)	796 (71)	2 025 (71)
Hipokaliemia, n (%)	63 (5)	168 (5)	57 (5)	140 (5)
Hipomagnezemia, n (%)	74 (6)	203 (6)	67 (6)	169 (6)
Przewlekła choroba nerek stadium 1-2, n (%)	99 (8)	290 (9)	94 (8)	242 (9)
Przewlekła choroba nerek stadium 3-5, n (%)	1 076 (86)	2 879 (85)	956 (85)	2 421 (85)



Charakterystyka	Przed dostosowaniem		Po dostosowaniu	
	SZC (N=1 259)	PAT (N=3 385)	SZC (N=1 126)	PAT (N=2 839)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	1 187 (94)	3 204 (95)	1 060 (94)	2 680 (94)
Cukrzyca typu 1 lub 2, n (%)	892 (71)	2 433 (72)	793 (70)	2 014 (71)
ACEi lub ARB, n (%)	763 (61)	1 933 (57)	677 (60)	1 661 (59)
MRA, n (%)	136 (11)	380 (11)	127 (11)	301 (11)

Przed dostosowaniem populacji (PSM) w grupie SZC odnotowano 97 hospitalizacji z powodu niewydolności serca u 1 259 pacjentów (IR=35,0/100 pacjentolat); natomiast w grupie patiromeru - 309 hospitalizacji u 3 385 pacjentów (IR=26,5/100 pacjentolat), co wskazuje na większą częstość występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie SZC w porównaniu do PAT (HR=1,32 [95%CI: 1,05;1,66], p<0,05).

Po dostosowaniu populacji (PSM) hospitalizacja z powodu niewydolności serca wystąpiła u 1 126 pacjentów (88 hospitalizacji; IR=35,8/100 pacjentolat) oraz u 2 839 pacjentów (245 hospitalizacji; IR=25,1/100 pacjentolat). Częstość występowania HHF była liczbowo wyższa w grupie SZC w porównaniu do patiromeru, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=1,22 [95%CI: 0,95; 1,56], p=ns).

Dla porównania SZC i patiromeru nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka hospitalizacji z powodu pierwotnej niewydolności serca (HR=1,15 [95%CI: 0,76; 1,74], p=ns) oraz ryzyka zgonu (HR=1,16 [95%CI: 0,73; 1,86], p=ns).

Tab. 41. Wyniki porównania SZC vs PAT w kohortach po dostosowaniu pacjentów w badaniu Zhuo 2022.

Punkt końcowy	SZC (N=1 126)	PAT (N=2 839)	RD [95%CI], p	HR [95%CI], p
HHF, n (IR)	88 (35,8)	245 (25,1)	10,7 [2,6; 18,8], p<0,05	1,22 [0,95; 1,56], p=ns
Hospitalizacje z powodu pierwotnej HF, N (IR)	31 (12,2)	95 (9,4)	2,8 [-1,9; 7,5], p=ns	1,15 [0,76; 1,74], p=ns
Zgon	24 (9,3)	74 (7,2)	2,1 [-2,0; 6,2], p=ns	1,16 [0,73; 1,86], p=ns
Ciężki obrzęk, N (IR)	18 (7,1)	35 (3,4)	3,6 [1,7; 7,1], p<0,05	1,89 [1,05; 3,39], p<0,05

n-liczba zdarzeń; IR-częstość występowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Wyniki badania Zhuo 2022 wskazują, że rozpoczęcie leczenia SZC związane jest z numerycznie większym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do rozpoczęcia leczenia patiromerem, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Należy zaznaczyć, że analizowana w badaniu populacja nie pokrywa się w pełni z wnioskowaną populacją, a w badaniu nie podano dokładnych informacji odnośnie poziomu potasu w surowicy oraz dawkowania SZC u włączonych pacjentów.

## 7.5 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej SZC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 42. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*.

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
OPTIME I	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (rok) (a*)	tak (a*)	8/9
Rastogi 2024	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
RECOGNIZE I	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
Zhuo 2022	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani w inny sposób	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (ok. 4 miesięcy - średnia) (a*)	tak (a*)	8/9



## 8 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono badania, które nie odpowiadały w pełni kryteriom włączenia do części analizy dotyczącej randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych:

- porównanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z patiromerem:
  - randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badanie PRIORITIZE-HF);
  - 2 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie patiromeru i placebo w populacji pacjentów z hiperkaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii w przebiegu niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek (badania PEARL-HF i AMBER);
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji:
  - randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w dawkach: 0,3 g; 3 g i 10 g) i placebo u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 w krótkim okresie (badanie ZS-002);
  - prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią (badanie ZS-005).

Badania PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER nie kwalifikują się do części głównej przeglądu ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów (patrz rozdz. 4.2). Dodatkowo, dawka patiromeru stosowana w badaniu PEARL-HF (2 x 15g/d) przekracza dawkę dobową wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL).

Badanie ZS-002 nie kwalifikuje się do części głównej przeglądu ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie oraz krótki okres obserwacji (patrz rozdz. 4.2). Badanie ZS-005 jest badaniem jednoramiennym i nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu dla badań efektywności klinicznej.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dla SZC przedstawiono również nieuwzględnione w części głównej analizy wyniki badań włączonych do przeglądu:

- randomizowanej fazy wstępnej badania ZS-003;
- randomizowanej fazy podtrzymującej badania ZS-003 w zakresie punktów końcowych nieuwzględnionych w ramach porównania SZC vs PAT;
- otwartej jednoramiennej fazy wstępnej badania HARMONIZE;
- fazy randomizowanej badania HARMONIZE w zakresie punktów końcowych nieuwzględnionych w ramach porównania SZC vs PAT;
- otwartej, jednoramiennej fazy rozszerzonej (OLE; ang. *open-label extension*) badania HARMONIZE.

Ze względu na brak badań *head-to-head* przedstawiono dodatkowo wyniki porównania pośredniego skuteczności SZC i PAT w obniżaniu stężenia potasu po 48 godzinach u pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią i PChN (na podstawie danych Wnioskodawcy).

Skrótowną charakterystykę badań uwzględnionych w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli. Charakterystykę badań HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

Tab. 43. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje wraz z liczebnością grup (N)
PRIORITIZE-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	76 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Brazylii, Kanadzie, Bułgarii, Polsce, Rumunii, Rosji, na Słowacji i Węgrzech *	182	12 tygodni	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC 5 g***:92</li> <li>• PLA***: 90</li> </ul>
PEARL-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	38 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Niemczech, Czechach, Polsce, Ukrainie, Rosji i Gruzji	120	4 tygodnie	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz opornym nadciśnieniem tętniczym i normokaliemią (K <sup>+</sup> 4,3-5,1 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT 2 x 15g/d: 60</li> <li>• PLA: 60</li> </ul>
AMBER	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	62 ośrodki w 10 krajach	295	12 tygodni	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (będącą wskazaniem do leczenia spironolaktonem) oraz 1) przewlekłą chorobą nerek lub 2) historią wystąpienia hiperkaliemii prowadzącej do przerwania terapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT 4,2 g+ spironolakton: 147</li> <li>• PLA+ spironolakton: 148</li> </ul>



Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje wraz z liczebnością grup (N)
						RAASi w ciągu ostatnich 6 miesięcy	
ZS-002	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	9 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	90	6 dni obserwacji, w tym 2-4 dni leczenia w zależności od dawki	dorośli chorzy z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC 0,3 g<sup>^</sup> : 12</li> <li>• SZC 3 g<sup>^^</sup> : 24</li> <li>• SZC 0,3 g<sup>^^^</sup>: 24</li> <li>• PLA<sup>^</sup>: 30</li> </ul>
ZS-005	prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badania kliniczne fazy III	jednoramienne	56 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii, Europie i Afryce Południowej	Faza wstępna: 751 Faza podtrzymująca: 746	Faza wstępna: 72 h Faza podtrzymująca: 12 miesięcy	dorośli chorzy z hiperkaliemią	Faza wstępna: SZC - 751 Faza podtrzymująca: SZC - 746

\*na podstawie clinicaltrials.gov.; \*\*eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i K<sup>+</sup> w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią (K<sup>+</sup> > 5,0 mmol/l) w wyniku stosowania inhibitorów RAAS; \*\*\*pacjenci z poziomie potasu >5,0 mmol/l otrzymali na początku SZC 10 g lub PLA 3 razy na dobę przez 2 dni; ^SZC w dawce 0,3 g i placebo podawano 3 razy na dobę do 4 dni; ^^SZC w dawce 3 g podawano 3 razy na dobę do 3 dni; ^^^SZC w dawce 10 g podawano 3 razy na dobę przez 48 godzin.

## 8.1 SZC vs PLA i PAT vs PLA - badania PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER

Badania PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER to międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (PRIORITIZE-HF) lub patiromeru (PEARL-HF i AMBER) z placebo u pacjentów z hiperkaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii w przebiegu niewydolności serca i/lub przewlekłej choroby nerek.

Wyniki porównania skuteczności SZC vs PLA i PAT vs PLA w zakresie zmiany poziomu potasu i odsetków pacjentów z normokaliemią przedstawiono poniżej. Ze względu na duże różnice w punktach końcowych raportowanych w badaniach (patrz aneks 14.2) nie jest możliwe zestawienie pozostałych wyników.

### 8.1.1 Zmiana poziomu potasu w surowicy

W badaniu PRIORITIZE-HF pod koniec leczenia (12 tygodni) średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło 4,65 i 4,90 mmol/l odpowiednio w grupie SZC i placebo. Biorąc pod uwagę wartości wyjściowe w charakterystyce pacjentów, średni zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła -0,20 mmol/l w grupie SZC +0,03 mmol/l w grupie placebo.

W badaniu PEARL-HF zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z eGFR <60 ml/min w grupie patiromeru obserwowano redukcję poziomu potasu (odpowiednio -0,22 mmol/l i -0,14 mmol/l) w porównaniu do wzrostu poziomu potasu w grupie placebo (odpowiednio 0,23 mmol/l i 0,38 mmol/l).

Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l średnia (SD)	MD, p
<b>SZC vs PLA - badanie PRIORITIZE-HF</b>			
SZC	92	-0,2*	-0,23
PLA	90	+0,03*	
<b>PAT vs PLA - badanie PEARL-HF</b>			
PAT	55	-0,22	-0,45, p<0,001
PLA	49	+0,23	
<b>PAT vs PLA - badanie PEARL-HF (subpopulacja pacjentów z eGFR &lt;60 ml/min)</b>			
PAT	15	-0,14 (0,58)	-0,52 p=0,03
PLA	13	0,38 (0,58)	

\*oszacowania własne na podstawie średniego stężenia potasu w surowicy pod koniec leczenia i wartości początkowych w charakterystyce populacji;

Wyniki zarówno dla SZC, jak i patiromeru w odpowiednich badaniach wskazują na **korzyść analizowanych interwencji w porównaniu do placebo**. Różnica pomiędzy analizowanymi

grupami jest większa w przypadku porównania PAT vs SZC niż SZC vs PLA, co może wynikać z wysokiej dawki patiromeru w badaniu PEARL-HF (2 x 15g/d) przekraczającej dawkę dobową wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL) oraz dawkę stosowaną w innych badaniach RCT włączonych do części głównej przeglądu.

## 8.1.2 Normokaliemia - odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem potasu

W badaniu PRIORITIZE-HF odsetki pacjentów z normokaliemią były wyższe w grupie SZC w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych po rozpoczęciu leczenia. Na koniec leczenia 80% i 64% pacjentów odpowiednio w grupie SZC i placebo miało normokaliemię.

W badaniu AMBER odsetki pacjentów z normokaliemią (<5,5 mmol/l) przedstawiono dla poszczególnych przedziałów czasowych, tj. ≤1 tydzień oraz w okresach pomiędzy >1 i ≤2 tyg.; >2 i ≤3 tyg.; >3 i ≤4 tyg., >4 i ≤6 tyg.; >6 i ≤8 tyg.; >8 i ≤10 tyg. oraz >10 i ≤12 tyg. Normokaliemię uzyskało 89-98% pacjentów w grupie patiromeru w skojarzeniu ze spironolaktonem oraz 83-90% pacjentów w grupie placebo i spironolaktonu (na podstawie danych z *clinicaltrials.gov*).

## 8.1.3 Bezpieczeństwo

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w analizowanych badaniach wyniosła:

- 47% vs 52% odpowiednio w grupie SZC i placebo w badaniu PRIORITIZE-HF;
- 54% vs 31% odpowiednio w grupie PAT i placebo w badaniu PEARL-HF;
- 56% vs 53% odpowiednio w grupie PAT i placebo w badaniu AMBER.

W badaniu PRIORITIZE-HF poziom potasu w surowicy >6,0 mmol/l zgłoszono u 3,3% i 4,4% pacjentów odpowiednio w grupie SZC i placebo. Siedmiu pacjentów (7,7%) w grupie SZC miało stężenie potasu w surowicy <3,5 mmol/l. Żaden z pacjentów w badaniu nie miał poziomu potasu w surowicy <3,0 mmol/l. W badaniu PEARL-HF w populacji hiperkaliemia (>5,5 mmol/l) wystąpiła u 4 (7%) i 12 (25%) pacjentów odpowiednio w grupie PAT i placebo ( $p=0,015$ ), a hipokaliemia (<3,5 mmol/l) - u 3 (6%) w grupie PAT i żadnego pacjenta w grupie placebo ( $p=ns$ ).

W badaniu AMBER, w stosunku do wartości początkowej, 4/148 (3%) pacjentów w grupie placebo i 6/147 (4%) w grupie patiromeru miało  $K^+$  w surowicy poniżej 3,8 mmol/l (u jednego pacjenta w grupie patiromeru stężenie wartości  $K^+$  wynosiła <3,5 mmol/l, ale  $\geq 3,0$  mmol/l). W ramach bezpieczeństwa, hiperkaliemię lub zwiększenie poziomu potasu we krwi odnotowano u 9/147 (6%) pacjentów w grupie patiromeru i u 14/148 (9%) pacjentów w grupie placebo.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa SZC/PAT i placebo zestawiono w poniższej tabeli.



Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA oraz w badaniach PEARL-HF i AMBER: PAT vs PLA.

Punkt końcowy	SZC vs PLA (badanie PRIORITIZE-HF)				PAT vs PLA (badania PEARL-HF i AMBER)			
	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH, [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie PEARL-HF</b>			
	91/90	43 (47)	47 (52)	0,82 [0,46; 1,47], p=ns -0,05 [-0,20; 0,10], p=ns na	56/49	30 (54)	15 (31)	2,62 [1,17; 5,84], p=0,019 0,23 [0,05; 0,41], p=0,014 4 [2; 21]
					<b>Badanie AMBER</b>			
					147/148	82 (56)	79 (53)	1,10 [0,70; 1,74], p=ns 0,02 [-0,09; 0,14], p=ns na
Poważne zdarzenia niepożądane	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie PEARL-HF</b>			
	91/90	14 (15)	10 (11)	1,45 [0,61; 3,47], p=ns 0,04 [-0,06; 0,14], p=ns na	56/49	2 (4)	2 (4)	0,87 [0,12; 6,42], p=ns -0,01 [-0,08; 0,07], p=ns na
					<b>Badanie AMBER</b>			
					147/148	1 (1)	4 (3)	0,25 [0,03; 2,23], p=ns -0,02 [-0,05; 0,01], p=ns na
Zgon	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie AMBER</b>			
	91/90	1 (1)	1 (1)	0,99 [0,06; 16,06], p=ns -0,0001 [-0,03; 0,03], p=ns na	56/49	0 (0)	1 (1)	0,29 [0,01; 7,19], p=ns -0,02 [-0,07; 0,03], p=ns na
	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie PEARL-HF</b>			

Punkt końcowy	SZC vs PLA (badanie PRIORITIZE-HF)				PAT vs PLA (badania PEARL-HF i AMBER)			
	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH [95%CI]	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p RD [95%CI]; p NNH, [95%CI]
Hipokaliemia (<3,5 mmol/l)	91/90	7 (8)	0 (0)	16,07 [0,90; 285,64], p=ns 0,08 [0,02; 0,13], p=0,009 13 [7; 52]	56/49	3 (6)	0 (0)	6,48 [0,33; 128,58], p=ns 0,05 [-0,02; 0,13], p=ns na
Zaparcia	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie PEARL-HF</b>			
	91/90	3 (3)	2 (2)	1,50 [0,24; 9,20], p=ns 0,01 [-0,04; 0,06], p=ns na	56/49	3 (5)	0 (0)	6,48 [0,33; 128,58], p=ns 0,05 [-0,02; 0,13], p=ns na
Niedociśnienie	<b>Badanie PRIORITIZE-HF</b>				<b>Badanie AMBER</b>			
	91/90	4 (4)	1 (1)	4,09 [0,45; 37,35], p=ns 0,03 [-0,01; 0,08], p=ns na	147/148	9 (6)	6 (4)	1,54 [0,54; 4,45], p=ns 0,02 [-0,03; 0,07], p=ns na

## 8.2 SZC vs PAT - badania ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK (faza wstępna)

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru w obniżaniu stężenia potasu po 48 godzinach u pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią i PChN na podstawie badań ZS-003, HARMONIZE (uwzględniono pacjentów leczonych SZC w dawce 10 g trzy razy na dobę) i OPAL-HK (na podstawie danych Wnioskodawcy). Szczegółową charakterystykę badań HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK przedstawiono w rozdz. 4.2.1.

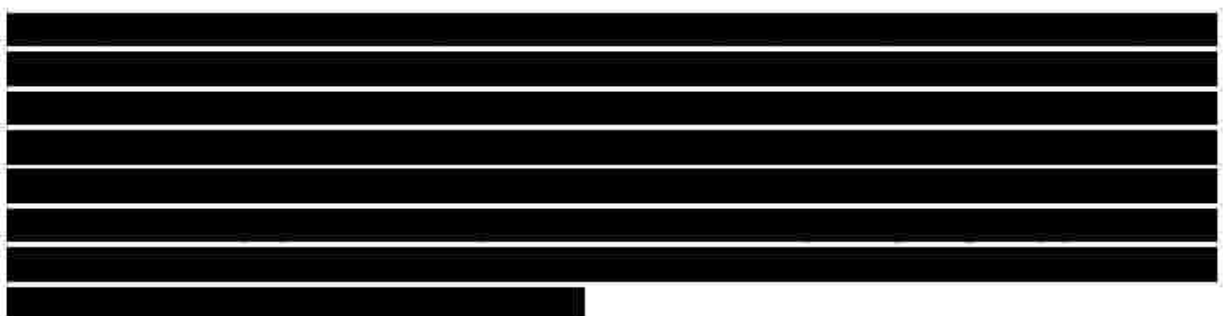
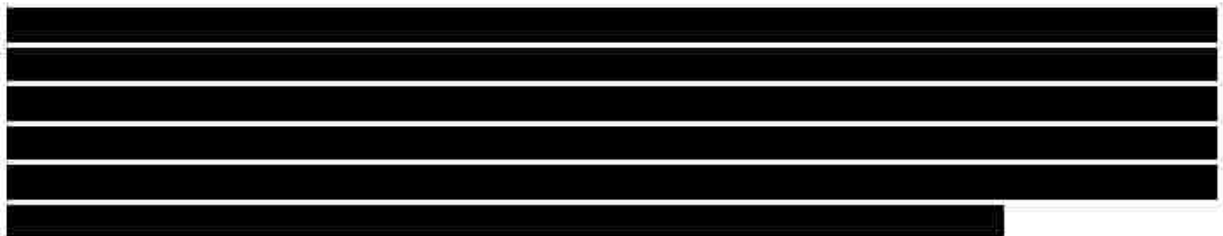
Badania HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK różnią się pod względem populacji (w szczególności w zakresie chorób współistniejących), schematów badań oraz okresów obserwacji, co szczegółowo opisano w rozdz. 4.2.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]







### **8.3 SZC vs PLA - badanie ZS-003**

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki badania ZS-003 nieuwzględnione w części głównej analizy, tj.: wyniki randomizowanej fazy wstępnej oraz wyniki fazy randomizowanej w zakresie punktów końcowych nieuwzględnionych w ramach porównania SZC vs PAT.

Charakterystykę badania ZS-003 przedstawiono w głównej części analizy, w której uwzględniono wyniki drugiej, kontrolowanej, randomizowanej fazy badania (rozd. 4.2.1).

### 8.3.1 Faza wstępna

W badaniu ZS-003 (faza wstępna) 754 pacjentów randomizowano do jednej z grup przyjmujących SZC trzy razy dziennie (w dawkach 1,25 g; 2,5 g; 5 g; 10 g) lub placebo przez 48 godzin. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów włączonych do badania ZS-003 i randomizowanych w ramach fazy wstępnej (charakterystyka pacjentów włączonych do drugiej fazy randomizowanej została przedstawiona w rozdz. 4.2.4). Uwzględniono jedynie ramiona z dawkowaniem SZC zgodnym z ChPL (2,5g; 5 g lub 10 g).

Tab. 47. Charakterystyka pacjentów w badaniu ZS-003 (faza wstępna).

Charakterystyka	SZC 2,5 g (N=141)	SZC 5 g (N=157)	SZC 10 g (N=143)	PLA (N=158)
Wiek, lata, średnia (SD)	65,9 (11,7)	65,2 (11,9)	66,2 (12,2)	65,6 (12,2)
Mężczyźni, n (%)	91 (65)	96 (61)	80 (56)	98 (62)
Rasa biała, n (%)	125 (89)	132 (84)	120 (84)	136 (86)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	11 (8)	20 (13)	19 (13)	17 (11)
RAASi, n (%)	97 (69)	99 (63)	96 (67)	101 (64)
<b>Potas w surowicy, mmol/l, n (%)</b>				
5,0-5,3	72 (51)	90 (57)	94 (66)	95 (60)
5,4-5,5	29 (21)	36 (23)	27 (19)	22 (14)
5,6-6,5	40 (28)	31 (20)	22 (15)	41 (26)
<b>eGFR, ml/min/1,73m<sup>2</sup>, n (%)</b>				
≤15	15 (11)	8 (5)	10 (7)	15 (10)
15-29	38 (28)	43 (28)	42 (29)	44 (28)
30-59	48 (35)	64 (42)	50 (35)	61 (39)
≥60	37 (27)	39 (25)	41 (29)	38 (24)
<b>Choroby współistniejące, n (%)</b>				
Przewlekłą choroba nerek	89 (63)	93 (59)	83 (58)	96 (61)
Niewydolność serca	54 (38)	64 (41)	59 (41)	66 (42)
Cukrzyca	84 (60)	96 (61)	81 (57)	96 (61)

#### Skuteczność

Stosowanie SZC w dawkach 2,5 g, 5 g i 10 g wiązało się ze znacznym spadkiem stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej do 48 godzin. Po 48 godzinach średnie zmniejszenie stężenia potasu w stosunku do wartości wyjściowej (rozkład wykładniczy) wyniosło 0,16%/h w grupie SZC 2,5 g; 0,21%/h w grupie SZC 5 g i 0,30%/h w grupie SZC 10 g w porównaniu do 0,096%/h w grupie placebo ( $p < 0,001$  dla wszystkich porównań).

