

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

Uzupełnienie analiz HTA względem
minimalnych wymagań

Warszawa, 2024

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

1 Uwagi do całości analiz	3
1.1. Uwaga nr 1.....	3
2 W ramach analizy klinicznej (SR)	9
2.1. Uwaga nr 1.....	9
3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE).....	11
3.1. Uwaga nr 1.....	11
3.2. Uwaga nr 2.....	13
4 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA).....	15
4.1. Uwaga nr 1.....	15
5 Wskazanie źródeł danych.....	18
5.1. Uwaga nr 1.....	18
5.2. Uwaga nr 2.....	18
6 Inne	20
6.1. Uwaga nr 1.....	20
Spis tabel	21
Bibliografia	22

1 Uwagi do całości analiz

1.1. Uwaga nr 1

„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):

- a) Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowana została na podstawie Map Potrzeb Zdrowotnych z 2020 r. (MPZ 2020), podczas gdy dostępne są aktualniejsze dane (MPZ 2022). Proszę o aktualizację danych.

Odpowiedź:

W Analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące liczebności populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), które przyjęto w oparciu o dane epidemiologiczne (za 2019 r.) na podstawie Map potrzeb zdrowotnych (MPZ 2020) - patrz poniższa tabela. Dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na podstawie danych MPZ 2020 zgodnie z przedstawioną definicją oznaczają liczbę wszystkich przypadków danego problemu zdrowotnego z uwzględnieniem nowych przypadków dotkniętych danym problemem zdrowotnym. Jest to całkowity potencjał populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek, uwzględniający wszystkich pacjentów niezależnie od stadium choroby.

Tab. 1. Przewlekła choroba nerek w Polsce według Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2020).

Parametr	Bezwzględna	Na 100 tys. osób
Chorobowość	4 361 113,50	11 346,90

Dane MPZ 2022, o których mowa w treści uwagi, dotyczą chorobowości rejestrowanej, tj. liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których zostało postawione rozpoznanie. Zgodnie z publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii (Gellert 2021), obecnie w Polsce liczba chorych z PChN wydaje się sięgać ponad 4 mln. Liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 wynosi blisko 2 mln osób, z czego tylko 225 tys. chorych ma ustalone rozpoznanie.

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. W związku z tym nie jest możliwe określenie jaki odsetek pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stanowią pacjenci w stadium 3b-5 zgodnie z wnioskowanym wskazaniem. Dostępne są jednak dane literaturowe dotyczące chorobowości przewlekłej choroby nerek dla poszczególnych stadiów, na podstawie których możliwe jest oszacowanie częstości występowania poszczególnych stadiów u wszystkich chorych z PChN (potencjał chorych). W związku z powyższym w Analizie wpływu na budżet wykorzystano dane dotyczące chorobowości PChN w Polsce na podstawie danych MPZ 2020. Sposób oszacowania populacji docelowej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) jest spójny z oszacowaniami populacji docelowej przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej dla patiromeru (AWA Veltassa 2023), który stanowi komparator dla analizowanej interwencji. Wnioskowana populacja dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu jest spójna z populacją ze wniosku

refundacyjnego dla patiromeru, w której ostatecznie jest finansowany aktualnie ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ).

- b) *Proszę o uwzględnienie w oszacowaniach analizy wpływu na budżet (BIA) aktualnych danych sprzedażowych dla produktu Veltassa za styczeń-lipiec 2024 r. (opublikowanych w październiku 2024 r.).*

Odpowiedź:

Zgodnie z danymi sprzedażowymi dla produktu Veltassa za styczeń-lipiec 2024 r. (Raport refundacyjny) kwota refundacji od kwietnia do lipca 2024 r. (początek refundacji 01.04.2024 r.) wyniosła 1 105 766,07 PLN, przy liczbie zrefundowanych opakowań równej 1 157. Na tej podstawie rzeczywisty koszt opakowania produktu Veltassa (patiromer) oszacowano na 955,72 PLN, co jest spójne z danymi z aktualnego Obwieszczenia MZ (wysokość limitu finansowania 958,91 PLN pomniejszona o wysokość dopłaty świadczeniobiorcy 3,20 PLN daje koszt dla płatnika równy 955,71 PLN).

- c) *Analizy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. 24.09.2024 r. Proszę o aktualizację analiz o wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne opublikowane między 8.05.2024 r. a 24.09.2024 r. oraz dowody naukowe opublikowane między 22.05.2024 r. a 24.09.2024 r.*

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie w analizach opisu wytycznych klinicznych, rekomendacji refundacyjnych, a także dowodów naukowych opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

Odpowiedź:

Wytyczne kliniczne

W ramach przeprowadzonej aktualizacji zidentyfikowano wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez *Norfolk and Norwich University Hospital (NNUH)* z 2024 roku (NNUH 2024) dotyczące postępowania w przypadku hiperkaliemii u dorosłych. Treść wytycznych NNUH 2024 w zakresie stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu jest spójna z wytycznymi NNUH z 2023 r. (opisanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*). Wytyczne NNUH 2024 **zalecają stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu** jako środka do usuwania potasu z organizmu. SZC to niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia H^+ i Na^+ na K^+ i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym. Wytyczne NNUH 2024 podkreślają, że zdolność wiązania K^+ przez SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu.