Po 48 godzinach obserwowano **istotnie statystycznie różnice na korzyść SZC** (we wszystkich dawkach) w porównaniu z placebo w zakresie zmiany stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych:

- SZC 2,5 g: MD=-0,21 [95%CI: -0,31; -0,11], p<0,0001;
- SZC 5 g: MD=-0,29 [95%CI: -0,39; -0,19], p<0,0001;
- SZC 10 g: MD=-0,48 [95%CI: -0,59; -0,37], p<0,0001.

Średnia redukcja po 1 godzinie od podania dawki 10 g w stosunku do wartości początkowej wynosiła 0,11 mmol/l [95%CI: -0,17; -0,05] w porównaniu ze wzrostem o 0,01 mmol na litr (95% CI, -0,05 do 0,07) w grupa placebo (p=0,009).

Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.

Grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l, średnia [95%CI]	MD [95%CI]; p
SZC 2,5	141	-0,46 [-0,53; -0,39]	-0,21 [-0,31; -0,11], p<0,0001
SZC 5 g	157	-0,54 [-0,62; -0,47]	-0,29 [-0,39; -0,19], p<0,0001
SZC 10 g	143	-0,73 [-0,82; -0,65]	-0,48 [-0,59; -0,37], p<0,0001
PLA	158	-0,25 [-0,32; -0,19]	-

W drugim dniu fazy wstępnej (od 24 do 48 godzin) również obserwowano **istotnie statystycznie większe zmniejszenie średniego stężenia potasu w surowicy** we wszystkich punktach czasowych wśród pacjentów otrzymujących SZC w porównaniu do osób otrzymujących placebo (2,5 g: p<0,05; 5 g i 10 g: p<0,001).

Dla SZC w dawkach 5 g i 10 g uzyskano normalizację potasu w surowicy (do poziomu 3,5-4,9 mmol/l) niezależnie od wartości wyjściowej poziomu potasu, eGFR, stosowania inhibitorów RAAS oraz historii niewydolności serca, niewydolności nerek czy cukrzycy.

### **Bezpieczeństwo**

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 12,9% pacjentów stosujących SZC i 10,8% pacjentów otrzymujących placebo w fazie wstępnej. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SZC i placebo w zakresie częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych:
  - SZC 2,5 g: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,80], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,05], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
  - SZC 5 g: OR=1,35 [95%CI: 0,69; 2,66], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na.
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych:



- SZC 2,5 g: OR=0,41 [95%CI: 0,11; 1,57], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,07; 0,01], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
- SZC 5 g: OR=0,75 [95%CI: 0,25; 2,20], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
- SZC 10 g: OR=0,68 [95%CI: 0,22; 2,13], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,03], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
- zaburzeń pracy serca:
  - SZC 5 g: OR=7,18 [95%CI: 0,37; 140,19], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=5,60 [95%CI: 0,27; 117,66], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,04], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na;
- zakażenia dróg moczowych:
  - SZC 5 g: OR=3,04 [95%CI: 0,12; 75,16], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns; NNH<sub>48h</sub>=na.

Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA.

Punkt końcowy	Grupa	SZC	PLA (N=158)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane, n (%)	SZC 2,5 g (N=141)	13 (9)	17 (11)	0,84 [0,39; 1,80], p=ns	-0,02 [-0,08; 0,05], p=ns	na
	SZC 5g (N=157)	22 (14)		1,35 [0,69; 2,66], p=ns	0,03 [-0,04; 0,11], p=ns	na
	SZC10 g (N=143)	17 (12)		0,76 [0,35; 1,65], p=ns	-0,02 [-0,09; 0,04], p=ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*, n (%)	SZC 2,5 g (N=141)	3 (2)	8 (5)	0,41 [0,11; 1,57], p=ns	-0,03 [-0,07; 0,01], p=ns	na
	SZC 5g (N=157)	6 (4)		0,75 [0,25; 2,20], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,03], p=ns	na
	SZC10 g (N=143)	5 (4)		0,68 [0,22; 2,13], p=ns	-0,02 [-0,06; 0,03], p=ns	na
Zaburzenia pracy serca**, n (%)	SZC 2,5 g (N=141)	0 (0)	0 (0)			
	SZC 5g (N=157)	3 (2)		7,18 [0,37; 140,19], p=ns	-0,02 [-0,01; 0,04], p=ns	na
	SZC10 g (N=143)	2 (1)		5,60 [0,27; 117,66], p=ns	0,01 [-0,01; 0,04], p=ns	na
Zakażenie dróg moczowych, n (%)	SZC 2,5 g (N=141)	0 (0)	0 (0)			
	SZC 5g (N=157)	1 (1)		3,04 [0,12; 75,16], p=ns	0,01 [-0,01; 0,02], p=ns	na
	SZC10 g (N=143)	0 (0)				

\*w tym biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, wrzody żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka i częste wypróżnienia;

\*\*zaburzenia serca obejmowały migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, bradykardię, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, przedwczesny skurcz komorowy, lewostronny blok odnogi pęczka Hisa, zastoinową niewydolność serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dysfunkcja rozkurczowa i zespół długiego QT.

Wyniki fazy wstępnej badania ZS-003 wskazują, że sodu cyrkonu cyklokrzemian jest silnym i selektywnym środkiem wiążącym potas, dzięki czemu obniża poziom potasu w surowicy w ciągu 48 godzin. Klinicznie istotne działanie obserwowano w ciągu 1 godziny od podania leku. Spadek poziomu potasu w przypadku stosowania SZC jest szybki i niezależny od dawki. Sodu cyrkonu cyklokrzemian skutecznie normalizuje stężenie potasu u pacjentów z hiperkaliemią bez względu na chorobę współistniejącą.

### 8.3.2 Faza podtrzymująca

W zakresie bezpieczeństwa w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SZC i placebo w zakresie częstości występowania:

- zaburzeń żołądkowo-jelitowych:
  - SZC 2,5 g: OR=1,76 [95%CI: 0,31; 10,08], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 5 g: OR=1,05 [95%CI: 0,29; 3,81], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,09; 0,09], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=7,12 [95%CI: 0,36; 140,71], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,01; 0,11], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
- zaburzeń pracy serca:
  - SZC 2,5 g: OR=2,61 [95%CI: 0,10; 65,57], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 5 g: OR=2,13 [95%CI: 0,19; 24,04], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=1,97 [95%CI: 0,17; 22,27], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,04; 0,07], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
- zakażenia dróg moczowych:
  - SZC 2,5 g: OR=2,61 [95%CI: 0,10; 65,57], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 5 g: OR=3,24 [95%CI: 0,33; 32,00], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=2,95 [95%CI: 0,12; 73,88], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,06], p=ns; NNH<sub>12 dni</sub>=na.

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA.

Punkt końcowy	Grupa	SZC	PLA	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*, n/N (%)	SZC 2,5 g	4/54 (7)	2/46 (4)	1,76 [0,31; 10,08], p=ns	0,03 [-0,06; 0,12], p=ns	na
	SZC 5 g	5/65 (8)	5/68 (7)	1,05 [0,29; 3,81], p=ns	0,003 [-0,09; 0,09], p=ns	na
	SZC 10 g	3/63 (5)	0/61 (0)	7,12 [0,36; 140,71], p=ns	0,05 [-0,01; 0,11], p=ns	na
Zaburzenia pracy serca**, n/N (%)	SZC 2,5 g	1/54 (2)	0/46 (0)	2,61 [0,10; 65,57], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	SZC 5 g	2/65 (3)	1/68 (2)	2,13 [0,19; 24,04], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	SZC 10 g	2/63 (3)	1/61 (2)	1,97 [0,17; 22,27], p=ns	0,02 [-0,04; 0,07], p=ns	na
Zakażenie dróg moczowych, n/N (%)	SZC 2,5 g	1/54 (2)	0/46 (0)	2,61 [0,10; 65,57], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	SZC 5 g	3/65 (5)	1/68 (2)	3,24 [0,33; 32,00], p=ns	0,03 [-0,03; 0,09], p=ns	na
	SZC 10 g	1/63 (2)	0/61 (0)	2,95 [0,12; 73,88], p=ns	0,02 [-0,03; 0,06], p=ns	na

\*w tym biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, wrzody żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka i częste wypróżnienia;

\*\*zaburzenia serca obejmowały migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, bradykardię, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, przedwczesny skurcz komorowy, lewostronny blok odnogi pęczka Hisa, zastoinową niewydolność serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dysfunkcja rozkurczowa i zespół długiego QT



## 8.4 SZC vs PLA - badanie HARMONIZE

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki badania HARMONIZE nieuwzględnione w części głównej analizy, tj.: wyniki otwartej jednoramiennej fazy wstępnej, wyniki fazy randomizowanej w zakresie punktów końcowych nieuwzględnionych w ramach porównania SZC vs PAT oraz wyniki otwartej, jednoramiennej fazy rozszerzonej (OLE).

Charakterystykę badania HARMONIZE przedstawiono w głównej części analizy, w której uwzględniono wyniki drugiej, randomizowanej, kontrolowanej fazy badania (rozd. 4.2.1).

### 8.4.1 Jednoramienna faza wstępna (CP)

Do fazy wstępnej badania HARMONIE włączono 258 pacjentów z 425 ocenianych pod kątem kwalifikacji do badania. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów włączonych do badania HARMONIZE (charakterystyka pacjentów włączonych do fazy randomizowanej została przedstawiona w rozdz. 4.2.4).

Tab. 51. Charakterystyka populacji w badaniu HARMONIZE (faza wstępna).

Charakterystyka	SZC (N=258)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,0 (12,7)
Mężczyźni, n (%)	149 (58)
Rasa biała, n (%)	215 (83)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	37 (14)
Rasa azjatycka, n (%)	5 (2)
Potas w surowicy, mg/dl, średnia (SD)	5,6 (0,4)
K <sup>+</sup> <5,5 mmol/l, n (%)	119 (46)
K <sup>+</sup> 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	100 (39)
K <sup>+</sup> ≥6,0 mmol/l, n (%)	39 (15)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	46,3 (31)
eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	179 (69)
eGFR ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	72 (28)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	169 (66)
RAASI, n (%)	180 (70)

W fazie wstępnej badania HARMONIZE wykazano, że sodu cyrkonu cyklokrzemian znacząco zmniejsza stężenie potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin w porównaniu z wartością wyjściową. Istotną statystycznie redukcję poziomu potasu w surowicy odnotowano kolejno:

- po godzinie od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (-0,2 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2], p<0,001);

- po 2 godzinach od podania pierwszej dawki SZC (-0,4 mmol/l [95% CI: -0,5; -0,4],  $p < 0,001$ );
- po 4 godzinach od podania pierwszej dawki SZC (-0,5 mmol/l [95% CI: -0,6; -0,5),  $p < 0,001$ ).

Całkowita zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła -0,7 mmol/l [95% CI: -0,7; -0,6] (-12%) po 24 godzinach oraz -1,1 mmol/l [95% CI: -1,1 do -1,0] (-19%) po 48 godzinach ( $p < 0,001$  dla obu punktów czasowych).

W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR  $< 30$  ml/min), analogicznie jak w populacji całkowitej, odnotowano istotną statystycznie redukcję poziomu potasu w surowicy po 24 godzinach SZC 3x10g/d (-1,21 mmol/l,  $p < 0,05$ ) (HARMONIZE: Lerma 2015).

Poziom potasu w surowicy był w granicach normy u 84% pacjentów po 24 godzinach i u 98% po 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji poziomu potasu wyniosła 2,2 godziny (przedział międzykwartylowy: 1,0; 22,3). Średnia wykładnicza szybkość zmian poziomu potasu po 48 godzinach wyniosła -0,3% na godzinę [95% CI: -0,4%; -0,3% na godzinę].

W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR  $< 30$  ml/min), 79% i 96% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Lerma 2015), natomiast w subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). Wyniki w analizowanych subpopulacjach są spójne z wyniki w populacji ogólnej.

W fazie wstępnej badania HARMONIZE u 20/258 (7,8%) pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Wyniki fazy wstępnej badania HARMONIZE wskazują, że sodu cyrkonu cyklokrzemian szybko i skutecznie obniża poziom potasu w surowicy do prawidłowego poziomu. Działanie obniżające poziom potasu było widoczne we wszystkich analizowanych w badaniu subpopulacjach i obserwowane natychmiastowo, tj. już po godzinie od podania pierwszej dawki.

## 8.4.2 Randomizowana faza podtrzymująca (MP)

W badaniu HARMONIZE pierwszorzędnym punktem końcowym był średni poziom potasu w surowicy od 8. do 29. dnia fazy randomizowanej. W populacji całkowitej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29 było znacząco niższe we wszystkich grupach SZC w porównaniu z placebo (SZC 5 g: 4,8 mmol/l [95% CI: 4,6; 4,9], SZC 10 g: 4,5 mmol/l [95% CI: 4,4; 4,6] i PLA: 5,1 mmol/l [95% CI: 5,0; 5,2];  $p < 0,001$ ).

W subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wyniki w zakresie średniego poziomu potasu w surowicy były zbliżone do wyników w populacji ogólnej (SZC 5g: ok. 4,7 mmol/l; SZC 10 g: ok. 4,4 mmol/l; PLA: ok. 5,1 mmol/l<sup>15</sup>). W subpopulacji pacjentów z przewlekłą

<sup>15</sup> wartości odczytane z wykresów.

chorobą nerek stosujących RAASi (populacja zbliżona do wnioskowanej) w fazie randomizowanej poziom potasu w surowicy utrzymywano na średnim poziomie 4,8 mmol/l w grupie SZC 5 g; 4,5 mmol/l w grupie SZC 10 g i 5,2 w grupie PLA (HARMONIZE: Packham 2015). Wyniki w analizowanych subpopulacjach są spójne z wyniki w populacji ogólnej.

W grupie sodu cyrkonu cyklokrzemianu **obserwowano istotnie statystycznie wyższe** niż w grupie placebo odsetki chorych:

- z normokaliemią (15. dzień fazy randomizowanej):
  - SZC 5 g: OR=3,07 [95%CI: 1,40; 6,71], p=0,051; RD=0,27 [95%CI: 0,09; 0,44], p=0,0025; NNT<sub>2 tyg.</sub>=4 [5%CI: 3; 11];
  - SZC 10 g: OR=7,35 [5%CI: 2,94; 18,37], p<0,0001; RD=0,41 [5%CI: 0,26; 0,56], p<0,0001; NNT<sub>2 tyg.</sub>=3 [5%CI: 2; 4];
- z normokaliemią (29. dzień fazy randomizowanej):
  - SZC 5 g: OR=2,71 [95%CI: 1,25; 5,90], p=0,0118; RD=0,24 [95%CI: 0,06; 0,41], p=0,0069; NNT<sub>4 tyg.</sub>=5 [95%CI: 3; 16];
  - SZC 10 g: OR=3,49 [95%CI: 1,60; 7,62], p=0,0017; RD=0,28 [95%CI: 0,12; 0,44], p=0,0005; NNT<sub>4 tyg.</sub>=4 [3; 9];
- ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l (w dniach 8-29 fazy randomizowanej):
  - SZC 5 g: OR=4,63 [95%CI: 1,98; 10,83], p=0,0004; RD=0,34 [95%CI: 0,18; 0,50], p<0,0001; NNT<sub>4 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 6];
  - SZC 10 g: 10,42 [95%CI: 3,75; 28,92], p<0,0001; RD=0,44 [95%CI: 0,30; 0,57], p<0,00001; NNT<sub>4 tyg.</sub>=3 [95%CI: 2; 4].

W subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi, analogicznie jak w populacji ogólnej, **obserwowano istotnie statystycznie wyższe** niż w grupie placebo odsetki chorych z normokaliemią (29. dzień fazy randomizowanej):

- SZC 5 g: OR=26,37 [95%CI: 1,91; 21,18], p=0,0025; RD=20,42 [95%CI: 0,19; 0,65], p=0,0003; NNT<sub>4 tyg.</sub>=2 [95%CI: 1; 5];
- SZC 10 g: OR=220,35 [95%CI: 4,12; 100,47], p=0,0002; RD=0,56 [95%CI: 0,37; 0,75], p<0,0001; NNT<sub>4 tyg.</sub>=1 [95%CI: 1; 2] (HARMONIZE: Packham 2015).

W fazie randomizowanej pacjenci w grupie SZC mieli normokaliemię istotnie statystycznie dłużej niż w grupie placebo - średnia liczba dni z normokaliemią w grupie SZC 5 g wyniosła 13,4, a w grupie SZC 10 g 13,9 w porównaniu do 7,4 dni w grupie placebo (p<0,001).

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA.

Punkt końcowy/grupa	SZC	PLA	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNT [95%CI]
<b>Ostatek chorych z normokaliemią - 15. dzień fazy randomizowanej, n/N (%)</b>					
SZC 5g	31/44 (71)	35/80 (44)	3,07 [1,40; 6,71], p=0,051	0,27 [0,09; 0,44], p=0,0025	4 [3; 11]
SZC10 g	40/47 (85)	35/80 (44)	7,35 [2,94; 18,37], p<0,0001	0,41 [0,26; 0,56], p<0,0001	3 [2; 4]
<b>Ostatek chorych z normokaliemią - 29. dzień fazy randomizowanej, n/N (%)</b>					
SZC 5g	32/45 (71)	39/82 (48)	2,71 [1,25; 5,90], p=0,0118	0,24 [0,06; 0,41], p=0,0069	5 [3; 16]
SZC10 g	38/50 (76)	39/82 (48)	3,49 [1,60; 7,62], p=0,0017	0,28 [0,12; 0,44], p=0,0005	4 [3; 9]
<b>Odsetek chorych ze średnim poziomem potasu &lt;5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej, n/N (%)</b>					
SZC 5g	36/45 (80)	38/82 (46)	4,63 [1,98; 10,83], p=0,0004	0,34 [0,18; 0,50], p<0,0001	3 [2; 6]
SZC10 g	45/50 (90)	38/82 (46)	10,42 [3,75; 28,92], p<0,0001	0,44 [0,30; 0,57], p<0,00001	3 [2; 4]

Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi.

Punkt końcowy/grupa	SZC	PLA	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNT [95%CI]
<b>Ostatek chorych z normokaliemią - 29. dzień fazy randomizowanej, n/N (%)</b>					
SZC 5g	18/23 (78)	13/36 (36)	6,37 [1,91; 21,18], p=0,0025	0,42 [0,19; 0,65], p=0,0003	2 [1; 5]
SZC10 g	23/25 (92)	13/36 (36)	20,35 [4,12; 100,47], p=0,0002	0,56 [0,37; 0,75], p<0,0001	1 [1; 2]



W zakresie bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SZC i placebo w zakresie częstości występowania:

- obrzęku:
  - SZC 5 g: OR=0,94 [95%CI: 0,08; 10,69], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,05], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=2,59 [95%CI: 0,42; 16,08], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na;
- zakażenia górnych dróg oddechowych:
  - SZC 5 g: OR=6,00 [95%CI: 0,61; 59,45], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,02; 0,13], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na;
  - SZC 10 g: OR=1,68 [95%CI: 0,10; 27,46], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,04; 0,05], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na;
- zastoinowej niewydolności serca, niedrożności jelita cienkiego, hepatotoksyczności i zapalenia płuc - SZC 5 g: OR=5,76 [95%CI: 0,23; 144,42], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,08], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na;
- zawału mięśnia sercowego i zapalenia tkanki łącznej - SZC 10 g: OR=5,08 [95%CI: 0,20; 127,06], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,03; 0,07], p=ns; NNT<sub>4 tyg.</sub>=na.

Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA.

Punkt końcowy	Grupa	SZC	PLA (N=85)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane*, n (%)</b>						
Obrzęk	SZC 5g (N=45)	1 (2)	2 (2)	0,94 [0,08; 10,69], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,05], p=ns	na
	SZC10 g (N=51)	3 (6)	2 (2)	2,59 [0,42; 16,08], p=ns	0,04 [-0,04; 0,11], p=ns	na
Zakażenia górnych dróg oddechowych	SZC 5g (N=45)	3 (6)	1 (1)	6,00 [0,61; 59,45], p=ns	0,05 [-0,02; 0,13], p=ns	na
	SZC10 g (N=51)	1 (2)	1 (1)	1,68 [0,10; 27,46], p=ns	0,01 [-0,04; 0,05], p=ns	na
<b>Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane, n (%)</b>						
Zastoinowa niewydolność serca	SZC 5g (N=45)	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na
Zawał mięśnia sercowego	SZC10 g (N=51)	1 (2)	0 (0)	5,08 [0,20; 127,06], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
Niedrożność jelita cienkiego	SZC 5g (N=45)	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na
Hepatotoksyczność	SZC 5g (N=45)	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na
Zapalenie tkanki łącznej	SZC10 g (N=51)	1 (2)	0 (0)	5,08 [0,20; 127,06], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
Zapalenie płuc	SZC 5g (N=45)	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na

\*uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 5% chorych w jednej z analizowanych grup.

Uzyskane dane wskazują na przewagę sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z placebo w kontekście wszystkich analizowanych punktów końcowych, tj. średni poziom potasu w surowicy, średnia zmiana poziomu potasu w surowicy (rozdz. 5.1.1), odsetek pacjentów z normokaliemią oraz odsetek pacjentów ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa (w zakresie większości punktów końcowych porównywalne profile bezpieczeństwa).

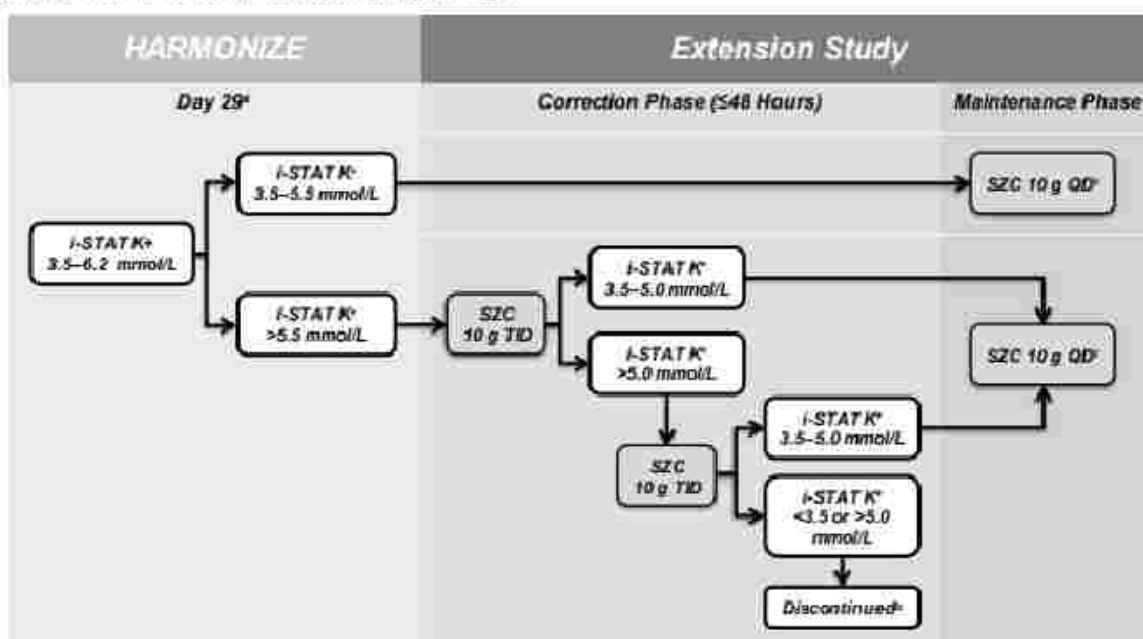
### 8.4.3 Jednoramienna faza rozszerzona (OLE)

Celem otwartej, jednoramiennej fazy rozszerzonej (OLE) badania HARMONIZE była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SZC w dłuższym horyzoncie czasowym (do 11 miesięcy). Charakterystykę badania HARMONIZE przedstawiono w głównej części analizy (rozdz. 4.2.1).