W aktualizacji wytycznych *European Society of Cardiology (ESC)* z 2023 r. (ESC 2023) oraz *European Society of Hypertension (ESH)* z 2024 r. (ESH 2024) nie przedstawiono zaleceń dotyczących leczenia hiperkaliemii w przebiegu odpowiednio niewydolności serca i nadciśnienie tętniczego.

Rekomendacje refundacyjne

W ramach aktualizacji rekomendacji refundacyjnych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (dostęp 06.11.2024 r.) zidentyfikowano dwie oceny:

- Irlandia - *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2024)*;
- Australia - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS 2024)*.

Tab. 2. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2024	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	NCPE zaleca pełne HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności SZC w tym wskazaniu w porównaniu z obecnym standardem opieki.
PBS 2024	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	PBAC rekomenduje SZC w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u dorosłych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4.

Dowody naukowe - strategie wyszukiwania

Aktualizacje wyszukiwania dowodów naukowych przeprowadzono przy pomocy strategii przedstawionych w poniższych tabelach (analogicznie jak w *Analizie klinicznej*) z datą odcięcia do 7 listopada 2024 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED].

Strategie wyszukiwania badań dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu:

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	hyperkalemia [MeSH Terms]	6 836
#2	hyperkalemia [tw]	11 368
#3	hyperpotassemia [tw]	155
#4	#1 OR #2 OR #3	11 430
#5	sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]	133
#6	sodium zirconium cyclosilicate [tw]	250
#7	Lokelma [tw]	14
#8	#5 OR #6 OR #7	251
#9	#4 AND #8	221

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hyperkalemia'/exp	30 019
#2	'hyperkalemia'	32 342
#3	'hyperpotassemia'	220
#4	#1 OR #2	32 342
#5	'sodium zirconium cyclosilicate'/exp	594
#6	'sodium zirconium cyclosilicate'	630
#7	'Lokelma'	65
#8	#5 OR #6 OR #7	634
#9	#4 AND #8	583

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	364
#2	hyperkalemia	1 993
#3	hyperpotassemia	4
#4	#1 OR #2 OR #3	1 995
#5	sodium zirconium cyclosilicate	150
#6	Lokelma	28
#7	#5 OR #6	152
#9	#4 AND #7	139
#10	#9 in Cochrane Reviews	1
#11	#9 in Cochrane Protocols	1
#12	#9 in Trials	137

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 07.11.2024 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

Strategie wyszukiwania badań dla patiromeru:

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	patiromer[tw]	292
#2	RLY 5016[tw]	2
#3	RLY5016[tw]	8
#4	RLY-5016[tw]	2
#5	Veltassa[tw]	17
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	295
#7	hyperkalemia[MeSH Terms]	6 836
#8	hyperkalemia[tw]	11 368
#9	hyperpotassemia[tw]	155
#10	#7 OR #8 OR #9	11 430
#11	#6 AND #10	256

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	#11 AND ("2023/08/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	35

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'patiromer'/exp OR 'patiromer'	754
#2	'hyperkalemia'	32 342
#3	#1 AND #2	676
#4	#11 AND [01-08-2023]/sd NOT [08-11-2024]/sd	112

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 07.11.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	patiromer	135
#2	RLY5016	11
#3	Veltassa	11
#4	#1 OR #2 OR #3	140
#5	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	364
#6	hyperkalemia	1 993
#7	hyperpotassemia	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 995
#9	#4 AND #8	125
#10	#9 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to Nov 2024	19

Dowody naukowe -wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania badań dla analizowanej interwencji, tj. sodu cyrkonu cyklokrzemianu, nie zidentyfikowano nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Dla komparatora, tj. patiromeru, zidentyfikowano dodatkowo dwie publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu (patrz Tab. 10):

- publikację pełnotekstową do badania PERAL-HD (w *Analizie klinicznej* uwzględniono abstrakt konferencyjny Middleton 2023 oraz dane ze strony *clinicaltrial.gov*);
- publikację Weir 2024 do badania DIAMOND, w której analizowano wyniki w subpopulacjach chorych z przewlekłą chorobą nerek w różnych stadiach (wyniki w subpopulacji pacjentów z eGFR >45 ml/min/1,73 m² w zakresie punktów końcowych umożliwiającym porównanie opisowe przedstawione w *Analizie klinicznej* na podstawie głównej publikacji są spójne z wynikami przedstawionymi w publikacji Weir 2024).

W badaniu PERAL-HD (Middleton 2024; charakterystyka badania przedstawiono w *Analizie klinicznej*) przedstawiono pojedyncze wyniki niepublikowane wcześniej w abstrakcie konferencyjnym. Pacjenci w grupie patiomeru mieli niższą medianę liczby epizodów hiperkaliemii na pacjenta w porównaniu do grupy kontrolnej (0 vs. 3, $p=0,024$). Wykazano również, że odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 1 epizod hiperkaliemii, był niższy w grupie patiomeru w porównaniu do placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (31,2% vs. 66,7%, $p=0,076$). Na podstawie opublikowanych wyników nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z sodu cyrkonu cyklokrzemianem w subpopulacji pacjentów dializowanych. W publikacji nie przedstawiono innych wyników w zakresie skuteczności. W związku z powyższym, wyniki przedstawione w publikacji Middleton 2024 nie zmieniają wnioskowania - na podstawie dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej terapii nad drugą w analizowanej subpopulacji chorych.