Do fazy rozszerzonej OLE badania HARMONIZE kwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli fazy podtrzymującą badania HARMONIZE i mieli stężenie potasu w surowicy 3,5-6,2 mmol/l lub przerwali leczenie w fazie podtrzymującej z powodu hipo- lub hiperkaliemii oraz mieli średni poziom potasu z 2 kolejnych pomiarów pierwszego dnia fazy OLE w zakresie 3,5-6,2 mmol/l.

W pierwszym dniu fazy OLE pacjentów podzielono w zależności od poziomu potasu w surowicy. Pacjentów z  $K^+$  >5,5 mmol/l zakwalifikowano do fazy korygującej (CP, ang. *correction phase*), w ramach której otrzymywali SZC w dawce 10 g 3 razy na dobę przez 24 lub 48 godzin w zależności od pojedynczych pomiarów  $K^+$  w ciągu dnia (patrz poniższy schemat). Z kolei pacjenci z normokaliemią, tj.  $K^+$  3,5-5,5 mmol/l weszli bezpośrednio do fazy podtrzymującej (MP, ang. *maintenance phase*) i rozpoczęli leczenie SZC w dawce 10 g raz na dobę. W fazie podtrzymującej dawka mogła być dostosowana (5-15 g/d) tak aby utrzymać prawidłowy poziom potasu w surowicy.

Ryc. 6. Schemat badania HARMONIZE-OLE.



Pierwszorzędownym i drugorzędownym punktem końcowym badania HARMONIZE-OLE był odsetek pacjentów osiągających  $K^+$  w surowicy odpowiednio  $\leq 5,1$  i  $\leq 5,5$  mmol/l w dniach 8-337 fazy podtrzymującej. Dodatkowo w badaniu oceniano również: odsetek pacjentów z normokaliemią ( $K^+$  3,5-5,0 mmol/l), hipokaliemią ( $K^+$  w surowicy  $< 3,5$  mmol/l) lub hiperkaliemią ( $K^+$   $> 5,0$  mmol/l) podczas każdej zaplanowanej wizyty oraz bezpieczeństwo.

Do badania HARMONIZE-OLE zakwalifikowano łącznie 215, w tym 215 pacjentów, którzy ukończyli badanie HARMONIZE i 7/20 pacjentów, którzy wycofali się z leczenia z powodu hipokaliemii (n=6) lub hiperkaliemii (n=14). Spośród 215 pacjentów, do fazy OLE włączono 123 pacjentów (pozostali pacjenci zostali wykluczeni m. in. ze względu na brak zgody, niespełnianie kryteriów włączenia, niedostępność leku; pełna lista pacjentów wykluczonych została przedstawiona w suplemencie do publikacji Roger 2019), w tym odpowiednio 98, 21, 21 i 33 pacjentów stosujących placebo, i SZC w dawkach 5 g, 10 g i 15 g w ramach fazy randomizowanej badania HARMONIZE. Ostatecznie do OLE-MP włączono 121 pacjentów z normokaliemią i 2 pacjentów, którzy ukończyli fazę OLE-CP (uzyskali normokaliemię w ciągu 1. dnia). W Tab. 55 przedstawiono charakterystykę populacji 121 pacjentów zakwalifikowanych bezpośrednio do OLE-MP. Dodatkowo przedstawiono charakterystykę tych pacjentów w momencie włączenia do badania HARMONIZE. Dane dla tych 2 pacjentów z OLE-CP nie zostały podsumowane; jednakże pacjenci zostali uwzględnieni w analizach.

Ogółem 79 pacjentów (64,2%) ukończyło 11-miesięczny OLE, a 44 (35,8%) przerwało terapię przed zakończeniem badania.

Tab. 55. Charakterystyka pacjentów w badaniu HARMONIZE-OLE.

Charakterystyka	HARMONIZE (N=121)	CP	HARMONIZE OLE MP (N=121)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,7 (12,3)		63,7 (12,3)
Mężczyźni, n (%)	70 (58)		70 (58)
Rasa biała, n (%)	107 (88)		107 (88)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	11 (9)		11 (9)
Rasa azjatycka, n (%)	2 (2)		2 (2)
Potas w surowicy, mmol/l, średnia (min-max)	5,6 (4,8-6,6)		4,8 (3,6-6,6)
$K^+$ $< 5,5$ mmol/l, n (%)	54 (45)		108 (89)
$K^+$ 5,5 do $< 6,0$ mmol/l, n (%)	53 (44)		11 (9)
$K^+$ $\geq 6,0$ mmol/l, n (%)	14 (11)		2 (2)
i-STAT $K^+$ , mmol/l, średnia (min-max)	5,4 (5,1-6,3)		4,5 (3,5-5,5)
$K^+$ $< 5,5$ mmol/l, n (%)	67 (56)		118 (98)
$K^+$ 5,5 do $< 6,0$ mmol/l, n (%)	50 (41)		3 (2)
$K^+$ $\geq 6,0$ mmol/l, n (%)	4 (3)		0 (0)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	46,2 (31,8)		47,0 (32,6)
eGFR $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	18 (15)		14 (12)
eGFR 15 do $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	25 (21)		25 (21)
eGFR 30 do $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	25 (21)		32 (26)
eGFR 45 do $< 60$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	22 (18)		18 (15)



Charakterystyka	HARMONIZE (N=121)	CP	HARMONIZE OLE MP (N=121)
eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	31 (26)		32 (26)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	74 (61)		78 (65)
RAASi, n (%)	82 (68)		83 (69)

i-STAT - przenośne urządzenie diagnostyczne do analizy krwi.

### **Skuteczność**

Na początku fazy OLE MP średni poziom potasu w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,5) mmol/l. W dniach 8-337 skorygowany odsetek pacjentów osiągających średni K<sup>+</sup> w surowicy  $\leq$ 5,1 mmol/l wyniósł 92,8% [95%CI: 84,7%; 96,8%] (niedostosowany 88,3% [95%CI: 81,2%; 93,5%]). Podczas wizyt studyjnych średnią wartość K<sup>+</sup> w surowicy  $\leq$ 5,1 mmol/l udało się osiągnąć i utrzymać u 76,6-87,5% pacjentów. Wszyscy pacjenci osiągnęli drugorzędowy punkt końcowy, tj. średni K<sup>+</sup> w surowicy  $\leq$ 5,5 mmol/l. Podczas kolejnych wizyt studyjnych, u 91,4-98,5% pacjentów stężenie K<sup>+</sup> w surowicy wynosiło  $\leq$ 5,5 mmol/l.

W dniach 8-337 normokaliemię osiągnęło 79,2% [95%CI: 70,8%; 86,0%]. Odsetek pacjentów z jakąkolwiek hipokaliemią wahał się od 0 do 1,9% podczas wizyt studyjnych (brak hipokaliemii-zgłoszono powiązane nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym). U jednego pacjenta stwierdzono ciężką hipokaliemię (K<sup>+</sup> < 3,0 mmol/l; rzeczywista wartość K<sup>+</sup> w surowicy 2,8 mmol/l) - pacjent wycofał się z badania po 8 dniach stosowania SZC 10 g raz dziennie. W dniach 8-337 u 20,0% [95%CI: 13,3%; 28,3%] pacjentów średnie stężenie potasu w surowicy było w zakresie hiperkaliemii, przy czym 15,0-28,8% pacjentów miało K<sup>+</sup> w surowicy >5,0 mmol/l podczas każdej wizyty.

Spośród 83 pacjentów stosujących inhibitory RAASi na początku fazy OLE MP, 65 (78,3%) pacjentów kontynuowało leczenie w stałej dawce w dniach 8-337, u 7 (8,4%) zwiększono dawkę, 3 (3,6%) dodano inny inhibitor RAAS, 3 (3,6%) pacjentów miało kilkakrotnie zwiększaną i zmniejszaną dawkę, 2 (2,4%) pacjentów zmieniło przyjmowany RAASi i 3 (3,6%) pacjentów przerwało leczenie RAAS. Dodatkowo, w trakcie leczenia SZC, 4 pacjentów rozpoczęło leczenie RAASi.

### **Bezpieczeństwo**

Zdarzenia niepożądane zgłosiło łącznie 82 pacjentów (66,7%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23; 18,7%). U  $\geq$ 5% pacjentów raportowano: nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych i obrzęki obwodowe (patrz Tab. 56). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24 (19,5%) pacjentów. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu krążenia, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych.

Tab. 56. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE-OLE.

Punkt końcowy	SZC (N=123)
Zdarzenia niepożądane (>5%), n (%)	82 (66,7)
Zaparcia	7 (5,7)

Punkt końcowy	SZC (N=123)
Nadciśnienie tętnicze	15 (12,2)
Obrzęk obwodowy	10 (8,1)
Zakażenie dróg moczowych	11 (8,9)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	24 (19,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	11 (8,9)
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*, n (%)	6 (4,9)

\*niewydolność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, hiperkaliemia, przewlekła obturacyjna choroba płuc, miejscowe zakażenie i stopa cukrzycowa.

Wyniki uzyskane w fazie przedłużonej badania HARMONIZE wskazują na wysoką skuteczność i tolerancję sodu cyrkonu cyklokrzemianu w długotrwałym leczeniu hiperkaliemii.

## 8.5 SZC vs PLA - badanie ZS-002

Badanie ZS-002 to podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy II, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3 stadium.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności było tempo spadku stężenia potasu w organizmie przez pierwsze 48 godzin, wykorzystując wszystkie dane K<sup>+</sup> po punkcie wyjściowym.

Badanie zostało przeprowadzone w 9 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 90 dorosłych chorych z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią (K<sup>+</sup> 5,0-6,0 mmol/l) i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Randomizację przeprowadzono z podziałem na 3 kohorty, w ramach których chorych randomizowano w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej SZC (odpowiednio w dawkach 0,3 g; 3 g i 10 g) lub placebo. Charakterystykę populacji przedstawiono w poniższej tabeli (uwzględniono ramię placebo i SZC w dawce 10 g zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL).

Tab. 57. Charakterystyka populacji w badaniu ZS-002.

Charakterystyka	SZC 10 g (N=24)	PLA (N=30)
Wiek, lata, średnia (SD)	72,3 (11,7)	69,7 (11,0)
Mężczyźni, n (%)	9 (38)	23 (77)
Rasa biała, n (%)	23 (96)	29 (97)
Poziom potasu w surowicy, mmol/l, średnia (SD)	5,1 (0,4)	5,1 (0,4)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	51,6 (22,3)	58,1 (26,5)
Cukrzyca, n (%)	11 (46)	19 (63)
RAASi, n (%)	16 (67)	15 (50)



We wszystkich analizowanych ramionach pacjenci przyjmowali SZC lub placebo 3 razy na dobę przez 48 godzin (6 dawek). Żaden pacjent w grupie SZC 10 g nie wymagał dalszego leczenia ze względu na osiągnięcie normokaliemii (3,5-4,9 mmol/l) zgodnie z protokołem badania. W pozostałych grupach część pacjentów wymagała dalszego leczenia (do 4 dni).

### **Skuteczność**

Sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 10g 3x d obniża stężenie potasu w surowicy - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ZS-002 został osiągnięty w porównaniu z placebo ( $p<0,0001$ ). Po 1 godzinie od podania SZC 10 g obserwowano znaczący spadek (0,11 mmol/l) stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych ( $p=0,02$ ). Większe średnie redukcje stężenia potasu obserwowano w 2. dniu leczenia (od 28 do 48 godzin; SZC vs PLA,  $p<0,001$ ), przy maksymalnej redukcji o 0,92 mmol/l po 38 godzinach ( $p<0,001$  vs PLA). W 38. godzinie 41,7% pacjentów w grupie SZC 10 g porównaniu do 3,4% w grupie placebo miało spadek stężenia potasu o ponad 1 mmol/l.

Ostatnią dawkę SZC 10 g podano w 2. dniu, a istotnie statystycznie mniejsze stężenie potasu w surowicy w porównaniu z placebo utrzymywało się jeszcze przez kolejne 3,5 dnia.

Wyniki w subpopulacji pacjentów stosujących RAASi były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej - w grupie SZC 10 g został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu z placebo ( $p<0,0001$ ).

### **Bezpieczeństwo**

Sodu cyrkonu cyklokrzemian był dobrze tolerowany - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 8 (33%) pacjentów. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były łagodne lub umiarkowane, większość z nich była przejściowa i nie wymagała leczenia. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Analiza bezpieczeństwa wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u osób stosujących SZC 10 g w porównaniu z placebo (OR=4,50 [95%CI: 1,04; 19,45],  $p=0,044$ ; RD=0,23 [95%CI: 0,02; 0,45],  $p=0,035$ ; NNH<sub>48h</sub>= 4 [95%CI: 2; 61]) oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:

- wymioty; OR=4,14 [95%CI: 0,40; 42,66],  $p=ns$ ; RD=0,09 [95%CI -0,06; 0,24],  $p=ns$ ; NNH<sub>48h</sub>= na;
- nudności; OR=2,64 [95%CI: 0,22; 30,97],  $p=ns$ ; RD=0,05 [95%CI: -0,08; 0,18],  $p=ns$ ; NNH<sub>48h</sub>= na;
- zgaga, biegunka, ból uda, anemia; OR=3,89 [95%CI: 0,15; 99,97],  $p=ns$ ; RD=0,04 [95%CI: -0,06; 0,14],  $p=ns$ ; NNH<sub>48h</sub>= na;
- zakażenie dróg moczowych; OR=6,78 [95%CI: 0,31; 148,20],  $p=ns$ ; RD=0,08 [95%CI: -0,04; 0,21],  $p=ns$ ; NNH<sub>48h</sub>= na.

Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa badania ZS-002: SZC vs PLA.

Punkt końcowy	SZC 10 g (N=24)	PLA (N=30)	OR [95%CI], p RD [95%CI], p NNH [95%CI]
Zdarzeni niepożądane związane z leczeniem, n (%)	8 (33)	3 (10)	4,50 [1,04; 19,45], p=0,044 0,23 [0,02; 0,45], p=0,035 4 [2; 61]
Wymioty	3 (13)	1 (3)	4,14 [0,40; 42,66], p=ns 0,09 [-0,06; 0,24], p=ns na
Nudności	2 (8)	1 (3)	2,64 [0,22; 30,97], p=ns 0,05 [-0,08; 0,18], p=ns na
Zgaga	1 (4)	0 (0)	3,89 [0,15; 99,97], p=ns 0,04 [-0,06; 0,14], p=ns na
Biegunka	1 (4)	0 (0)	
Ból uda	1 (4)	0 (0)	
Anemia	1 (4)	0 (0)	
Zakażenie dróg moczowych	2 (8)	0 (0)	6,78 [0,31; 148,20], p=ns 0,08 [-0,04; 0,21], p=ns na

Wyniki badania ZS-003 wskazują, że stosowanie SZC znacząco obniża stężenie potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. Dawka 10 g SZC (zgodna z ChPL) szybko i znacząco obniża stężenie potasu w surowicy.

## 8.6 SZC - badanie ZS-005

Badanie ZS-005 to prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III, którego celem była ocena skuteczności bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii. Badanie przeprowadzono w 56 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Australii, Europie i Afryce Południowej.

Do badania włączono 751 pacjentów spełniających kryteria włączenia, tj. wiek  $\geq 18$  lat,  $K^+$   $\geq 5,1$  mmol/l (w Niemczech dodatkowo  $\leq 6,5$  mmol/l) w dwóch pomiarach dzień przed rozpoczęciem leczenia. Kryteria wykluczenia z badania ZS-005 były spójne z kryteriami wykluczenia we wcześniej przeprowadzonych badaniach RCT. Spośród 751 pacjentów włączonych do badania, 289 (38,5%) pacjentów miało wyjściowy poziom eGFR  $< 30$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, co odpowiada przewlekłej chorobie nerek w stadium 3b-5 (wnioskowana populacja chorych). W analizie *post hoc* do badania ZS-005 (publikacja Roger 2021) przedstawiono wyniki dla tej subpopulacji chorych.

W związku z powyższym poniżej przedstawiono wyniki badania ZS-005 dla subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i eGFR  $< 30$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, jako populacji najbardziej zbliżonej



do populacji wnioskowanej. W Tab. 59 przedstawiono charakterystykę subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> z badania ZS-005.

Tab. 59. Charakterystyka pacjentów\* w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>.

Charakterystyka	eGFR<30 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> (N=289)
Wiek, lata, średnia (SD)	64,8 (13,0)
Mężczyźni, n (%)	164 (57)
Rasa biała, n (%)	223 (77)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	40 (14)
Rasa azjatycka, n (%)	16 (6)
RAASi, n (%)	199 (69)
Niewydolność serca, n (%)	55 (19)
Cukrzyca, n (%)	205 (71)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	275 (95)
Potas w surowicy, mmol/l, średnia (SD)	5,7 (0,4)
K <sup>+</sup> <5,5 mmol/l, n (%)	93 (32)
K <sup>+</sup> 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	137 (48)
K <sup>+</sup> ≥6,0 mmol/l, n (%)	59 (20)
i-STAT K <sup>+</sup> , mmol/l, średnia (zakres)	5,5 (5,1-5,9)
K <sup>+</sup> 5,1 do <5,5 mmol/l, n (%)	144 (50)
K <sup>+</sup> 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	109 (38)
K <sup>+</sup> ≥6,0 mmol/l, n (%)	36 (12)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	21,3 (5,7)
eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	46 (16)
eGFR 15 do <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	243 (84)

i-STAT - przenośne urządzenie diagnostyczne do analizy krwi; charakterystyka populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SZC i zostali poddani badaniom kontrolnym w celu oceny bezpieczeństwa.

Badanie ZS-005 składało się z dwóch etapów: fazy wstępnej i fazy podtrzymującej (analogicznie jak badania RCT dla SZC). W fazie wstępnej pacjenci przyjmowali SZC w dawce 10 g 3 razy na dobę przez 24-72 h do momentu uzyskaniu normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l). Pacjenci z normokaliemią kwalifikowali się kolejno do fazy podtrzymującej, w której rozpoczynali leczenie od dawki 5 g/d, która była dostosowywana od 5 do 15/g w celu utrzymania poziomu potasu w surowicy w docelowym zakresie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) podczas fazy wstępnej oraz utrzymanie poziomu potasu w surowicy ≤5,1 mmol/l oraz ≤5,5 mmol/l w fazie podtrzymującej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów ze średnim K<sup>+</sup> w surowicy w zakresie 3,5-5,5 mmol/l od 3 do 12 miesięcy fazy podtrzymującej, średni K<sup>+</sup> w surowicy od 3 do 12 miesięcy, od 6 do 9 miesięcy i od 9 do 12 miesięcy fazy podtrzymującej, zmiana poziomu K<sup>+</sup> w surowicy w porównaniu z wartością

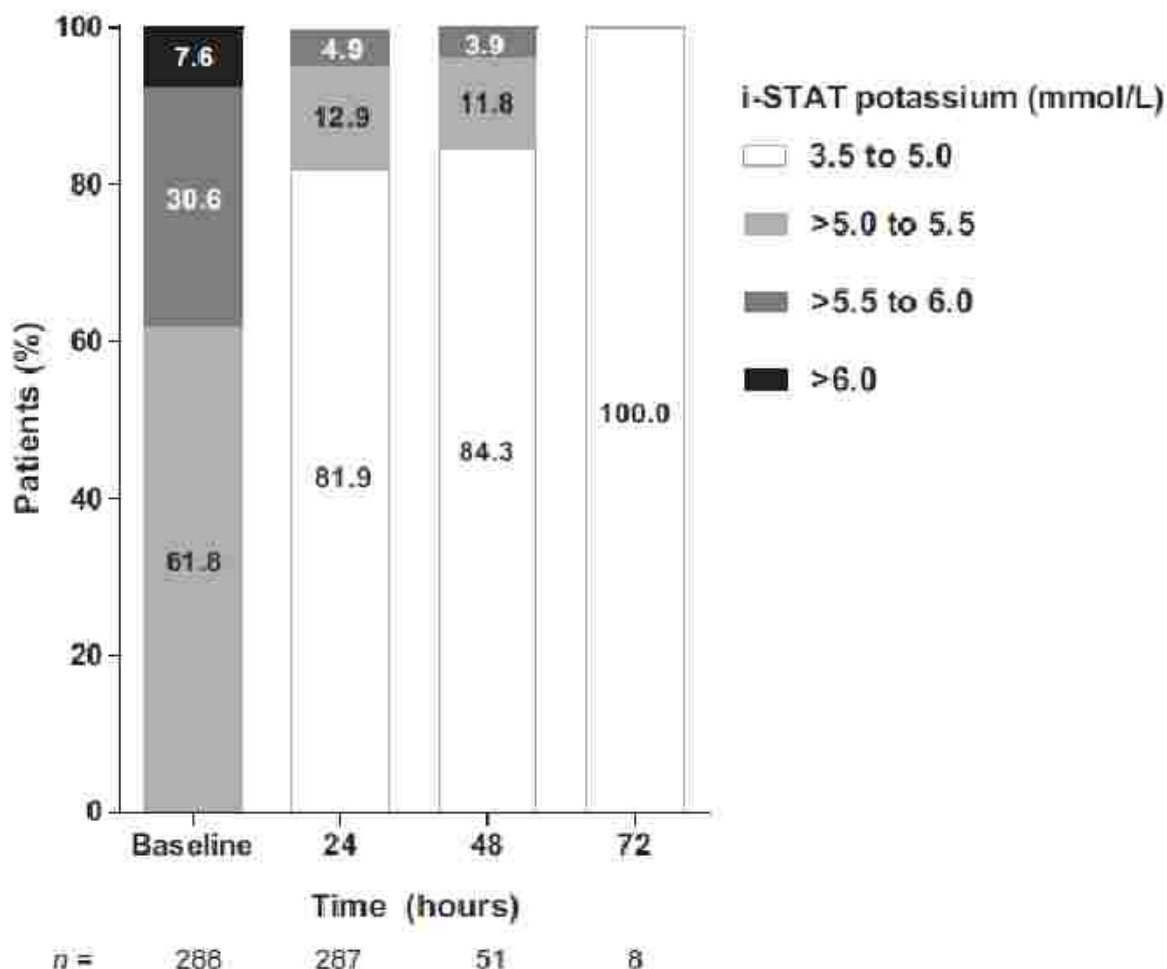
wyjściową oraz bezpieczeństwo. W ramach analizy eksploracyjnej oceniano zmianę dawkowania RAASi.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, które obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali SZC w danej fazie badania i miała jakikolwiek pomiar poziomu potasu w surowicy po rozpoczęciu leczenia. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy co najmniej jedną dawkę leku i zostali poddani kontroli bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia.

### Skuteczność

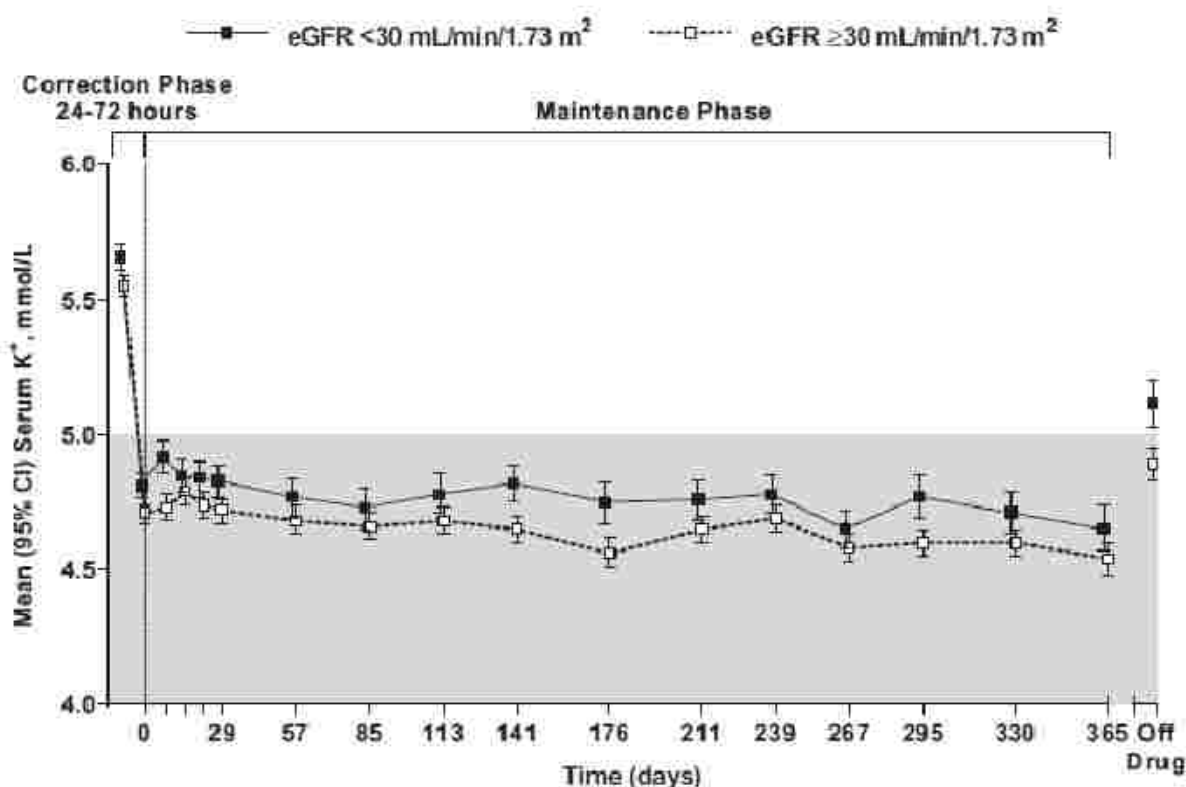
Na początku fazy wstępnej i-STAT K<sup>+</sup> wynosiło >6,0 mmol/l u 22 (8%) z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>. Podczas fazy wstępnej 82% chorych uzyskało normokaliemię (i-STAT K<sup>+</sup> 3,5-5,0 mmol/l) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia SZC 10 g trzy razy na dobę i 100% w ciągu 72 godzin (patrz Ryc. 7). W trakcie fazy podtrzymującej odsetek pacjentów z normokaliemią wyniósł 73% i 82% odpowiednio 8. dnia i 365. dnia leczenia.

Ryc. 7. Odsetek pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> uzyskujących normokaliemię podczas leczenia w fazie wstępnej w badaniu ZS-005.



Średni poziom potasu w surowicy na początku badania wynosił 5,7 (SD=0,4) mmol/l. Redukcja poziomu K<sup>+</sup> w surowicy została osiągnięta w trakcie leczenia w fazie wstępnej i utrzymywała się w trakcie fazy podtrzymującej. W dniach 8-365 średni poziom K<sup>+</sup> w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> (p<0,001 w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu K<sup>+</sup> w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła -0,87 [95%CI: -0,93; -0,82] (p<0,001). Po zaprzestaniu leczenia SZC średni poziom K<sup>+</sup> w surowicy wzrósł od 4,7 do 5,1 mmol/l, pozostawał jednak wciąż obniżony w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej (średnia zmiana: 0,6 mmol/l, p<0,001).

Ryc. 8. Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia w badaniu ZS-005.



Większość pacjentów (82%) osiągnęła normokaliemię po przyjęciu zaledwie 30 g SZC (podawanego jako trzy dawki 10 g) >24 h. Podczas fazy podtrzymującej, u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> średnia dzienna dawka SZC wynosiła 7,8 g (SD=2,6).

Spośród 198/286 (69%) pacjentów stosujących inhibitory RAAS na początku badania, 138 (69%) miało stabilną dawkę w trakcie leczenia SZC, u 25 (13%) i 38 (19%) pacjentów odpowiednio zwiększono i zmniejszono dawkę (niektórzy pacjenci mieli zarówno zwiększoną, jak i zmniejszoną dawkę). Stosowanie RAASi przerwało łącznie 28 (14%) pacjentów. Wśród pacjentów niestosujących RAASi na początku fazy wstępnej (88/286; 31%) 27% pacjentów rozpoczęło leczenie inhibitorami RAAS.

### Bezpieczeństwo



W subpopulacji pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (83%) była większa niż u pacjentów w populacji ogólnej (66%) oraz u pacjentów z wyższym eGFR, tj. ≥30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> (54%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowe jelitowe (n=96; 34%). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ZS-005 dla subpopulacji eGFR <30 ml/min/1,72m<sup>2</sup>.

Tab. 60. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>.

Punkt końcowy	SZC (N=286)
Zdarzenia niepożądane*, n (%)	237 (83)
Obrzęk	60 (21)
Nadciśnienie tętnicze	42 (15)
Obrzęk obwodowy	36 (13)
Zakażenie dróg moczowych	33 (12)
Zaparcia	30 (11)
Nudności	30 (11)
Anemia	27 (9)
Ostra niewydolność nerek	23 (8)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (6)
Wymioty	16 (6)
Ból głowy	15 (5)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**, n (%)	43 (15)
Zaparcia	12 (4)
Nudności	5 (2)
Obrzęk obwodowy	5 (2)
Poważne zdarzenia niepożądane**, n (%)	80 (31)
Zapalenie płuc	10 (4)
Ostra niewydolność nerek	7 (2)
Ostra niewydolność oddechowa	5 (2)
Ból w klatce piersiowej	5 (2)
Ostry zawał mięśnia sercowego	4 (1)
Zastońowa niewydolność serca	4 (1)
Zapalenie tkanki łącznej	4 (1)
Niewydolność serca	3 (1)
Zakażenie dróg moczowych	3 (1)
Hipoglikemia	3 (1)
Hiperkaliemia	3 (1)
Obrzęk płuc	3 (1)
Przewlekła niewydolność nerek	3 (1)

\*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% pacjentów; \*\*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u ≥1% pacjentów.



Wyniki długoterminowego badania ZS-005 przeprowadzonego u pacjentów z hiperkaliemią wskazują na **normalizację stężenia potasu w ciągu 72 godzin od rozpoczęcia leczenia SZC i utrzymanie normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) przez okres 12 miesięcy niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.**

## 9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

We wniosku złożonym 22 maja 2018 r. do FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ocenę bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu przeprowadzono na podstawie badania ZS-005 (badanie włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych w niniejszej analizie; FDA 2018). W badaniu zgłaszano działania niepożądane w postaci obrzęków, niewydolności serca i nadciśnienia. W badaniu nie stwierdzono żadnych poważnych działań niepożądanych w postaci hipokaliemii. Dane wskazują, że przy odpowiednim monitorowaniu i dostosowaniu dawki ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej hipokaliemii powinno być kontrolowane.

W raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji ds. Leków najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w przypadku stosowaniu sodu cyrkonu cyklokrzemianu są obrzęki (gromadzenie się płynu z obrzękiem kostek i stóp) i hipokaliemia (niski poziom potasu we krwi). W charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta zawarto zalecenia i środki ostrożności, których powinni przestrzegać pracownicy służby zdrowia i pacjenci w celu bezpiecznego i skutecznego stosowania leku Lokelma. Europejskiej Agencji ds. Leków uznała, że korzyści związane ze stosowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianu przewyższają ryzyko i 22 marca 2018 roku dopuściła sodu cyrkonu cyklokrzemianu do obrotu na terenie Unii Europejskiej (EMA 2018).

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) oraz WHO *Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 10.06.2024 r.

### 9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (URPL) – dostęp 10.06.2024 r.

### 9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (EMA) - dostęp 10.06.2024 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2024) prowadzonej przez EMA - dostęp 10.06.2024 r.

Tab. 61. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody nie medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	10	0	10
Zaburzenia serca	67	14	81
Zaburzenia ucha i błędnika	2	2	4
Zaburzenia endokrynologiczne	3	0	3
Zaburzenia oka	2	3	5
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	111	16	127
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	91	23	114
Zaburzenia wątroby	3	1	4
Zaburzenia układu immunologicznego	1	0	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	32	2	34
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	68	17	85
Nieprawidłowe wyniki badań	98	16	124
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	106	10	116
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	18	5	23
Choroby nowotworowe	8	3	11
Zaburzenia układu nerwowego	23	13	36
Problemy związane z produktem	4	2	6
Zaburzenia psychiczne	7	2	9
Zaburzenia nerek i układu moczowego	31	11	42
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	2	4
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	34	5	39
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	28	2	30
Sytuacje społeczne	0	2	2
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	3	0	3
Zaburzenia naczyniowe	14	5	19
<b>Łącznie</b>	<b>391</b>	<b>59</b>	<b>450</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 10.06.2024 r.

## 9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 4.2020 r. (FDA 2020), w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe u pacjentów z zaburzeniami motoryki;
- obrzęk;
- hipokaliemia u pacjentów dializowanych.

Odnaleziono również zgłoszenie FDA wskazujące na możliwość wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych w przypadku stosowaniu dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (FDA 2021).

## 9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnalezione w bazie *VigiAccess*<sup>™</sup> (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 10.06.2024 r.

Tab. 62. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3
Zaburzenia serca	56
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia oka	11
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	188
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	605
Zaburzenia wątroby	1
Zaburzenia układu immunologicznego	5
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	25
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	108
Nieprawidłowe wyniki badań	167
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	70
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	40
Choroby nowotworowe	7
Zaburzenia układu nerwowego	68
Problemy związane z produktem	15
Zaburzenia psychiczne	21



Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia nerek i układu moczowego	62
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	31
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	45
Sytuacje społeczne	6
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	13
Zaburzenia naczyniowe	27
<b>Łącznie</b>	

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 10.06.2024 r.

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa 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).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, wskazań rejestracyjnych oraz refundacyjnych, **jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu wybrano patiromer**. Patiromer (Veltassa®) jest jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w Polsce w leczenie hiperkaliemii.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest **brak badań umożliwiających bezpośrednie porównanie** analizowanej interwencji, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemianu, z wybranym komparatorem (patiromer).

Do dnia 22 maja 2024 r. zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu 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 hemodializ (badanie DIALIZE), które włączono do części głównej analizy.

Do części głównej przeglądu zakwalifikowano również 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).

Wyniki badania PEARL-HD zostały opublikowane jedynie w abstrakcie konferencyjnym i na stronie *clinicaltrials.gov*. (brak publikacji pełnotekstowej). Pomimo niespełnienia kryteriów włączenia badanie zostało włączone do analizy ze względu na brak innych badań RCT dla patiromeru w subpopulacji pacjentów dializowanych.

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne, z wyjątkiem badania PEARL-HD przeprowadzonego w jednym ośrodku. Większość badań (HARMONIZE, ZS-003, DIALIZE, DIAMOND) została przeprowadzona metodą podwójnie ślepej próby, badanie OPAL-HK było pojedynczo zaślepione, natomiast badanie PEARL-HD nie było zaślepione.

Badania włączone do analizy charakteryzowała się umiarkowaną (3 pkt) lub wysoką jakością (4-5/5 pkt) wg skali Jadad, z wyjątkiem badania PEARL-HD (ocenianego na 2/5 pkt w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane większość badań charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „ukrycie kodu randomizacji” w badaniach HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK oraz domeny „zaślepienie oceny efektów” w badaniach HARMONIZE, ZS-003 i DIALIZE,

w których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak informacji odnośnie zaślepienia badaczy/komisji oceniającej efekty zdrowotne. W przypadku badania PEARL-HD w większości domen ryzyko błędu systematycznego było nieznane ze względu na brak opisu randomizacji, otwarty charakter badania czy brak opisu wyników w zakresie wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu. Biorąc pod uwagę ukończenie badania w 2023 roku, należy spodziewać się publikacji pełnotekstowej do badania, w którym zostaną opisane szczegółowo wyniki badania w zakresie wszystkich punktów końcowych.

Populację w badaniach HARMONIZE i ZS-003 stanowili pacjenci z hiperkaliemią (odpowiednio:  $K^+ > 5,1$  mmol/l i  $K^+ 5,0-6,5$  mmol/l) i różnymi chorobami współistniejącymi (nie zdefiniowano w ramach kryteriów włączenia i wykluczenia) bez względu na stosowanie inhibitorów RAAS. Badanie OPAL-HK obejmowało pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i hiperkaliemią ( $K^+ 5,1-6,5$  mmol/l), otrzymujących stabilną dawkę RAASi. Z kolei w badaniu DIAMOND populację stanowili dorośli pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i hiperkaliemią ( $K^+ > 5,0$  mmol/l) podczas stosowania RAASi lub z normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Populacje w badaniach włączonych do przeglądu są zatem szersze niż analizowana populacja. Jednak ze względu na brak odpowiednich badań w pełni pokrywających wnioskowaną populację, zdecydowano o włączeniu do analizy badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do analizowanej.

W ramach analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego SZC vs PAT na podstawie badań włączonych do analizy ze względu na:

- heterogeniczność analizowanych populacji:
  - w badaniach HARMONIZE i ZS-003 dla SZC włączono pacjentów bez względu na chorobę współistniejącą (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili odpowiednio 66% i 61% wszystkich chorych) i stosowanie inhibitorów RAAS (odpowiednio 70% i 67% chorych stosowało RAASi); natomiast w badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli przewlekłą chorobą nerek;
  - 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 (w momencie włączenia do badania hiperkaliemię miało 40% pacjentów);
- różnicę w okresach obserwacji: 2 tygodnie w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca po 2 dniach fazy wstępnej), 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana po 2 dniach fazy wstępnej), 8 tygodni w badaniu OPAL-HK (faza randomizowana po 4 tygodniach fazy wstępnej) oraz 54 tygodnie w badaniu DIAMOND (mediana czasu obserwacji: 27 tygodni).

Wyniki badania HARMONIZE w subpopulacji chorych najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej (chorzy z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujący RAASi) były dostępne jedynie w zakresie pierwszorzędných punktów końcowych (oddzielnie dla fazy

wstępnej i fazy randomizowanej), nieuwzględnionych w badaniach klinicznych dla komparatora. Z kolei w badaniu ZS-003 wyników podtrzymującej fazy randomizowanej badania nie przedstawiono w subpopulacji chorych z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi. Dla badania DIAMOND dostępne były wyniki w subpopulacji chorych z hiperkaliemią w momencie włączenia.

**Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności przedstawiono opisowe porównanie SZC vs PLA i PAT vs PLA oraz tabelaryczne zestawienie wyników.**

Ograniczenie analizy stanowi również brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównań SZC vs PLA w badaniach HARMONIZE i ZS-003 oraz PAT vs PLA w badaniu DIAMOND w subpopulacjach pacjentów najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej. Pomimo znaczącej heterogeniczności populacji przedstawiono wyniki porównania w formie zestawienia tabelarycznego wyników dla SZC vs PLA i PAT vs PLA dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach. W aneksie przedstawiono również wyniki dla innych punktów końcowych z badań ZS-003 i HARMONIZE dla porównania SZC vs PLA.

W badaniach HARMONIZE i ZS-003 wykluczono pacjentów poddawanych dializom, dlatego w ramach analizy głównej włączono również badania DIALIZE (SZC vs PLA) i PEARL-HD (PAT vs PLA), w których populację stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemią pomimo stosowania hemodializ. W obu badaniach oceniano jednak inne punkty końcowe w zakresie skuteczności, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego SZC vs PAT. W przypadku oceny bezpieczeństwa przedstawiono opisowe porównanie SZC vs PLA i PAT vs PLA oraz tabelaryczne zestawienie wyników dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach. Odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego ze względu na heterogeniczność populacji (w badaniu DIALIZE chorzy rasy białej stanowili 52% wszystkich pacjentów włączonych do badania, a w badaniu PEARL-HD włączono jedynie 18% chorych rasy białej) oraz niepewności związane z wynikami badania PEARL-HD opublikowanymi na stronie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie SZC lub patiromeru w dużo szerszych populacjach niż wnioskowana (chorzy z hiperkaliemią lub normokaliemią z lub bez historii hiperkaliemii w wywiadzie) lub w krótkim horyzoncie czasowym. Uwzględniono również badania jednoramienne lub jednoramienne fazy badań randomizowanych, w których oceniano stosowanie SZC u chorych z hiperkaliemią.

Włączone do przeglądu opracowania wtórne przedstawiały wyniki cząstkowe porównań SZC vs PLA oraz PAT vs PLA na podstawie badań włączonych do niniejszego opracowania. W jednym opracowaniu przedstawiono zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa, a w dwóch pozostałych przeprowadzono porównania pośrednie (w jednym z nich wyniki przedstawiono jedynie w postaci rankingu SUCRA). Analitycy wskazują jednak na bardzo duże ograniczenia przeprowadzonych porównań przede wszystkim ze względu na dużą heterogeniczność badań, różne okresy obserwacji oraz różnice w raportowanych punktach końcowych. Dodatkowo niska częstość występowania zdarzeń niepożądanych w zakresie których możliwe były porównania pośrednie powoduje duże rozbieżności w przedziałach ufności do oszacowanych parametrów, co może być obarczone błędem. Większość



włączonych do analizy opracowań wtórnych charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono 4 badania oceniające stosowanie SZC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączone badania nie spełniają w pełni kryteriów włączenia w zakresie populacji. W badaniach uwzględniono pacjentów stosujących SZC, w tym pacjentów z hiperkaliemią lub hiperkaliemią w wywiadzie oraz chorobami współistniejącymi, m. in. przewlekłą chorobą nerek.

## 11 Dyskusja

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.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi).

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) ze środków publicznych w Polsce w leczeniu hiperkaliemii finansowany jest jedynie patiromer. W związku z tym, **patiromer stanowi odpowiedni komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®)**, będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano badań bezpośrednio porównujących stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w analizowanej populacji chorych w porównaniu z patiromerem w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Do dnia 22 maja 2024 r. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących SZC z wybranym komparatorem, tj. patiromerem. Zidentyfikowano jednak 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo w różnych populacjach:

- dorośli pacjenci z hiperkaliemią ( $K^+ >5,1$  mmol/l) i chorobami współistniejącymi (badanie HARMONIZE);
- dorośli pacjenci z hiperkaliemią ( $K^+ 5,0-6,5$  mmol/l) i chorobami współistniejącymi (badanie ZS-003);
- dorośli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) poddawani hemodializom (HD) trzy razy w tygodniu, z utrzymującą się hiperkaliemią ( $K^+$  przed dializą  $>5,0$  mmol/l po krótkiej i  $>5,4$  mmol/l po długiej przerwie między dializami) pomimo HD (badanie DIALIZE);

- dorośli pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią ( $K^+$  5,0-6,0 mmol/l) i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 (badanie ZS-002);
- dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami:
  - eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $K^+$  w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub
  - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $K^+$  w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub
  - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i  $K^+$  w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią [ $K^+$  >5,0 mmol/l] w wyniku stosowania inhibitorów RAAS;

Badanie ZS-002 nie kwalifikuje się do części głównej przeglądu ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie (dawki SZC 0,3 g i 3 g są niezgodne z ChPL) oraz krótki okres obserwacji. SZC w dawkowaniu zgodnym z ChPL, tj. 3x10g/d stosowano jedynie przez 48 godzin (łącznie 6 dawek), ze względu na uzyskaną normokaliemię, a następnie pacjentów obserwowano przez maksymalnie 7 dni. Należy zaznaczyć, że zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) po osiągnięciu normokaliemii (zwykle od 24 do 48 godzin) po zastosowaniu dawki początkowej należy stosować schemat leczenia podtrzymującego. Dodatkowo badanie obejmuje pacjentów jedynie z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3, a więc nie obejmuje pacjentów w wyższych stadiach PChN.

Badania PRIORITIZE-HF nie zostało włączone do części głównej analizy ze względu na niewłaściwą populację pacjentów włączonych do badania, tj. pacjenci z hiperkaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (według charakterystyki pacjentów do badania włączono jedynie 27% pacjentów z hiperkaliemią, a średni poziom  $K^+$  na początku badania wynosił 4,86 mmol/l).

Badania HARMONIZE i ZS-003 również nie odpowiadają w pełni wnioskowanej populacji, ale populacje pacjentów włączonych są zbliżone do analizowanej populacji. W związku z tym, ze względu na brak odpowiednich badań w pełni pokrywających wnioskowaną populację, zdecydowano o włączeniu do analizy badań HARMONIZE i ZS-003. Ze względu na wykluczenie w tych badaniach pacjentów poddawanych dializom, w ramach analizy głównej włączono również badanie DIALIZE pokrywające subpopulację pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.

Poza badaniami dla SZC, zidentyfikowano również 5 randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie patiromeru i placebo w różnych populacjach:

- dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i hiperkaliemią ( $K^+$  5,1-6,5 mmol/l), otrzymujący stabilną dawkę RAASi przez 28 dni (badanie OPAL-HK);
- dorośli pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i hiperkaliemią ( $K^+$  >5,0 mmol/l) podczas stosowania RAASi lub z normokaliemią, u których zmniejszono dawkę RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy (badanie DIAMOND);
- dorośli pacjenci z ESRD poddawani hemodializom (HD) trzy razy w tygodniu, oraz hiperkaliemią ( $K^+$  przed dializą >5,5 mmol/l lub >6,0 mmol) (badanie PEARL-HD);

- dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz opornym nadciśnieniem tętniczym i normokaliemią ( $K^+$  4,3-5,1 mmol/l) (badanie AMBER);
- dorośli pacjenci z niewydolnością serca (będącą wskazaniem do leczenia spironolaktonem) i normokaliemią ( $K^+$  4,3-5,1 mmol/l) oraz:
  - 1) przewlekłą chorobą nerek (eGFR < 60 ml/min) i stosowanie co najmniej jednej terapii HF (ACEi, ARB, beta-blokery) lub
  - 2) historia wystąpienia hiperkaliemii prowadzącej do przerwania terapii RAASi w ciągu ostatnich 6 miesięcy (badanie PEARL-HF).

Badania AMBER i PEARL-HF, analogicznie, jak PRIORITY-HF (dla SZC) **nie zostały włączone do części głównej analizy** ze względu na niewłaściwą populację pacjentów włączonych do badania, tj. pacjenci z hiperkaliemią, normokaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (według charakterystyki pacjentów w badaniu AMBER jedynie 12% pacjentów miało poziom potasu w surowicy >5,1 mmol/l, a w badaniu PEARL-HF jedynie 8% chorych spełniało oba warunki kwalifikacji do badania, tj. miało przewlekłą chorobę nerek (eGFR <60 ml/min) i hiperkaliemię w wywiadzie). Dodatkowo, w badaniu PEARL-HF stosowana dawka patiomeru (2 x 15g/d) przekraczała dawkę dobową wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego, poza badaniami dla SZC, włączono również badania OPAL-HK, DIAMOND i PEARL-HD. Badania OPAL-HK i DIAMOND (analogicznie jak HARMONIZE i ZS-003) zostały przeprowadzone w populacjach nieco szerszych, ale zbliżonych do analizowanej populacji. Wyniki badania PEARL-HD zostały opublikowane jedynie w abstrakcie konferencyjnym i na stronie *clinicaltrials.gov*. Pomimo niespełnienia kryteriów włączenia, badanie zostało włączone do analizy ze względu na brak innych badań RCT dla patiomeru w subpopulacji pacjentów dializowanych.

Większość badań włączonych do analizy to międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne charakteryzujące się umiarkowaną (3 pkt) lub wysoką jakością (4-5/5 pkt) wg skali Jadad. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane większość badań charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „ukrycie kodu randomizacji” (w badaniach HARMONIZE, ZS-003 i OPAL-HK) oraz domeny „zaślepienie oceny efektów” (w badaniach HARMONIZE, ZS-003 i DIALIZE), w których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak informacji odnośnie zaślepienie badaczy/komisji oceniającej efekty zdrowotne. Wyjątek stanowiło otwarte badanie PEARL-HD (ocenione na 2 punkty w skali Jadad), przeprowadzone w jednym ośrodku, w którym zgodnie z oceną Cochrane w większości domen ryzyko błędu systematycznego było nieznane ze względu na brak opisu randomizacji, otwarty charakter badania czy brak opisu wyników w zakresie wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.

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.



W populacji ogólnej w analizie skuteczności uwzględniono wyniki populacji ITT wszystkich badań oraz wyniki w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią oraz subpopulacji pacjentów z eGFR <45ml/min/m<sup>2</sup> badania DIAMOND. Wyniki badania HARMONIZE w subpopulacji chorych najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej były dostępne jedynie w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (oddzielnie dla fazy wstępnej i fazy randomizowanej) nieuwzględnionych w badaniach klinicznych dla komparatora. Z kolei w badaniu ZS-003 wyników podtrzymującej fazy randomizowanej badania nie przedstawiono w subpopulacji chorych z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi.

**Nie przeprowadzono porównania pośredniego SZC vs PAT na podstawie badań włączonych do analizy ze względu na:**

- heterogeniczność analizowanych populacji:
  - w badaniach HARMONIZE i ZS-003 dla SZC włączono pacjentów bez względu na chorobę współistniejącą (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili odpowiednio 66% i 61% wszystkich chorych) i stosowanie inhibitorów RAAS (odpowiednio 70% i 67% chorych stosowało RAASi); natomiast w badaniach OPAL-HK i DIAMOND wszyscy pacjenci mieli przewlekłą chorobą nerek i stosowali inhibitory RAAS;
  - 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 (w momencie włączenia do badania hiperkaliemię miało 40% pacjentów);
- różnicę w okresach obserwacji: 2 tygodnie w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca po 2 dniach fazy wstępnej), 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana po 2 dniach fazy wstępnej), 8 tygodni w badaniu OPAL-HK (faza randomizowana po 4 tygodniach fazy wstępnej) oraz 54 tygodnie w badaniu DIAMOND (mediana czasu obserwacji: 27 tygodni).

Opracowania wtórne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego również wskazują na ograniczenia i utrudnione porównanie nowych leków wiążących potas ze względu na dużą heterogeniczność populacji, a co za tym idzie również wyników w różnych badaniach, inne okresy obserwacji, czy różnice w raportowanych punktach końcowych uniemożliwiające przeprowadzenie porównań.

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. 63. 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 zdarzeni hiperkaliemii, dni, mediana/HR [95%CI], p
<b>SZC vs PLA - badanie HARMONIZE</b>			
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
<b>SZC vs PLA - badanie ZS-003^^</b>			
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 [-]	-
<b>PAT vs PLA - badanie OPAL-HK</b>			
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]	-
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (populacja ogólna)</b>			
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]	0,625 [0,449; 0,871], p<0,05
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z hiperkaliemią)</b>			
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]	0,547 [0,354; 0,845], p<0,05
<b>PAT vs PLA - badanie DIAMOND (subpopulacja chorych z eGFR&lt;45ml/min/m<sup>2</sup>)</b>			
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]	0,577 [0,347; 0,961], p<0,05

\*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, z pewnym ograniczeniem można wnioskować o porównywalnej skuteczności SZC i PAT (nie jest możliwe wykazanie przewag jednej terapii nad drugą).

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie tabelaryczne wyników dla populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (populacje oceny bezpieczeństwa w badaniach), ze względu na brak danych w subpopulacjach chorych. 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.

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  $\geq 3$  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 patiomeru u pacjentów dializowanych są ograniczone. Dotychczas opublikowano kilka badań klinicznych oraz badań efektywności praktycznej, w których włączono pojedynczych pacjentów dializowanych i stosujących jednocześnie patiomer. Skuteczność patiomeru (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 2019).

Na podstawie dostępnych dowodów naukowych (badania RCT) **nie jest jednak możliwa ocena skuteczności SZC w porównaniu do patiomeru** 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, zapań i biegunki** u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperkaliemii pomimo stosowanie hemodializ.

W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie SZC lub patiomeru w dużo szerszych populacjach niż wnioskowana (chorzy z hiperkaliemią lub normokaliemią z lub bez historii hiperkaliemii w wywiadzie) lub w krótki horyzoncie

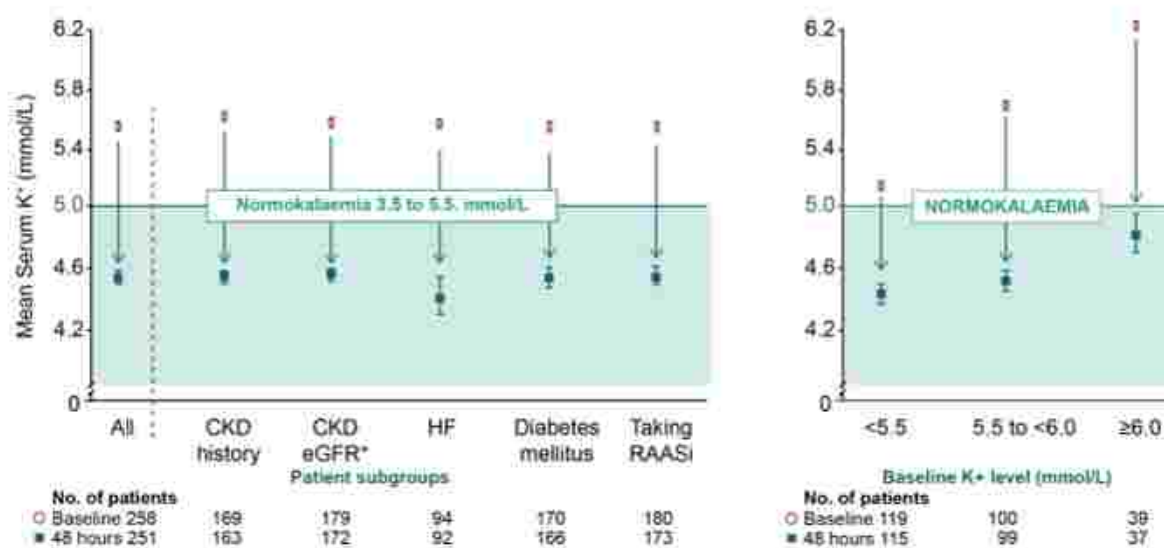


czasowym. Uwzględniono również badania jednoramienne lub jednoramienne fazy badań randomizowanych, w których oceniano stosowanie SZC u chorych z hiperkaliemią.

W badaniach PRIORITIZE-HF, AMBER i PEARL-HF wykazano **wysoką skuteczność odpowiednio SZC lub patiromeru w porównaniu z placebo** w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy oraz odsetków pacjentów z normokaliemią **bez istotnego zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych**.

W badaniach RCT, które uwzględniono w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa SZC vs PAT w populacji „ogólnej” (w części głównej analizy), randomizowane fazy podtrzymujące poprzedzone były otwartymi lub częściowo zaślepienymi fazami wstępnymi, w których wszyscy pacjenci stosowali odpowiedni środek wiążący potas (wyjątek stanowiło badanie ZS-003, w którym w fazie wstępnej randomizowano pacjentów również do grupy placebo). Taki schemat badania wynika najprawdopodobniej ze względów etycznych i obaw wynikających z podawania placebo pacjentom w stanie zagrożenia życia (wysoki poziom potasu w surowicy zwiększa ryzyko zgonu bez względu na przyczynę; Collins 2017). Główne działanie SZC i patiromeru obserwowane jest bowiem w pierwszych godzinach/dniach stosowania leków, a dalsze stosowanie ma na celu utrzymanie pozytywnego efektu, jakim jest zmiana stężenia poziomu potasu i uzyskanie normokaliemii. W badaniach ZS-002, ZS-003 i HARMONIZE wykazano, że **sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 3x10 g/d skutecznie obniża poziom potasu w surowicy po 24 godzinach**, a po 48 godzinach ponad 70% pacjentów uzyskuje normokaliemię (badanie HARMONIZE). Skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w pierwszych 48 godzinach obserwowano bez względu na wyjściowy poziom potasu w surowicy, zarówno w populacji ogólnej pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, jak również w subpopulacjach pacjentów, m. in. z przewlekłą chorobą nerek, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-5 (eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) czy subpopulacji pacjentów stosujących RAASi (Ryc. 9).

Ryc. 9. Redukcja poziomu potasu w surowicy po 48 godzinach leczenia SZC w badaniu HARMONIZE w zależności od chorób współistniejących lub wyjściowego poziomu potasu w surowicy.



\* eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.



Kluczową przewagą sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru jest **szybkość działania** – efekt terapeutyczny w postaci zmniejszenia stężenia potasu w surowicy w przypadku SZC obserwowany jest już po godzinie od podania pierwszej dawki (w fazie wstępnej badania HARMONIZE zmiana poziomu potasu w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła  $-0,2$  mmol/l [95% CI:  $-0,3$ ;  $-0,2$ ],  $p < 0,001$ ). W przypadku patiromeru istotne statystycznie zmniejszenie wyjściowego stężenia potasu w surowicy obserwowano w ciągu 4-7 godzin po podaniu leku (Veltassa ChPL).

Wyniki porównania pośredniego stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru u pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią i PChN na podstawie badań ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK po korekcie różnic w charakterystykach populacji (MAIC) wskazują na

Istotna jest jednak kontynuacja leczenia SZC po fazie korygującej, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. W badaniu ZS-002 wykazano, że istotnie statystycznie mniejsze stężenie potasu w surowicy w porównaniu z placebo utrzymywało się przez 3,5 dnia od podania ostatniej dawki SZC 10 g w 2. dniu leczenia, a następnie stopniowo się zwiększało, co potwierdza potrzebę kontynuowania leczenia.

W badaniach z długoterminowym okresem obserwacji (do 52 tygodni) potwierdzono wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek i stosowania inhibitorów RAASi.

W badaniu HARMONIZE-OLE w dniach 8-337 normokaliemię osiągnęło 79,2% pacjentów, a odsetek pacjentów z jakąkolwiek hipokaliemią wahał się od 0 do 1,9% podczas wizyt studyjnych (brak hipokaliemii-zgłoszono powiązane nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym). Skorygowany odsetek pacjentów osiągających średni  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l wyniósł 92,8%. Podczas wizyt studyjnych średnią wartość  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l udało się osiągnąć i utrzymać u 76,6-87,5% pacjentów.

W badaniu ZS-005 w dniach 8-365 średni poziom  $K^+$  w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR  $< 30$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu  $K^+$  w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła  $-0,87$  [95%CI:  $-0,93$ ;  $-0,82$ ] ( $p < 0,001$ ). Po zaprzestaniu leczenia SZC średni poziom  $K^+$  w surowicy wzrósł od 4,7 do 5,1 mmol/l, pozostawał jednak wciąż obniżony w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej (średnia zmiana: 0,6 mmol/l,  $p < 0,001$ ).

Wyniki długoterminowych obserwacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu są spójne z wynikami badania AMETHYST-DN dla patiromeru, w którym wykazano, że u pacjentów z hiperkaliemią i chorobą nerek stosujących RAASi leczenie patiromerem pozwala utrzymać poziom potasu w surowicy na średnim poziomie ok. 4,6 mmol/l, a odsetek pacjentów utrzymujących normokaliemię wynosił 77-95% podczas każdej wizyty studyjnej od 4. do 52. tygodnia, co dodatkowo potwierdza porównywalną skuteczność obu analizowanych terapii w leczeniu przewlekłym.

Ponadto, stosowanie **sodu cyrkonu cyklokrzemianu** pozwala na kontynuację terapii inhibitorami RAAS. W subpopulacji pacjentów stosujących inhibitory RAAS na początku badań HARMONIZE-OLE i ZS-005 odpowiednio:

- 78% i 69% pacjentów kontynuowało leczenie w stałej dawce;
- u 8% i 13% pacjentów zwiększono dawkę;
- 4% i 14% pacjentów przerwało leczenie.

Wśród pacjentów niestosujących RAASi w badaniu HARMONIZE-OLE i ZS-005 odpowiednio 11% i 27% pacjentów rozpoczęło leczenie inhibitorami RAAS.

Włączone opracowania wtórne przedstawiały wyniki cząstkowe porównań SZC vs PLA oraz PAT vs PLA na podstawie badań włączonych do niniejszego opracowania. Przeprowadzone w opracowaniach Dong 2022 i Lizaraso-Soto 2021 porównania pośrednie **nie wykazały istotnych różnic w skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru** w leczeniu hiperkaliemii. Należy jednak zaznaczyć, że ze względu na liczne ograniczenia wyniki tych porównań powinny być interpretowane z dużą ostrożnością (jak wskazują sami autorzy tych opracowań).

W przypadku analizy efektywności praktycznej, włączono 4 badania oceniające stosowanie SZC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badań OPTIME I i Rastogi 2024 wskazują, że **leczenie SZC u większości pacjentów pozwala na kontynuację terapii RAASi zgodnej z wytycznymi**. Z kolei w badaniu RECOGNIZE I wykazano, że **długotrwałe leczenie podtrzymujące SZC może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z hiperkaliemią** w porównaniu z terapią krótkoterminową.

## 12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek, w porównaniu z patiromerem, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. Wyszukiwania nie ograniczono do chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych. W przypadku braku opublikowanych badań bezpośrednio porównujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu z wybranym komparatorem poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z wybranym komparatorem. Do dnia 22 maja zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo w różnych populacjach, spośród których do przeglądu włączono 3 badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej (badania HARMONIZE i ZS-003) oraz badanie w subpopulacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom (badanie DIALIZE).

Dla wybranego komparatora odnaleziono 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo patiromeru w porównaniu z placebo w różnych populacjach, spośród których do przeglądu włączono 3 badania przeprowadzone w populacjach zbliżonych do wnioskowanej, analogicznie jak dla interwencji (badania OPAL-HK i DIAMOND) oraz badanie w subpopulacji pacjentów dializowanych (badanie PEARL-HD).

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.

### Populacja ogólna

W fazach podtrzymujących badań włączonych do części głównej analizy w odpowiednich grupach przerywających leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem lub patiromerem (placebo) obserwowano istotny wzrost poziomu potasu, podczas gdy w grupach kontynuujących

leczenie SZC lub PAT poziom potasu pozostawał obniżony (w stosunku do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej):

- w badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła 0,3 mmol/l [95%CI: 0,1; 0,5] w grupie SZC 5 g i 0,1 mmol/l [95%CI: -0,1; 0,3] w grupie SZC 10 g w porównaniu do 0,6 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] w grupie placebo (SZC 5 g: MD=-0,30 mmol/l [95%CI: -0,55; -0,05], p=0,007; SZC 10 g: MD=-0,50 mmol/l [95%CI: -0,75; -0,25], p<0,001);
- w badaniu ZS-003 średnie zmiany poziomu potasu (odczytane z wykresu) wyniosły ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g w porównaniu do ok. 0,25 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,15 mmol/l, p<0,05) oraz ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g w porównaniu do ok. 0,60 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,50 mmol/l, p<0,05);
- w badaniu OPAL-HK mediana zmiany poziomu potasu w grupie placebo wyniosła 0,72 mmol/l [IQR: 0,22; 1,22], a w grupie patiromeru 0,00 mmol/l [IQR: 0,3; 0,3] - różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,72 [95%CI: 0,46; 0,99], p<0,001;
- w badaniu DIAMOND:
  - w populacji ogólnej: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,03 mmol/l [95%CI: -0,01; 0,07] w grupie PAT w porównaniu do 0,13 mmol/l [95%CI: 0,09; 0,16] w grupie placebo (MD=-0,10 mmol/l [95%CI: -0,13; -0,07], p<0,001);
  - subpopulacja chorych z hiperkaliemią: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,08 mmol/l [95%CI: 0,02; 0,14] w grupie PAT w porównaniu do 0,20 mmol/l [95%CI: 0,14; 0,26] w grupie placebo (MD=-0,12 mmol/l [95%CI: -0,17; -0,07], p<0,05);
  - subpopulacja chorych z eGFR <45ml/min/m<sup>2</sup>: średnia zmiana poziomu potasu wyniosła 0,06 mmol/l [95%CI: -0,02; 0,14] w grupie PAT w porównaniu do 0,25 mmol/l [95%CI: 0,17; 0,33] w grupie placebo (MD=-0,19 mmol/l [95%CI: -0,26; -0,12], p<0,05).

Mediana czasu do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w badaniu HARMONIZE (>5,5 mol/l) była większa w grupie SZC 5 g (14 dni) i SZC 10 g (28 dni) w porównaniu do placebo (7 dni) (odpowiednio: p=0,02 i p<0,01). W badaniu DIAMOND ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,1 mmol/l) u pacjentów stosujących patiromer było istotnie statystycznie mniejsze niż u pacjentów otrzymujących placebo bez względu na populację:

- populacja ogólna: HR=0,625 [95%CI: 0,449; 0,871], p<0,05;
- subpopulacja chorych z hiperkaliemią: HR=0,547 [95%CI: 0,354; 0,845], p<0,05;
- subpopulacja chorych z eGFR <45ml/min/m<sup>2</sup>: HR=0,577 [95%CI: 0,347; 0,961], p<0,05.

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach włączonych do analizy.

W badaniu HARMONIZE dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (53% vs 32%) i poważnych zdarzeń niepożądanych (11%



vs 0%) w grupie pacjentów przyjmujących SZC w dawce 5 g w porównaniu z placebo (dla SZC 10 g brak istotnych statycznie różnic - odpowiednio 29% vs 32% i 4% vs 0%) oraz większą częstość występowania hipokaliemii (10% vs 0%) w grupie SZC 10 g w porównaniu z PLA. W badaniu ZS-003 (SZC 2,5g; 5 g i 10 g) częstość występowania zdarzeń niepożądanych (20% vs 20%; 22% vs 24% i 33% vs 25%) była porównywalna w obu analizowanych grupach. W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach dla SZC częstość występowania zaparć (HARMONIZE SZC 5 g i 10 g: 0% i 2% vs 7%), biegunki (ZS-003 SZC 2,5g i 5 g: 4% vs 4% i 3% vs 4%) oraz nudności (ZS-003 SZC 2,5g i 10 g: 4% vs 2% i 2% vs 0%) była porównywalna w obu analizowanych grupach.

W badaniach dla patiromeru (OPAL-HK i DIAMOND) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAT i PLA w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (47% vs 50% / 73% vs 74%), poważnych zdarzeń niepożądanych (0% vs 2%/12% vs 13%), hipokaliemii (-/15% vs 11%), zaparć (4% vs 0%/3% vs 1%), biegunki (4% vs 0%/4% vs 3%) i nudności (4% vs 0%/1% vs 1%).

### 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  $\geq 3$  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 przewlekłe poddawanych hemodializom (Kovesdy 2019).

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 stosowanie hemodializ.

### Dodatkowe dowody naukowe - faza wstępna leczenia

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wykazano, że **sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 3x10 g/d szybko i skutecznie obniża stężenie potasu w surowicy w ciągu**

**pierwszych 48 godzin.** W poszczególnych badaniach odnotowano redukcję poziomu potasu w surowicy na poziomie:

- 0,11 mmol/l po 1 godzinie od podania pierwszej dawki w stosunku do wartości wyjściowych (badanie ZS-002 i badanie ZS-003);
- 0,20 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2] po godzinie od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,40 mmol/l [95% CI: -0,5; -0,4] po 2 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,50 mmol/l [95% CI: -0,6; -0,] po 4 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,70 mmol/l [95% CI: -0,7; -0,6] po 24 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);
- 0,92 mmol/l po 38 godzinach od podania pierwszej dawki w stosunku do wartości wyjściowych (badanie ZS-002);
- 1,10 mmol/l [95% CI: -1,1 do -1,0] po 48 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);

W badaniu ZS-003 po 48 godzinach obserwowano **istotne statystycznie różnice na korzyść SZC** (we wszystkich dawkach) w porównaniu z placebo w zakresie zmiany stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych:

- SZC 2,5 g: MD=-0,21 [95%CI: -0,31; -0,11],  $p<0,0001$ ;
- SZC 5 g: MD=-0,29 [95%CI: -0,39; -0,19],  $p<0,0001$ ;
- SZC 10 g: MD=-0,48 [95%CI: -0,59; -0,37],  $p<0,0001$ .

W badaniu HARMONIZE w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR <30 ml/min), analogicznie jak w populacji całkowitej, odnotowano **istotną statystycznie redukcję poziomu potasu w surowicy po 24 godzinach SZC 3x10g/d (1,21 mmol/l,  $p<0,05$ )** (HARMONIZE: Lerma 2015).

Ponadto, u 84% i u 98% pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania HARMONIZE poziom potasu w surowicy był w granicach normy odpowiednio po 24 godzinach i 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji poziomu potasu wyniosła 2,2 godziny (przedział międzykwartyłowy: 1,0; 22,3). W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 (eGFR <30 ml/min), 79% i 96% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Lerma 2015), natomiast w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). **Wyniki w analizowanych subpopulacjach są spójne z wyniki w populacji ogólnej badania.**

Wyniki porównania pośredniego stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru u pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią i PChN na podstawie badań ZS-003,

HARMONIZE i OPAL-HK po korekcie różnic w charakterystykach populacji (MAIC) wskazują na

██

██

██

#### Dodatkowe dowody naukowe - wyniki długoterminowe

W badaniach ZS-005 i HARMONIZE-OLE wykazano wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w utrzymaniu normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) przez okres 12 miesięcy niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

W fazie rozszerzonej badania HARMONIZE (HARMONIZE-OLE) skorygowany odsetek pacjentów osiągających średni  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l w dniach 8-337 wyniósł 92,8% [95%CI: 84,7%; 96,8%] (niedostosowany 88,3% [95%CI: 81,2%; 93,5%]). Podczas wizyt studyjnych średnią wartość  $K^+$  w surowicy  $\leq 5,1$  mmol/l udało się osiągnąć i utrzymać u 76,6-87,5% pacjentów. W dniach 8-337 normokaliemię osiągnęło 79,2% [95%CI: 70,8%; 86,0%].

W długoterminowym jednoramiennym badaniu ZS-005 redukcja poziomu  $K^+$  w surowicy została osiągnięta w trakcie leczenia w fazie wstępnej i utrzymywała się w trakcie fazy podtrzymującej. W dniach 8-365 średni poziom  $K^+$  w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR  $< 30$  ml/min/1,72 m<sup>2</sup> ( $p < 0,001$  w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu  $K^+$  w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła -0,87 [95%CI: -0,93; -0,82] ( $p < 0,001$ ). W trakcie fazy podtrzymującej odsetek pacjentów z normokaliemią wyniósł 73% i 82% odpowiednio 8. dnia i 365. dnia leczenia.

## 13 Wnioski

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru w analizowanej populacji chorych. W związku z tym zestawienie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz patiromeru w leczeniu hiperkaliemii przedstawiono na podstawie 6 randomizowanych badań klinicznych, w tym 3 badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC w porównaniu z placebo (badania HARMONIZE, ZS-003 i DIALIZE) oraz 3 badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo patiromeru w porównaniu z placebo (badania OPAL-HK, DIAMOND i PEARL-HD).

W badaniach przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. pacjenci z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND) w odpowiednich grupach przerywających leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem i patiromerem (placebo) po fazie wstępnej obserwowano **istotny wzrost poziomu potasu**, podczas gdy w **grupach kontynuujących leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem i patiromerem poziom potasu pozostawał obniżony**.

Ze względu na różnice w populacjach chorych włączonych do badań 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 przewlektą 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) nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie przedstawiono zestawienie tabelaryczne wyników.

Analiza skuteczności w badaniach wskazuje na **korzyść kliniczną zarówno w przypadku stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu, jak i patiromeru, w porównaniu do placebo w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy oraz czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii**. Akceptując ograniczenia takiego porównania (m. in. heterogeniczność populacji, różne okresy obserwacji) **można wnioskować o porównywalnej skuteczności obu terapii**.

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**.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych na podstawie dodatkowych dowodów naukowych wskazują na **wysoką skuteczność sodu cyrkonu**



cyklokrzemianu w zakresie normalizacji stężenia potasu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia oraz utrzymania normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) przez okres 12 miesięcy niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek. Wyniki długoterminowych obserwacji dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu są spójne z wynikami badania AMETHYST-DN dla patiromeru, co dodatkowo potwierdza wnioski z niniejszej analizy klinicznej o porównywalnej skuteczności obu analizowanych terapii.

Podsumowując, sodu cyrkonu cyklokrzemian może być uznany za terapię o udowodnionej, wysokiej skuteczności, przy korzyściach klinicznych przewyższający ryzyko stosowania. Należy również zaznaczyć, że zgodnie z wynikami obserwacji pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem u większości pacjentów pozwala na kontynuację terapii ratującymi życie inhibitorami RAAS zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej, a długotrwałe leczenie podtrzymujące SZC w porównaniu z terapią krótkoterminową może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z hiperkaliemią.

## 14 Aneks

### 14.1 Strategia wyszukiwania badań dla patiomeru

W celu wyszukania badań pierwotnych dotyczących stosowania patiomeru w porównaniu ze standardem opieki (placebo) wykonano aktualizację wyszukiwania przedstawionego w Analizie klinicznej dla produktu leczniczego Veltassa z 2023 roku (SR Veltassa 2023).

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, oraz *The Cochrane Library*. Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 22 maja 2024 r. (od 1 sierpnia 2023 r., wyszukiwanie dla produkty leczniczego zostało przeprowadzone 31 sierpnia 2023 r.). Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [redacted] Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiomeru w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	patiomer[tw]	280
#2	RLY 5016[tw]	2
#3	RLY5016[tw]	8
#4	RLY-5016[tw]	2
#5	Veltassa[tw]	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	283
#7	hyperkalemia[MeSH Terms]	6 757
#8	hyperkalemia[tw]	11 102
#9	hyperpotassemia[tw]	155
#10	#7 OR #8 OR #9	11 164
#11	#6 AND #10	245
#12	#11 AND ("2023/08/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	24

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiomeru w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'patiomer'/exp OR 'patiomer'	719
#2	'hyperkalemia'	31 527
#3	#1 AND #2	646
#4	#11 AND [01-08-2023]/sd NOT [23-05-2024]/sd	82

Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 22.05.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	patiromer	127
#2	RLY5016	12
#3	Veltassa	10
#4	#1 OR #2 OR #3	132
#5	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	359
#6	hyperkalemia	1 932
#7	hyperpotassemia	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 934
#9	#4 AND #8	118
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to Jun 2024	10

## 14.2 Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER

Tab. 67. Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
PRIORITIZE-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów po 12 tygodniach w następujących kategoriach:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) ACEi, ARB lub ARNI w dawce mniejszej niż docelowa (w tym brak leczenia) oraz brak MRA;</li> <li>(ii) którykolwiek z ACEi, ARB lub ARNI w dawce docelowej bez MRA;</li> <li>(iii) MRA w dawce mniejszej niż docelowa;</li> <li>(iv) MRA w dawce docelowej.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetki pacjentów w poszczególnych kategoriach (jak w pierwszorzędowym punkcie końcowym) według stężenia potasu w surowicy &gt;5,0 mmol/l i ≤5,0 mmol/l w czasie randomizacji;</li> <li>odsetek pacjentów leczonych MRA w dawkach docelowych po 12 tygodniach;</li> <li>odsetek pacjentów przyjmujących wyższe dawki inhibitorów RAAS w porównaniu z wartością bazową;</li> <li>wynik intensywności dawki;</li> <li>zmiany w stosunku do wartości wyjściowych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciśnienia krwi*,</li> <li>- klasy NYHA,</li> <li>- wyniku kwestionariusza <i>Patient Global Impression of Change</i>,</li> <li>- ogólnego wyniku podsumowującego kwestionariusza <i>Kansas City Cardiomyopathy</i>,</li> <li>- NT-pro-BNP,</li> <li>- troponiny,</li> <li>- stosunku albuminy do kreatyniny w moczu u pacjentów z albuminurią na początku badania.</li> </ul> </li> </ul> <p>Punkty końcowe bezpieczeństwa obejmowały działania niepożądane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z K<sup>+</sup> powyżej 5,5* i 6,0 mmol/l i mniej niż 3,5 i 3,0 mmol/l;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
PEARL-HF	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy początkiem badania, a końcem (28. dzień)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z K<sup>+</sup> w surowicy &gt;5,5 mmol/l w dowolnym momencie trwania badania;</li> <li>odsetek pacjentów, u których można zwiększyć dawkę spironolaktonu do 50 mg/dobę;</li> <li>częstość występowania AE lub klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych w klinicznych wartościach laboratoryjnych, objawach życiowych i parametrach EKG</li> </ul>



Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
AMBER	<ul style="list-style-type: none"> <li>różnica pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów wciąż stosujących spironolakton w 12. tygodniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>różnica pomiędzy grupami pod względem skurczowego ciśnienia krwi między początkiem badania a 12. tygodniem;</li> <li>różnica w kumulatywnej dawce i czasie ekspozycji na spironolakton;</li> <li>czas do dyskontynuacji spironolaktonu;</li> <li>odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy 5,5 mmol/l lub większym i czas do osiągnięcia ww. poziomu;</li> <li>zmiana pod względem albuminurii pomiędzy początkiem badania a 12. tygodniem;</li> <li>jakość życia (EQ-5D-5L);</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>

\* nie przedstawiono wyników w badaniu.

## 14.3 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 68. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja	Tak/Nie	1 lub 0	
Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby	Tak/Nie	1 lub 0	
Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu	Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)			

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

## 14.4 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;

- zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
- brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.5 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 69. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać: populację, interwencje, komparator, efekty zdrowotne, ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</p>
<p>Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty: zapytania, strategie wyszukiwania, kryteria włączenia/wyłączenia, ocena ryzyka błędów. Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić: plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz plan badania przyczyn heterogeniczności, uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących: wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>



Ocena jakości badań wtórnych
<p>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <p>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</p> <p>przeszukać rejestry badań,</p> <p>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</p> <p>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</p> <p>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</p>
<p>Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <p>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</p> <p>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</p>
<p>Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <p>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań lub</p> <p>dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacje,</li> <li>interwencje,</li> <li>komparatory,</li> <li>efekty zdrowotne,</li> <li>projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <p>szczegółowo opisać populacje,</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</p>
<p>Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: nieukrytej alokacji oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z: czynników zakłócających oraz błędu selekcji.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z: metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p>



Ocena jakości badań wtórnych
<p>stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności.</p> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz: stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”: nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</p>
<p>Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.</p>
<p>Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</p>
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <p>Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</p> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <p>Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</p> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>
<p>Opracowanie na podstawie: <a href="http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php">http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php</a> [dostęp 17.11.2021 r.]</p>



## 14.6 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

### 14.6.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

#### *Dobór pacjentów*

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
  - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) \*
  - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
  - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
  - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków \*
  - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
  - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej \*
  - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
  - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
  - a. brak choroby w wywiadzie \*
  - b. brak opisu

#### *Czynniki zakłócające*

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
  - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

#### *Ekspozycja*

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
  - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*

- b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy \*
  - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
  - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
  - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
- a. tak \*
  - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
- a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach \*
  - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
  - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

## 14.6.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

### *Dobór pacjentów*

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
- a. w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji \*
  - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
  - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
  - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
- a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji \*
  - b. dobrani w inny sposób
  - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
- a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) \*
  - b. ustrukturyzowany wywiad \*
  - c. spontaniczne raportowanie
  - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
- a. tak \*
  - b. nie
- 

### *Czynniki zakłócające*

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) \*
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających \* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

*Ocena efektów zdrowotnych*

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby \*
  - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) \*
  - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
  - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) \*
  - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - a. tak \*
  - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > \_\_\_\_ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania □
  - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
  - d. nie podano

## 14.7 Spis badań włączonych

Tab. 70. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
<b>Badania pierwotne - SZC</b>		
1	DIALIZE	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Fishbane, S., et al. A phase 3B, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2019 30(9): 1723-1733.</p> <p>Fishbane, S., et al. Potassium responses to Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemic hemodialysis patients: post-hoc analysis of DIALIZE. <i>BMC nephrology</i>. 2022, 23(1): 59.</p> <p>Ford, M., et al. Effectiveness of Sodium zirconium cyclosilicate in Hemodialysis Patients With Severe Hyperkalemia. <i>Kidney international reports</i>. 2021, 6(12): 3074-3078.</p> <p>Spinowitz, B., et al. Course of Hyperkalemia in Patients on Hemodialysis. <i>International journal of nephrology</i> 2022:6304571.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Fishbane, S., et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium zirconium cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i>. 2019, 30(9): 1723-1733.</p> <p>Fishbane, S., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (SZC) improves potassium balance in hyperkalemic hemodialysis patients: results from the phase 3b, randomized, placebo-controlled dialize study. <i>Journal of the American Society of Nephrology :JASN</i>. 2019: 30: 95.</p> <p>Fishbane, S., et al. Risk of hypokalemia in hyperkalemic hemodialysis patients. <i>Journal of the American Society of Nephrology: JASN</i>. 2020, 31: 358.</p> <p>Fishbane, S., et al. Evaluation of the effect of a potassium binder on arrhythmia-related cardiovascular outcomes in patients on chronic haemodialysis with recurrent hyperkalaemia: design and rationale for the Sodium zirconium cyclosilicate dialize outcomes study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2021 36(SUPPL 1): i187.</p> <p>Ford, M., et al. Effectiveness of Sodium zirconium cyclosilicate (SZC) in haemodialysis patients with severe hyperkalaemia in the dialize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2020, 35(SUPPL 3): iii524.</p> <p>Fukagawa, M., et al. Efficacy and safety of Sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of hyperkalemia in patients with ESRD: a Japanese subgroup analysis of the dialize study. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i>. 2019, 30: 609-610.</p> <p>McCafferty, K., et al. Subgroup efficacy analysis of Sodium zirconium cyclosilicate (SZC) in hyperkalaemic haemodialysis patients in the dialize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2020, 35(SUPPL 3): iii547.</p> <p>Spinowitz, B., et al. Dose effect analysis of sodium zirconium cyclosilicate (SZC) in hyperkalemic hemodialysis patients in the DIALIZE study. <i>American journal of kidney diseases</i>. 2020, 75(4): 639.</p> <p>Spinowitz, B. S., et al. Disease course of hyperkalemia in patients on hemodialysis. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN</i>. 2020, 31: 391.</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	<p>HARMONIZE (ZS-004)</p> <p>HARMONIZE-OLE</p>	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Kosiborod, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. <i>JAMA</i>. 2015, 312(21): 2223-2233.</p> <p>Roger, S. D., et al. Efficacy and Safety of Sodium zirconium cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. <i>American Journal of Nephrology</i>. 2019 50(6): 473-480.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Alpert, J. S., et al. Rapid onset of potassium: Lowering with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) across patients stratified by race, age, and comorbidities in the randomized, double: Blind, placebo: Controlled phase 3 harmonize study. <i>Journal of the American College of Cardiology</i>. 2016, 67(13): 1345.</p> <p>De Francisco, A., et al. Achievement and maintenance of normokalaemia in patients with non-dialysis stage 5 chronic kidney disease. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2015, 30: iii66-iii67.</p> <p>De Francisco, A., et al. Normalization of serum bicarbonate with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2015, 30: iii6.</p> <p>Jadoul, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) on urinary potassium and sodium: an analysis of the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2015, 30: iii66.</p> <p>Lerma, E., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for hyperkalemia in stage 4/5 CKD subgroup of the phase 3 harmonize study. <i>American journal of kidney diseases</i>. 2015, 65(4): A54.</p> <p>Levy, P., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for patients with severe hyperkalemia: subgroup analysis of the phase 3, international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize trial. <i>Annals of emergency medicine</i>. 2015, 66(4): S93.</p> <p>Mann, J., et al. Efficiency of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) increases with severity of hyperkalaemia: subgroup analysis of patients stratified by baseline potassium in the phase 3 harmonize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2015, 30: iii68.</p> <p>Packham, D., et al. Maintenance of normal serum potassium with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in subgroup of patients with history of chronic kidney disease and on RAAS inhibitors from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2015, 30: iii69.</p> <p>Peacock, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for severe hyperkalemia: a post-HOC analysis of the phase 3 harmonize trial. <i>Academic emergency medicine</i>. 2015, 22(5): S69.</p> <p>Qunibi, W., et al. Safety of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in Hyperkalemia: analysis of gi effects in the phase 3 harmonize study. <i>American journal of kidney diseases</i>. 2015, 65(4): A69.</p> <p>Qunibi, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in hyperkalemic patients with CKD on raas inhibitors: subgroup analysis of phase 3 harmonize study." <i>American journal of kidney diseases</i>. 2015, 65(4): A70.</p> <p>Roger, S. D., et al. Achievement of normal serum potassium with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in a subgroup of patients with stage 4/5 chronic kidney disease and baseline potassium <math>\geq 5.5</math> mmol/L from the phase 3</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii68.</p> <p>Spinowitz, B., et al. The effectiveness of ZS-9 in achieving normokalemia during the open-label phase of the HARMONIZE trial. Journal of the American Society of Hypertension. 2015, 9(4): e56-e57.</p> <p>Spinowitz, B., et al. ZS-9 for treatment of hyperkalemia in black patients: Subgroup analysis from the phase 3 HARMONIZE study. Journal of the American Society of Hypertension. 2015, 9(4): e56.</p> <p>Zannad, F., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalaemia: analysis of patients on renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (RAASi) from the phase 3 harmonize study. Journal of hypertension. 2015, 33: e450-e451.</p> <p>Zannad, F., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) on aldosterone from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled HARMONIZE study." European journal of heart failure. 2015, 17: 342.</p>
3	ZS-003	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Packham, D. K., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. New England journal of Medicine. 2015, 372(3): 222-231.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Qunibi, W., et al. ZS-9 maintains normokalemia in hyperkalemic patients despite continuing RAAS inhibitors: a subgroup analysis from a phase 3 multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Journal of the American College of Cardiology. 2015, 65(10): A792.</p> <p>Singh, B., et al. Achievement of normokalemia with ZS-9 across subgroups in a phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with hyperkalemia. Hypertension. 2014, 64.</p> <p>Singh, B., et al. ZS-9 once-daily maintained serum K<sup>+</sup> in hyperkalemic subjects on RAAS therapy: Subgroup analysis from a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Society of Hypertension. 2014, 8: e4-e5.</p> <p>Yang, A., et al. Placebo effect in clinical studies in Hyperkalemia: a double-blind, Randomized, Placebo-Controlled phase 3 study of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9). American journal of kidney diseases. 2015, 65(4): A91.</p>
<b>Badania pierwotne - patiromer</b>		
1	OPAL-HK	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Weir MR, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015 Jan 15;372(3):211-21.</p> <p>Weir MR, et al. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. Kidney Int. 2016 Sep;90(3):696-704.</p> <p>Weir MR, et al. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. J Hypertens. 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63.</p> <p>Weir MR, et al. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. Am J Med. 2018 May;131(5):555-564.e3.</p>
2	DIAMOND	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>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.</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Butler J, et al. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. <i>European journal of heart failure</i> . 2021. <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Pitt, B., et al. Patiromer Enables The Initiation Of Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRAs) For Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF) In Patients With Hyperkalemia (HK) Or Previous HK: post Hoc Analysis Of The DIAMOND Trial. <i>Journal of cardiac failure</i> . 2024, 30(1): 241.
3	PEARL-HD	Middleton, J. P., et al. Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia 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 hyperkalemia in end stage renal disease patients. NCT03781089. <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089</a> .
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Dong 2022	Dong, L., et al. Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. <i>European Journal of Pharmacology</i> . 2022, 931. Article Number 175174.
2	Lizaraso-Soto 2021	Lizaraso-Soto, F., et al. Binding Potassium to Improve Treatment With Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: Results From Multiple One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2021, 8.
3	Meaney 2017	Meaney, C. J., et al. Systematic review and Meta-analysis of Patiromer and Sodium zirconium cyclosilicate : A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Pharmacotherapy</i> . 2017, 37(4): 401-411.
<b>Efektywność praktyczna</b>		
1	OPTIME I	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Agiro, A., et al. Real-world Modifications of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Hyperkalemia Initiating Sodium zirconium cyclosilicate Therapy: The OPTIMIZE I Study. <i>Advances in Therapy</i> . 2024, 40(6): 2886-2901. <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Agiro, A., et al. RAASi optimization among patients initiating SZC, optimize i RWE study. <i>American journal of kidney disease</i> . 2023, 81(4): 582. Agiro, A., et al. Real-world RAAS inhibitor use and its predictors among patients initiating Sodium zirconium cyclosilicate. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> . 2021, 32: 373. Agiro, A., et al. Real-world use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure and hypertension initiating Sodium zirconium cyclosilicate : The optimize study. <i>Circulation</i> . 2021, 144(SUPPL 1).
2	Rastogi 2024	Rastogi, A., et al. Maintained renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy with Sodium zirconium cyclosilicate following a hyperkalaemia episode: a multicountry cohort study. <i>Clinical kidney journal</i> . 2024,17(5).
3	RECOGNIZE I	Pollack, C. V., et al. Impact on hospitalizations of long-term versus short-term therapy with Sodium zirconium cyclosilicate during routine outpatient care of patients with hyperkalemia: the recognize I study. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> . 2023, 23(2): 241-250.
4	Zhuo 2022	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Zhuo, M., et al. Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Hyperkalemia Treated With Sodium zirconium cyclosilicate Versus Patiromer. <i>Journal of cardiac failure</i>. 2022, 28(9): 1414-1423.</p> <p><u>Abstrakt konferencyjny:</u></p> <p>Zhuo, M., et al. Risk of heart failure in patients who initiated Sodium zirconium cyclosilicate vs. Patiromer. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2021, 32: 373.</p>
<b>Dodatkowe dowody naukowe - SZC</b>		
1	ZS-002	Ash, S. R., et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. <i>Kidney international</i> . 2015, 88(2): 404-411.
2	ZS-005  Roger 2021	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Spinowitz, B. S., et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: A 12-month phase 3 study. <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2019, 14(6): 798-809.</p> <p>Roger, S. D., et al. Long-term safety and efficacy of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with mild/moderate versus severe/end-stage chronic kidney disease: Comparative results from an open-label, Phase 3 study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2021, 36(1): 137-150.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Fishbane, S., et al. Maintained efficacy and safety of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2017, 28: 390.</p> <p>Packham, D., et al. Sodium zirconium cyclosilicate corrects hyperkalaemia within 72 hours among outpatients with severe hyperkalaemia (baseline serum potassium <math>\geq 6</math> mmol/l) regardless of renal function level or RAASi use: Post hoc subgroup analysis of a phase 3 trial. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2020, 35(SUPPL 3): iii491 .</p> <p>Packham, D. K., et al. Efficacy and safety of short-term treatment with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for hyperkalemia: Open-label, phase 3 trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2017, 28: B8 .</p> <p>Packham, D. K., et al. Acute efficacy of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia in outpatients with potassium <math>\geq 6.0</math> MeQ/l: Post-hoc subgroup analysis of a phase 3 trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2017, 28: 390 .</p> <p>Pergola, P. E., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate Treatment for Hyperkalemia on Blood Pressure in a Long-Term Open-Label Phase 3 Study. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2016, 27: 202A.</p> <p>Roger, S., et al. Safety and efficacy of Sodium zirconium cyclosilicate for long-term treatment of hyperkalaemia in patients with chronic kidney disease: Results from an open-label, phase 3 study. <i>Nephrology dialysis transplantation</i>. 2018, 33: i72.</p> <p>Spinowitz, B. S., et al. Initial response rates for Sodium zirconium cyclosilicate treatment of hyperkalemia. <i>American journal of kidney diseases</i>. 2018, 71(4): 585-586.</p> <p>Spinowitz, B. S., et al. Long-Term Sodium zirconium cyclosilicate Treatment in Patients with Hyperkalemia: Interim Analysis of an Open-Label Phase 3 Study. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>. 2016, 27: 201A-202A.</p> <p>Tumlin, J. A., et al. Long-Term (52-Week) Efficacy and Safety of ZS-9 in the Treatment of Hyperkalemia: interim Results From a Phase 3 Open-Label, Multi-</p>



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Center, Multi-Dose Maintenance Study. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> : JASN. 2015, 26: B6.
3	PRIORITIZE-HF	Tardif, J. C., et al. Potassium reduction with Sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. <i>ESC heart failure</i> . 2023 10(2): 1066-1076.
<b>Dodatkowe dowody naukowe - PAT</b>		
1	AMBER	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Agarwal R, et al. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. <i>Am J Nephrol</i>. 2018;48(3):172-180.</p> <p>Agarwal R, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i>. 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550.</p> <p>Rossignol P, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. <i>Eur J Heart Fail</i>. 2020 Aug;22(8):1462-1471.</p> <p><u>Abstrakty konferencyjne:</u></p> <p>Agarwal R, et al. Patiromer vs. Placebo to Enable Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension and CKD According do Baseline Kidney Function (AMBER Trial). <i>JASN</i> 2019;30: 14.</p> <p>Rossignol P, et al. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): prespecified results by baseline serum potassium. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> 2020; 35; SUPPL 3. iii38.</p>
2	PEARL-HF	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u></p> <p>Pitt B, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. <i>Eur Heart J</i>. 2011 Apr;32(7):820-8.</p> <p>Buyse JM, et al. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. <i>Future Cardiol</i>. 2012 Jan;8(1):17-28.</p>

## 14.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 71. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
<b>Badania pierwotne - SZC</b>		
1	Anker, S. D., et al. Maintenance of serum potassium with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: Results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>European journal of heart failure</i> . 2015, 17(10): 1050-1056.	Niewłaściwa populacja (subpopulacja chorych z HF z badania HARMONIZE)
2	Ash, S. R., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in Chronic Kidney Disease, Hyperkalemia, and Metabolic Acidosis: NEUTRALIZE Randomized Study. <i>Kidney</i> . 2024, 360.	Niewłaściwa populacja (szczególna grupa pacjentów, tj. chorzy z chorobą nerek, hiperkaliemią i kwasicą metaboliczną).
3	Ash, S. R., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on Serum Potassium and Bicarbonate in Patients with Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated with Chronic Kidney Disease: rationale and Design of the NEUTRALIZE Study. <i>Nephron</i> . 2022, 146(6): 599-609.	
4	Brahmbhatt, Y., et al. 44 Effect of sodium zirconium cyclosilicate on serum potassium and bicarbonate in patients with hyperkalemia and metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: NEUTRALIZE study. <i>American journal of kidney diseases</i> . 2021, 77(4): 580.	
5	Burton, J. O., et al. Rationale and design of CONTINUITY: a Phase 4 randomized controlled trial of continued post-discharge Sodium zirconium cyclosilicate treatment versus standard of care for hyperkalemia in chronic kidney disease. <i>Clinical kidney journal</i> . 2023, 16(7): 1160-1169.	Opis i metodyka badania, brak wyników
6	Cañas, A. E., et al. A randomized study to compare oral potassium binders in the treatment of acute hyperkalemia. <i>BMC nephrology</i> . 2023, 24(1): 89.	Opis i metodyka badania, brak wyników.
7	Fishbane, S., et al. Evaluation of the effect of Sodium zirconium cyclosilicate on arrhythmia-related cardiovascular outcomes in patients receiving chronic haemodialysis with hyperkalaemia: protocol for the multicentre, randomised, controlled DIALIZE-Outcomes study. <i>BMJ open</i> . 2023, 13(5): e071309.	Opis i metodyka badania, brak wyników.
8	Murphy, D., et al. The LIFT trial: study protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of K <sup>+</sup> -binder Lokelma for maximisation of RAAS inhibition in CKD patients with heart failure. <i>BMC nephrology</i> . 2021, 22(1): 254.	Badanie w toku. W pełnym tekście przedstawiono opis i metodykę badania.
9	Ali, M. A., et al. WCN24-2370 Effect of initiation and rapid maximisation of RAASi in patients with CKD and heart failure with reduced ejection fraction - observations from the LIFT study, an ongoing trial. <i>Kidney international reports</i> . 2024, 9(4): S294.	Wyniki w abstrakcie przedstawiono dla kilku chorych, którzy do tej pory ukończyli badanie (bez podziału na ramię badania).
10	Peacock, W. F., et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium zirconium cyclosilicate : a Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). <i>Academic emergency medicine</i> . 2020, 27(6): 475-486.	Niewłaściwa interwencja (3 dawki w ciągu 10 h), ocena do 24 h



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Wheeler, D. C., et al. Randomised, blinded, cross-over evaluation of the palatability of and preference for different potassium binders in participants with chronic hyperkalaemia in the USA, Canada and Europe: the APPETIZE study. <i>BMJ open</i> . 2024, 14(2): e074954.	Niewłaściwy cel badania (brak oceny skuteczności leczenia).
12	Zannad, F., et al. Efficacy and safety of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. <i>ESC heart failure</i> . 2020, 7(1): 54-64.	Niewłaściwa populacja (populacja azjatycka 85%).
<b>Opracowania wtórne</b>		
1	Abuelazm, M., et al. The efficacy and safety of new potassium binders on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor optimization in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. <i>ESC heart failure</i> , 2024, 11(1): 28-43.	Brak porównania SZC vs patiromer.
2	Beccari, M. V., Meaney C. J. Clinical utility of patiromer, Sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: An evidence-based review. <i>Core Evidence</i> . 2017, 12: 11-24.	Brak cech przeglądu systematycznego.
3	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). Clinical Review Report. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0612-lokelma-clinical-review-report.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0612-lokelma-clinical-review-report.pdf</a> [dostęp: 23.05.2024 r.]	Brak porównania SZC vs patiromer.
4	Carvalho, P. E. P., et al. Safety and efficacy of new potassium binders on hyperkalemia management in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clinical Research in Cardiology</i> . 2023, 112(7): 991-1002.	Niewłaściwa populacja (chorzy z HF)*
5	Gruver, J., et al. Therapeutic update on oral potassium exchange resin use in chronic kidney disease patients: a systematic review of randomized controlled clinical trials. <i>Journal of pharmacy &amp; pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques</i> . 2023, 26: 11892.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
6	Montagnani, A., et al. Optimization of raasi therapy with new potassium binders for patients with heart failure and hyperkalemia: Rapid review and meta-analysis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2021, 10(23).	Niewłaściwa populacja (chorzy z HF)**
7	Natale, P., et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2020, 6(6): Cd013165.	Brak porównania SZC vs patiromer.
8	Palaka, E., et al. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. <i>International Journal of Clinical Practice</i> . 2018, 72(2).	Brak porównania SZC vs patiromer.
9	Shrestha, D. B., et al. Patiromer and Sodium zirconium cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic review and Meta-analysis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> . 2021, 95.	Brak porównania SZC vs patiromer.
10	Varallo, F. R., et al. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: A systematic review. <i>Pharmacy Practice</i> . 2019, 17(1).	Brak porównania SZC vs patiromer (brak badań dla patiromeru).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
11	Zhang, Y., et al. Effects and Safety of a Novel Oral Potassium-Lowering Drug-Sodium zirconium cyclosilicate for the Treatment of Hyperkalemia: a Systematic review and Meta-analysis. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> . 2021, 35(5): 1057-1066.	Brak porównania SZC vs patiromer (ocena SZC).
<b>Efektywność praktyczna</b>		
1	Bjune T., et al., Hyperkalemia and the Use of New Potassium Binders a Single Center Experience from Vestfold Norway (The PotBind Study). <i>Int J Nephrol Renovasc Dis</i> . 2023 Mar 16:16:73-82.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
2	Gonzalez-Ortiz, A., et al. Evaluation of the introduction of novel potassium binders in routine care; the Stockholm creatinine measurements (SCREAM) project. <i>Journal of Nephrology</i> . 2024,	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
3	Hasara, S., et al. Sodium polystyrene sulfonate versus Sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia in the emergency department. <i>American Journal of Emergency Medicine</i> . 2023, 65: 59-64.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).
4	Hida, Y., et al. Constipation as a Drug-Related Adverse Effect in Patients with Hyperkalemia: Sodium zirconium cyclosilicate versus Conventional Potassium Binders. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2023, 12(18).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).
5	Huda, A. B., et al. Hyperkalaemia and potassium binders: retrospective observational analysis looking at the efficacy and cost effectiveness of calcium polystyrene sulfonate and Sodium zirconium cyclosilicate. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> . 2022, 47(12): 2170-2175.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).
6	Imamura, T., et al. Impact of Sodium zirconium cyclosilicate Therapy on Nutrition Status in Patients with Hyperkalemia. <i>J Clin Med</i> . 2022, 12(1).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300, brak danych o chorych z PChN).
7	Imamura, T., et al. Risk Factors for Rapid Recurrence of Hyperkalemia following Cessation of Sodium zirconium cyclosilicate. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022, 11(23).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300, brak danych o chorych z PChN).
8	Imamura, T., et al. Impact of Sodium zirconium cyclosilicate Therapy Cessation in Patients with Systolic Heart Failure. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022, 11(18).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300, brak danych o chorych z PChN).
9	Kimura, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate reconciles management of hyperkalemia and continuity of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a retrospective observational study. <i>J Nephrol</i> . 2024, 37(1): 171-179.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).
10	Lewis, H., et al. Serum potassium response to single-dose Sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of asymptomatic hyperkalemia in hospitalized patients. <i>Pharmacotherapy</i> . 2024, 44(1): 13-21.	Niewłaściwa interwencja (jedna dawka SZC).
11	Nakayama, T., et al. Compared effectiveness of Sodium zirconium cyclosilicate and calcium polystyrene sulfonate on hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2023, 10.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12	Onogi, C., et al. Mortality and hyperkalaemia-associated hospitalisation in patients with chronic kidney disease: comparison of Sodium zirconium cyclosilicate and sodium/calcium polystyrene sulfonate. <i>Clinical kidney journal</i> . 2024,17(2).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).
13	Oshima, A., et al. Management of hyperkalemia in chronic heart failure using Sodium zirconium cyclosilicate. <i>Clinical Cardiology</i> . 2021, 44(9): 1272-1275.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300, brak danych o chorych z PChN).
14	Sullivan, E., et al. Comparison of effectiveness and safety of sodium polystyrene sulfonate and Sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia in hospitalized patients. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> . 2023, 80(18): 1238-1246.	Krótki okres obserwacji (24 godziny).
15	Yao, L., et al. Effects of different potassium-lowering regimens on acute hyperkalemia in hemodialysis patients: a real-world, retrospective study. <i>Journal of Translational Medicine</i> . 2022, 20(1).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <300).

\*w badaniach uwzględniono wyniki dla SZC na podstawie subpopulacji badania HARMONIZE (chorzy z HF) i badania PRIORITIZE HF (Tardif 2023).

## 14.9 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

### BADANIA PIERWOTNE

Tab. 72. Krytyczna ocena badania HARMONIZE.

HARMONIZE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy <sup>a</sup> )	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	44 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	dorośli pacjenci z hiperkaliemią ( $K^+ > 5,1$ mmol/l) i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (faza wstępna: 48 godzin; faza randomizowana: 28 dni)	Faza wstępna: SZC 3x10g/d przez 48 h: Z51 Faza randomizowana: <ul style="list-style-type: none"> <li>SZC 5g/d: 45;</li> <li>SZC 10g/d: 51;</li> <li>SZC 15 g/d: 56;</li> <li>PLA: 85.</li> </ul>	<p><u>Faza wstępna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich mierzonych odstępach czasu po rozpoczęciu leczenia;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię po 24 i 48 godzinach;</li> <li>czas do normalizacji stężenia potasu;</li> <li>wykładnicza szybkość zmian stężenia potasu w surowicy;</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, poważne zdarzenia niepożądane);</li> </ul> <p><u>Faza randomizowana:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średni poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> <li>odsetek pacjentów z normokaliemią 29. dnia badania;</li> <li>zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości początkowych fazy wstępnej i fazy randomizowanej;</li> <li>odsetek pacjentów z normokaliemią w określonych odstępach czasu;</li> <li>liczba dni z normokaliemią w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> <li>czas do pierwszego nawrotu hiperkaliemii (<math>K^+ \geq 5,1</math> mmol);</li> <li>czas do powrotu do wyjściowego poziomu potasu w surowicy (fazy otwartej);</li> </ul>	AOTMIT: IIA Jadad: 5

HARMONIZE					
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana stężenia aldosteronu w surowicy oraz reniny w osoczu pomiędzy wartością wyjściową fazy otwartej, a poziomem w 29. dniu (tylko w USA);</li> <li>• odsetek pacjentów ze średnim poziomem potasu poniżej 5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej;</li> <li>• bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, poważne zdarzenia niepożądane);</li> </ul>	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• udokumentowana hiperkaliemia (<math>K^+</math> od 5,1 do <math>&lt;6,5</math> mmol/l w dwóch pomiarach w odstępnie 60 minut)</li> <li>• możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żył;</li> <li>• pisemna świadoma zgoda pacjent;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie formy medycznie dopuszczalnej antykoncepcji (co najmniej jedną metodę barierową) i mieć negatywny wynik testu ciążyowego w 1. dniu badania; kobiety po sterylizacji chirurgicznej lub w okresie pomenopauzalnym od co najmniej 2 lat, nie są uważane za zdolne do posiadania potomstwa</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• pseudohiperkaliemia;</li> <li>• pacjenci dializowani;</li> <li>• pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące;</li> <li>• pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;</li> <li>• pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan selenameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu;</li> <li>• osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem;</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę;</li> <li>• pacjenci z cukrzycową kwasicią ketonową;</li> <li>• obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych;</li> <li>• znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>• randomizacja do poprzednich badań ZS-002 lub ZS-003;</li> <li>• leczenie w ciągu ostatnich 30 dni, lekiem lub urządzeniem, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania;</li> <li>• pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia</li> </ul>		
Komentarz:					
-					



Tab. 73. Krytyczna ocena badania ZS-003.

ZS-003					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	65 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K <sup>+</sup> 5,0-6,5 mmol/l) i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (faza wstępna: 48 godzin; faza podtrzymująca: 12 dni)	<p>Faza wstępna*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SZC 1,25 g; 154;</li> <li>SZC 2,5 g; 141;</li> <li>SZC 5 g; 158;</li> <li>SZC 10 g; 143;</li> <li>PLA: 158.</li> </ul> <p>Faza podtrzymująca**:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SZC 1,25g/d: 46+49;</li> <li>SZC 2,5 g/d: 50+54;</li> <li>SZC 5 g/d: 65;</li> <li>SZC 10 g/d: 63;</li> <li>PLA: 41+46+68+61.</li> </ul>	<p>Faza wstępna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykładnicza szybkość zmian średniego poziomu potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia;</li> <li>normalizacja poziomu potasu w surowicy;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul> <p>Faza randomizowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana poziomu potasu w ciągu 12 dni fazy randomizowanej</li> <li>utrzymanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	AOTMIT: IIA Jadad: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku ≥18 lat;</li> <li>K<sup>+</sup> od 5,1 do &lt;6,5 mmol/l;</li> <li>możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żylnego;</li> <li>pisemna świadoma zgoda pacjenta;</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pseudohiperkaliemia;</li> <li>pacjenci dializowani;</li> <li>pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące;</li> <li>pacjenci leczeni laktulozą, rifaksymina lub innymi niewchłanialnymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sevelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu ostatnich 7 dni;</li> <li>osoby zakażone wirusem HIV;</li> <li>osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem;</li> <li>kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę;</li> <li>pacjenci z kwasicią/kwasicią ketonową;</li> <li>Obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych;</li> <li>znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>wcześniejsze leczenie SZC;</li> </ul>		

<b>ZS-003</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni leku lub wyrobu medycznego, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania;</li> <li>• pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia;</li> <li>• cukrzyca insulinozależna</li> </ul>
Komentarz:	
-	

\*w fazie wstępnej SZC podawany w odpowiednich dawkach 3 razy na dobę; \*\*w fazie wstępnej pacjentów przydzielono do jednej z grup: SZC 1,25g; SZC2,5 g; SZC 5 g; SZC 10 g i PLA, a następnie pacjenci otrzymujący SZC, którzy uzyskali normokaliemię ( $K^+$  3,5-4,9 mmol/l) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: SZC (w dawce uprzednio stosowanej) lub PLA, a pacjenci w grupie PLA do jednej z dwóch następujących grup: SZC 1,25 g lub SZC 2,5 g.

Tab. 74. Krytyczna ocena badania DIALIZE.

<b>DIALIZE</b>					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	54 ośrodki w Japonii, Rosji, Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii	dorośli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializom trzy razy w tygodniu, z utrzymującą się hiperkaliemią* pomimo HD 8 tygodni leczenia, w tym 4 tygodnie dostosowywania dawki + 2 tygodnie follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SZC**: 97</li> <li>• PLA: 99</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0-5,0 mmol/l podczas <math>\geq 3</math> z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego***</li> <li>• odsetek pacjentów wymagających pilnej interwencji ratunkowej w celu zmniejszenia poziomu potasu przy ciężkiej hiperkaliemii (<math>K^+</math> <math>&gt;6,0</math> mmol);</li> <li>• śródodializyczne przesunięcie potasu określone jako różnica poziomu potasu przed i po dializie;</li> <li>• gradient potasu podczas dializy zdefiniowany jako różnica stężenia potasu w surowicy i w dializacie;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul> <p><u>Eksploacyjny punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów, u których doszło do zwiększenia stężenia potasu w dializacie w porównaniu z wartością wyjściową</li> </ul>	AOTMiT: IIA Jadad: 4
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek leczona za pomocą hemodializy trzy razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją;</li> <li>• <math>K^+</math> przed dializą <math>&gt;5,4</math> mmol/l po długim odstępie między dializami lub <math>&gt;5,0</math> mmol/l po krótkim odstępie między dializami;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania;</li> <li>• hemoglobina <math>&lt;9</math> g/dl podczas badania przesiewowego (ocena podczas wizyty 1);</li> <li>• brak przestrzegania zaleceń HD (zarówno liczby, jak i czasu trwania zabiegów) w okresie 2 tygodni poprzedzających badanie (wymagana 100% zgodność);</li> </ul>		

<b>DIALIZE</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pisemna świadoma zgoda pacjenta;</li> <li>• stały przepływ krwi <math>\geq 200</math> ml/min i Kt/V w pojedynczej puli <math>\geq 1,2</math> (lub współczynnik redukcji mocznika <math>\geq 63</math>) w przypadku stabilnej HD/ hemodiafiltracji podczas badań przesiewowych, przy czym zalecane (czas, dializator, stały przepływ krwi, natężenie przepływu dializatu i stężenie wodorowęglanów) pozostaną niezmiennie w trakcie badania;</li> <li>• stabilna dawka heparyny (jeśli była stosowana) podczas badań przesiewowych (oczekuje się, że będzie stabilna podczas badania);</li> <li>• pacjenci otrzymywali porady dietetyczne odpowiednie dla pacjentów z ESRD leczonych HD zgodnie z lokalnymi wytycznymi, które uwzględniając dietę ograniczającą potas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci leczeni polistyrenosulfonianem sodu, polistyrenosulfonianem wapnia lub patiromerem w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym lub u których przewiduje się, że będą wymagać któregośkolwiek z tych leków w trakcie badania;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar, drgawki lub zdarzenie zakrzepowe/ zakrzepowozatorowe (np. zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, ale z wyłączeniem zakrzepicy dostępu naczyniowego) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;</li> <li>• diagnostyka laboratoryjna: hipokaliemia (<math>K^+ &lt; 3,5</math> mmol/l), hipokalcemia (wapń <math>&lt; 8,2</math> mg/dl; w Japonii hipokalcemia definiowana jako wapń skorygowany o albuminę <math>&lt; 8,0</math> mg/dl), hipomagnezemia (magnez <math>&lt; 1,7</math> mg/dl), lub ciężka kwasica (wodorowęglany w surowicy <math>\leq 16</math> mmol/l) w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację</li> <li>• pseudohiperkalemia wtórna do hemolizowanej próbki krwi (sytuacji tej nie uznano za niepowodzenie badania przesiewowego; pobieranie próbek lub pełne badanie przesiewowe można w stosownych przypadkach przetożyć na później);</li> <li>• ciężka leukocytoza (<math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>) lub trombocytoza (<math>\geq 450 \times 10^9/l</math>) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• czerwienica (hemoglobina <math>&gt; 14</math> g/dl) podczas badania przesiewowego;</li> <li>• rozpoznanie rabdomiolizy w ciągu 4 tygodni poprzedzających randomizację;</li> <li>• pacjenci leczeni laktulozą, rifaksymią lub innymi niewchłanialnymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku;</li> <li>• pacjenci nie mogący przyjmować doustnie SZC;</li> <li>• planowana data przeszczepu nerki od żywego dawcy;</li> <li>• pacjenci, których przewidywana długość życia jest krótsza niż 6 miesięcy;</li> <li>• pacjentki w ciąży lub karmiące piersią;</li> <li>• kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują antykoncepcję lub zachowują abstynencję seksualną;</li> <li>• znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki;</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym z badanym produktem w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;</li> <li>• jakikolwiek stan chorobowy (w tym aktywne, klinicznie istotne zakażenie), który w opinii badacza lub sponsora mógł stanowić ryzyko dla bezpieczeństwa pacjenta biorącego udział w tym badaniu, co mogło zakłócić ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności i zagrozić jakości danych, lub przeszkadzało w uczestnictwie w badaniu;</li> <li>• występowanie zaburzeń rytmu serca lub zaburzeń przewodzenia wymagających natychmiastowego leczenia;</li> <li>• historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 2 lat przed randomizacją;</li> <li>• poprzednia randomizacja w badaniu</li> </ul>
<b>Komentarz:</b>	
-	

\*K<sup>+</sup> przed dializą  $> 5,0$  mmol/l po krótkiej i  $> 5,4$  mmol/l po długiej przerwie między dializami; \*\*SZC podawano w dawce 5-15 g/d (dostosowywanie dawki od 5 do maksymalnie 15 g/d) przez 4 tygodnie, a następnie stała dawka SZC przez kolejne 4 tygodnie; \*\*\* terapię ratunkową zdefiniowano jako każdą pilną interwencję terapeutyczną konieczną w celu zmniejszenia stężenia potasu w surowicy w przypadku ciężkiego przebiegu hiperkalemii (zdefiniowana w protokole jako  $K^+ > 6,0$  mmol/l).



Tab. 75. Krytyczna ocena badania OPAL-HK.

OPAL-HK					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, pojedynczo zasłepione badanie kliniczne składające się z dwóch etapów (niekontrolowanej fazy wstępnej i kontrolowanej, randomizowanej fazy odstawienia)	59 ośrodków w Europie i Stanach Zjednoczonych	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 i hiperkaliemią ( $K^+$ 5,1-6,5 mmol/l), otrzymujący stabilną dawkę RAASi przez 28 dni (faza wstępna: 4 tygodnie; faza randomizowana: 8 tygodni)	Faza wstępna - 2x 4,2 g/d lub 2x8,4g/d (dostosowywane)*: 243 Faza randomizowana: • PAT*: 55 • PLA: 52	<u>Faza wstępna:</u> • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem, a początkiem badania; • odsetek pacjentów z normokaliemią (poziom potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l) w 4. tygodniu; • zdarzenia niepożądane <u>Faza randomizowana:</u> • zmiana poziomu potasu od początku fazy do 4. tygodnia; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii; • zdarzenia niepożądane	AOTMIT: IIA Jadad: 3
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-80 lat;</li> <li>przewlekła choroba nerek: eGFR 15-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li><math>K^+</math> od 5,1 do &lt;6,5 mmol/l;</li> <li>pisemna świadoma zgoda pacjentów;</li> <li>przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciąży, nie mogą karmić piersią oraz muszą stosować antykoncepcję przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem, przez cały okres trwania badania i 1 miesiąc po jego zakończeniu.</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z dowolnym stadium hiperkaliemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym;</li> <li>zmiany w EKG związane z potasem;</li> <li>przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym;</li> <li>cukrzyca typu I lub HbA1c &gt;10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II;</li> <li>hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II (lub ostrych zaostrzeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy);</li> <li>gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna;</li> <li>potwierdzone SBP <math>\geq</math>180 mmHg lub &lt;110 mmHg lub DBP <math>\geq</math>110 mmHg lub &lt;60 mmHg;</li> <li>objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym;</li> <li>bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej;</li> <li>niewydolność serca klasy IV wg <i>New York Heart Association</i>;</li> <li>wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia;</li> <li>pomostowanie aortalno-więcicowe, interwencja przeszłokorna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania;</li> <li>przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy;</li> <li>problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem;</li> <li>BMI <math>\geq</math>40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>		

OPAL-HK	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• magnez &lt;1,4 mg/dl (&lt;0,58 mmol/l);</li> <li>• ALT, AST &gt;3 razy górna granica normy;</li> <li>• nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony;</li> <li>• nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• suplementowanie potasu, wodorowęglanów lub sodu oczyszczonej 7 dni przed badaniem;</li> <li>• leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania;</li> <li>• stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania;</li> <li>• udział w badaniach patromeru;</li> <li>• niemożność spożycia produktu badanego lub wykonania protokołu.</li> <li>• wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń polykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych;</li> </ul>
Komentarz:	
-	

\*w zależności od poziomu potasu w surowicy, tj. odpowiednio 5,1-5,5 mmol/l lub 5,5-6,5 mmol/l; \*\*w dawce otrzymywanej w fazie wstępnej.

Tab. 76. Krytyczna ocena badania DIAMOND.

DIAMOND					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe**	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIb z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	389 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Ameryce Południowej, Europie i Rosji	dorośli pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową i hiperkalemiią ( $K^+$ >5,0 mmol/l) podczas stosowania RAASI lub z normokalemiią, u których zmniejszono dawkę RAASI z powodu hiperkalemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy; mediana czasu obserwacji: 27 tygodni (13-43 tyg.) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAT: 439</li> <li>• PLA: 439</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) w porównaniu z wartością wyjściową;</li> <li>• czas do pierwszego epizodu hiperkalemii (<math>K^+</math> &gt;5,5 mmol);</li> <li>• brak możliwości stosowania MRA w dawce docelowej, tj. czasu do odstawienia lub zmniejszenia docelowej dawki MRA na co najmniej 14 dni lub do zakończenia badania;</li> <li>• współczynnik wygranych dla wyników związanych z hiperkalemiią skorygowaną o zachorowalność i śmiertelność w następującej kolejności: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, zdarzenia związane z całkowitą hiperkalemiią &gt;6,5; &gt;6,0-6,5 i &gt;5,0-6,0 mmol/l;</li> <li>• współczynnik zwycięstw w przypadku nowego wyniku stosowania RAASI (zakres 0-8) w oparciu o sekwencję zgonów z jakiegokolwiek przyczyny,</li> </ul>	AOTMiT: IIA Jadad: 5

DIAMOND			
			hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz jeden lub dwa punkty za użycie od > 0% do ≤50% (lub > 50% docelowych dawek ACEI/ARB/ARNI, MRA i beta-blokera;
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku ≥18 lat;</li> <li>objawowa niewydolność serca klasy II-IV według <i>New York Heart Association</i> (NYHA) i z małą frakcją wyrzutową (osłabienie mięśnia sercowego) lewej komory ≤40%;</li> <li>przyjmowanie dowolnej dawki beta-blokera w leczeniu HF (chyba, że pacjent nie toleruje);</li> <li>eGFR ≥30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podczas badania przesiewowego;</li> <li>czynność nerek nie większa niż łagodna lub umiarkowana;</li> <li>wysoki poziom potasu we krwi (&gt;5,0 mmol/l) podczas przyjmowania leków na niewydolność serca (ACEI, ARB, ARNI i/lub terapii MRA) <u>LUB</u> prawidłowy poziom potasu we krwi, ale wysoki poziom potasu w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, co spowodowało trwale zmniejszenie lub odstawienie leków na niewydolność serca;</li> <li>hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub leczenie ambulatoryjne lekami dożylnymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci, u których szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, skurczowe ciśnienie krwi &lt;90 mmHg lub objawowe niedociśnienie;</li> <li>jakąkolwiek istotną chorobą współistniejącą, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca;</li> <li>aktualna ostra zdekompensowana HF, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Pacjenci, którzy zostali wypisani ze szpitala z powodu ostrej dekomensacji HF dłużej niż 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, mogą zostać włączeni;</li> <li>istotna pierwotna wada zastawki aorty (lub zastawki mitralnej (z wyjątkiem wtórnej niedomykalności mitralnej spowodowanej rozstrzenięciem lewej komory));</li> <li>przeszczep serca lub planowany przeszczep serca (tj. obecnie na liście oczekujących na przeszczep serca) w okresie badania;</li> <li>rozpoznanie kardiomiopatii okołoporodowej lub ostrego zapalenia mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</li> <li>wszczepienie urządzenia do terapii resynchronizującej serce w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>kardiomiopatia restrykcyjna, zaciśkająca, przerostowa (lub zaporowa);</li> <li>nieleczona komorowa arytmia z omdleniem w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym;</li> <li>historia lub aktualna diagnoza ciężkiego zaburzenia polykania, umiarkowanego do ciężkiego gastroparezy lub dużego zabiegu chirurgicznego przewodu pokarmowego (np. chirurgii bariatrycznej lub resekcji jelita grubego);</li> <li>poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar (lub przemijający atak niedokrwienny), zagrażająca życiu arytmia przedsionkowa lub komorowa lub zatrzymanie krążenia po resuscytacji</li> </ul>	
Komentarz:			
-			

\*badanie przerwane ze względu na pandemię Covid-19; \*\*początkowo pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, a drugorzędowe punkty końcowe miały obejmować: odsetek pacjentów otrzymujących ≥50% docelowej dawki ACEI, ARB lub ARNI i ≥50% docelowej dawki MRA na koniec wizyty; hospitalizacji z powodu całkowitej niewydolności serca oraz zmianę w podsumowaniu wyniku klinicznego kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (zmiana punktów końcowych ze względu na powolną rekrutację, niższą niż oczekiwana liczbę zdarzeń oraz pandemię Covid-19).



Tab. 77. Krytyczna ocena badania PEARL-HD.

PEARL-HD (na podstawie danych na stronie <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> )					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
prospektywne, otwarte, badanie kliniczne fazy IV z randomizacją	1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych	dorośli pacjenci z ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializom trzy razy w tygodniu oraz hiperkaliemią ( $K^+$ przed dializą $>5,5$ mmol/l lub $>6,0$ mmol <sup>+</sup> ); 7 tygodni, w tym 4 tygodnie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>PAT 8,4g/d (dostosowywane): 17</li> <li>PLA: 16</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba epizodów hiperkaliemii (<math>K^+</math> <math>&gt;5,5</math> mmol);</li> <li>odsetek pacjentów ze stężeniem <math>K^+</math> <math>&gt;5,5</math> mmol;</li> <li>średnia dawka patiromeru;</li> <li>liczba dodatkowych zabiegów hemodializ z powodu hiperkaliemii;</li> <li>liczba znaczących zdarzeń arytmii wykrytych za pomocą monitorów kardiologicznych w 4. tygodniu;</li> <li>różnica w stężeniach albumin w surowicy;</li> <li>zmiana stężenia hormonu przytarczyc</li> <li>zmiana stężenia potasu i fosforu w surowicy 2 tygodnie po odstawieniu leku;</li> </ul>	AOTMIT: IIA Jadad: 2
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>schyłkowa niewydolność nerek leczona za pomocą hemodializ trzy razy w tygodniu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li><math>K^+</math> przed dializą <math>\geq 5,5</math> mmol/l (co najmniej dwa pomiary) lub <math>\geq 6,0</math> mmol/l (jeden pomiar) odnotowane w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</li> <li>stosowanie dializatu o stężeniu potasu <math>\leq 2</math> mmol/l;</li> <li>typowe spożycie co najmniej dwóch posiłków dziennie;</li> <li>pacjenci otrzymali Instrukcje dietetyczne w poprzednim miesiącu;</li> <li>osoby w stabilnym stanie klinicznym w uznaniu lekarza prowadzącego;</li> <li>pacjentka w wieku rozrodczym, skłonna uniknąć ciąży w trakcie badania, stosując akceptowalną metodę kontroli urodzeń;</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>nieprzestrzeganie zalecanego schematu dializ i przepisanych leków w opinii lekarza prowadzącego;</li> <li>oczekiwana długość życia <math>&lt; 3</math> miesiące;</li> <li>pacjenci wymagający dializ krócej niż 6 miesięcy;</li> <li>nieplanowa hospitalizacja w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>pacjenci, którym obecnie przepisano doustne suplementy potasu;</li> <li>leczenie doustnymi lekami obniżającymi poziom potasu w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>podstawowe ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niedokrwienie jelit w wywiadzie;</li> <li>skorygowane stężenie wapnia w surowicy <math>&gt; 10,5</math> mg/dl w ciągu poprzednich trzech miesięcy;</li> <li>przewidywany przeszczep nerki w ciągu najbliższych 3 miesięcy;</li> <li>więźniowie lub inne osoby przetrzymywane lub przetrzymywane nieumyślnie;</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży;</li> <li>udział w badaniu klinicznym eksperymentalnego leczenia w ciągu ostatnich 30 dni</li> </ul>		
Komentarz:					
-					

## OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 78. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Dong 2022.

Dong 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z hiperkalemia i przewlekłą chorobą nerek	SZC, patiromer, polistyrenosulfonian sou (SPS) i wapnia (CPS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu potasu w surowicy,</li> <li>bezpieczeństwo (zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do 14 sierpnia 2021			13 badań, w tym badania ZS-002, ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK	

Tab. 79. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lizaraso-Soto 2021.

Lizaraso-Soto 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT, badania jednoramienne (nierandomizowane)	pacjenci z hiperkalemia lub ryzykiem jej wystąpienia oraz HF i HT przy normalnej funkcji nerek lub z przewlekłą chorobą nerek (w tym ze schyłkową niewydolnością nerek)	klasyczne i nowe terapie wiążące potas	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność wiązania potasu w celu osiągnięcia i utrzymania prawidłowego poziomu potasu w surowicy (normokalemia 3,5-5,0 mmol/l i dopuszczalna kaliemia &lt;5,1 mmol/l)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do czerwca 2020			11 badań, w tym badania ZS-002, ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK	

Tab. 80. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Meaney 2017.

Meaney 2017				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania kliniczne II i III fazy	pacjenci z hiperkalemia	patiromer i SZC	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia potasu po 4 tygodniach/ 3 dniach (PAT)/ 48 godzinach/godzinie (SZC),</li> <li>odsetek pacjentów uzyskujących normokalemie*</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>

Meaney 2017	
Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Włączone badania
PubMed, Embase i Web of Science databases z data odcięcia do 1. lipca 2016	8 badań włączonych do oceny jakościowej, w tym badanie ZS-002, ZS-003, HARMONIZE i OPAL-HK



## 14.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 81. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3.1.1, 4.2, 5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.7	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	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,	4.2	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	tak

Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	tak
charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	tak
wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	tak
8 Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
Ogólne adnotacje		
9 Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
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, w tekście	tak

## Spis rysunków

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru (diagram PRISMA 2020). .....	40
Ryc. 2. Schemat badania ZS-003.....	42
Ryc. 3. Median czasu od rozpoczęcia terapii SZC do przerwania RAASi. ....	87
Ryc. 4. Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przegrali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem. ....	91
Ryc. 5. Średni poziom potasu w surowicy na początku i po 48h od podania SZC lub PAT... ..	109
Ryc. 6. Schemat badania HARMONIZE-OLE. ....	122
Ryc. 7. Odsetek pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> uzyskujących normokaliemię podczas leczenia w fazie wstępnej w badaniu ZS-005.....	129
Ryc. 8. Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia w badaniu ZS-005. ....	130
Ryc. 9. Redukcja poziomu potasu w surowicy po 48 godzinach leczenia SZC w badaniu HARMONIZE w zależności od chorób współistniejących lub wyjściowego poziomu potasu w surowicy. ....	147



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).....	16
Tab. 2. Częstość występowania hiperkaliemii u chorych z PChN w poszczególnych stadiach (Vega 2019). .....	17
Tab. 3. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (NFZ PChN). .....	18
Tab. 4. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> (GBD 2020). .....	18
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.05.2024 r. 23	
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 22.05.2024 r. ....	24
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 22.05.2024 r. ....	24
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 22.05.2024 r. ....	24
Tab. 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	28
Tab. 10. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki. ....	29
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	32
Tab. 12. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie. ....	35
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. ....	44
Tab. 14. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. ....	47
Tab. 15. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ....	48
Tab. 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	50
Tab. 17. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	51
Tab. 18. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy. ....	59
Tab. 19. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd. ....	60
Tab. 20. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd 2. ....	61
Tab. 21. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. ....	63
Tab. 22. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (fazy podtrzymujące badań). ....	66
Tab. 23. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli fazy wstępnej badania. ....	67

Tab. 24. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie. ....	68
Tab. 25. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.06.2024 r. ....	69
Tab. 26. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.06.2024 r. ....	70
Tab. 27. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy* . ....	74
Tab. 28. Wyniki dotyczące skuteczności PAT vs PLA. Zmiana poziomu potasu w surowicy (mediana). ....	74
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,5/5,1 mmol/l). ....	75
Tab. 30. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniach HARMONIZE i ZS-003: SZC vs PLA oraz w badaniach OPAL-HK i DIAMOND: PAT vs PLA. ....	78
Tab. 31. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DIALIZE: SZC vs PLA oraz w badaniu PEARL-HD: PAT vs PLA. ....	82
Tab. 32. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu. ....	84
Tab. 33. Charakterystyka wyjściowa* pacjentów w badaniu OPTIME I. ....	85
Tab. 34. Stosowanie RAASi w momencie rozpoczęcia terapii SZC. ....	86
Tab. 35. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Rastogi 2024. ....	89
Tab. 36. Stosowanie RAASi przed indeksowaniem i w ciągu 180 dni po indeksowaniu. ....	90
Tab. 37. Odsetek pacjentów, którzy przerwali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem w USA, Japonii i Hiszpanii. ..	90
Tab. 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu RECOGNIZE I. ....	93
Tab. 39. Wykorzystanie zasobów opieki medycznej (HRU) u pacjentów leczonych SZC w badaniu RECOGNIZE I. ....	94
Tab. 40. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu Zhuo 2022. ....	95
Tab. 41. Wyniki porównania SZC vs PAT w kohortach po dostosowaniu pacjentów w badaniu Zhuo 2022. ....	96
Tab. 42. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS). ....	98
Tab. 43. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych. ....	101
Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy. ....	103
Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA oraz w badaniach PEARL-HF i AMBER: PAT vs PLA. ....	105
Tab. 46. Charakterystyka podstawowa przed i po dopasowaniu ....	108
Tab. 47. Charakterystyka pacjentów w badaniu ZS-003 (faza wstępna). ....	110
Tab. 48. Analiza skuteczności w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy. ....	111
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. ....	113

Tab. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. ....	115
Tab. 51. Charakterystyka populacji w badaniu HARMONIZE (faza wstępna).....	116
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. ....	119
Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi. ....	119
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. ....	121
Tab. 55. Charakterystyka pacjentów w badaniu HARMONIZE-OLE. ....	123
Tab. 56. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE-OLE. ....	124
Tab. 57. Charakterystyka populacji w badaniu ZS-002. ....	125
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa badania ZS-002: SZC vs PLA. ....	127
Tab. 59. Charakterystyka pacjentów* w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> . ....	128
Tab. 60. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,72 m <sup>2</sup> . ....	131
Tab. 61. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.....	134
Tab. 62. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.....	135
Tab. 63. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA oraz PAT vs PLA.....	145
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 22.05.2024 r.....	157
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 22.05.2024 r. ....	157
Tab. 66. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 22.05.2024 r.....	158
Tab. 67. Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF, PEARL-HF i AMBER. ....	159
Tab. 68. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	160
Tab. 69. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	163
Tab. 70. Spis badań włączonych do przeglądu.....	171
Tab. 71. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	177
Tab. 72. Krytyczna ocena badania HARMONIZE.....	181
Tab. 73. Krytyczna ocena badania ZS-003.....	183
Tab. 74. Krytyczna ocena badania DIALIZE.....	184
Tab. 75. Krytyczna ocena badania OPAL-HK. ....	186
Tab. 76. Krytyczna ocena badania DIAMOND.....	187
Tab. 77. Krytyczna ocena badania PEARL-HD.....	189
Tab. 78. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Dong 2022. ....	190



Tab. 79. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lizaraso-Soto 2021.....	190
Tab. 80. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Meaney 2017.....	190
Tab. 81. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023). .....	192

## Bibliografia

- Amdur 2020** Amdur RL, et al. The potassium regulator patiromer 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, Stasiw Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer 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 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 (patiromer wapniowy) we wskazaniu: patiromer 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](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.]
- Bikbov 2020** Bikbov, B et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733.,doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- Bushinsky 2016** Bushinsky DA, et al. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *American journal of nephrology.* 2016;44(5):404-410.
- Collins 2017** Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA, Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017;46:213-221.
- 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.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). EPAR-Summary for the public. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lokelma-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lokelma-epar-summary-public_en.pdf) [dostęp: 08.07.2024 r.]
- 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.
- 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.
- FDA 2018** U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 207078Orig1s000. Summary Review

- [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/207078Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207078Orig1s000SumR.pdf) [dostęp: 08.07.2024 r.]
- FDA 2020** Food and Drug Administration (FDA). Lokelma Label. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/207078s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207078s003lbl.pdf) [dostęp: 08.07.2024 r.]
- FDA 2021** Food and Drug Administration (FDA). April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 10.06.2024 r.]
- Franek 2023** Franek E., Drabczyk R., Kokot F., Hiperkaliemia. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2>. [dostęp: 10.05.2024 r.]
- Fraser 2019** Fraser, S., Roderick, P., 2019. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. *Nature Reviews Nephrology* 15.
- 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.
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Gellert 2018** Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.
- Gellert 2021** Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Nephrol Dial Pol*. 2021;25:33-40.
- Hill 2016** Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Humphrey 2022** Humphrey T, Davids MR, Chothia MY, Pecoits-Filho R, Pollock C, James G. How common is hyperkalaemia? A systematic review and metaanalysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. *Clin Kidney J*. 2022;15(4):727-37.
- Kovesdy 2014** Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology*. 2014;10(11):653-62.
- 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 2019** 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 2021** Kovesdy CP, et al. 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
- Larivée 2023** Larivée NL, Michaud JB, More KG, Wilson JA, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. *Cardiol Ther.* 2023 Mar;12(1):35-63.
- 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](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 07.05.2024 r.]
- NFZ PChN** Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp: 13.05.2024 r.]
- NKF** National Kidney Foundation. Facts About High Potassium in Patients with Kidney Disease. <https://www.kidney.org/atoz/content/hyperkalemia/facts> [dostęp: 15.05.2024 r.]
- 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.]
- Pecoits-Filho 2019** Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, Port F, Combe C, Lopes AA, Reichel H, Narita I, Stengel B, Robinson BM, Massy Z. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019. 21(7): p. 991-1001.
- Palmer 2021** Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, Hain DJ, Lerma E, Onuigbo M, Rastogi A, Roger SD, Spinowitz BS, Weir MR. Clinical Management of Hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar;96(3):744-762.
- PRISMA** PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram> [dostęp: 10.07.2024 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. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies.* 2018 1;4(3):180-188
- 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.]
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce, w: *Forum Nefrologiczne*, s. 63-70.

- SR Veltassa 2023** Veltassa® (patiomer) w leczeniu hiperkaliemii. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2023.  
[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/090/AW/90\\_AW\\_OT.423.0.18.2023\\_Veltassa\\_AKL\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AW/90_AW_OT.423.0.18.2023_Veltassa_AKL_REOPTR.pdf) [dostęp: 22.05.2024 r.]
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- Szczeklik 2023** Interna Szczeklika 2023. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.
- Vega 2019** Vega LB, Galabia ER, Silva JB, et al. Epidemiologia de la hiperpotasemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología 2019;39(3):277-286.
- Veltassa ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Veltassa (patiomer). [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veltassa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 08.05.2024 r.]