Tab. 10. Spis badań włączonych do przeglądu - aktualizacja wyszukiwania badań dla SZC i patiomeru.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - patiomer		
1	DIAMOND	Weir, M. R., et al. Patiomer-Facilitated Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Utilization in Patients With Heart Failure With or Without Comorbid Chronic Kidney Disease: subgroup Analysis of DIAMOND Randomized Trial. <i>American journal of nephrology</i> , 2024 ; 1-18 .
2	PEARL-HD	Middleton, J. P., et al. Randomized Trial of Patiomer on Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in Patients with ESKD Treated With Hemodialysis. <i>Kidney International Reports</i> , 2024; 9(11): 3218-3225.

Tab. 11. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja wyszukiwania badań dla SZC i patiomeru.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - patiomer		
1	Marup, F. H., et al. Patiomer to Reduce Albuminuria through Increased Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition in Patients With CKD-A Feasibility Trial. <i>Kidney international reports</i> , 2024; 9(8): 2399-2409.	Niewłaściwa populacja (pacjenci z historią hiperkaliemii), niewłaściwe punkty końcowe.
Efektywność praktyczna		
1	Desai, N. R., et al. The Association of Heart Failure and Edema Events between Patients Initiating SZC or Patiomer. <i>Kidney360</i> , 2024..	Niewłaściwa populacja*
	Holleck, J. L., et al. Risk of Serious Adverse Gastrointestinal Events with Potassium Binders in Hospitalized Patients: A National Study. <i>J Gen Intern Med.</i> , 2024.	Niewłaściwa populacja (brak danych o chorych z PChN)

*jedynie połowa pacjentów miała PChN w stadium 3-5 (nie przedstawiono wyników w subpopulacji, skupiono się głównie na pacjentach z niewydolnością serca).

2 W ramach analizy klinicznej (SR)

2.1. Uwaga nr 1

„AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

W APD Wnioskodawcy niewystarczająco uzasadniono wybór komparatorów. Wnioskodawca jako komparator dla produktu Lokelma przyjął wyłącznie patiromer (Veltessa). Biorąc pod uwagę, iż część pacjentów w analizowanym stanie może nie kwalifikować się do terapii z zastosowaniem produktu Veltassa (patiromer), który podlega refundacji stosunkowo od niedawna, tj. od kwietnia 2024 r., dla części populacji komparatorem prawdopodobnie pozostanie odstawienie/zmniejszenie dawki RAASi lub dieta z ograniczeniem potasu. Proszę o przedstawienie szerszego uzasadnienia, dlaczego wspomniane technologie alternatywne nie są komparatorami dla produktu Lokelma. Proszę również o uwzględnienie ich w analizie wpływu na budżet (BIA) w szacowaniach udziału w rynku.”

Odpowiedź:

Jak opisano szczegółowo w rozdz. 2.8 w *Analizie problemu decyzyjnego* sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer należą do nowych leków, które zmniejszają stężenie potasu w surowicy poprzez wiązanie potasu w przewodzie pokarmowym i wydalanie go z kałem. Analizowane interwencje mają zatem podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. W związku z tym pacjenci, którzy nie będą kwalifikować się do terapii z zastosowaniem produktu Veltassa (patiromer) nie będą kwalifikować się również do terapii produktem Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). Wytyczne praktyki klinicznej (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*) pozycjonują oba leki na tym samym etapie leczenia hiperkaliemii jako nowe leki doustne obniżające poziom potasu w surowicy. W związku z tym, patiromer stanowi odpowiedni komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®).

Niezależnie od rozpoczęcia terapii lekami obniżającymi poziom potasu w surowicy nowej generacji, wszyscy pacjenci z hiperkaliemią powinni stosować się do zaleceń dietetycznych mających na celu ograniczenie podaży potasu. Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących inhibitory RAASi, a więc pomimo wprowadzenia do terapii nowych leków doustnych, pacjenci będą kontynuować leczenie RAASi, a niektórzy mogą wymagać dodatkowej modyfikacji dawkowania (w tym zmniejszenia dawki). W związku z powyższym, analizowana interwencja stanowi terapię typu „add on”, która powinna stanowić uzupełnienie postępowania dietetycznego i umożliwiać ograniczenie odstawienia/zmniejszenia dawki RAASi. Należy również zaznaczyć, że nowe leki doustne mogą być stosowane długotrwale i, jak wskazują wyniki badań klinicznych, zapewniają utrzymanie prawidłowego stężenia potasu w długim horyzoncie czasowym (patrz: *Analiza kliniczna*). W przypadku pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w wyższych stadiach (3b-5 zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) modyfikacja dawkowania RAASi stanowi doraźną opcję terapeutyczną. Należy mieć na uwadze, że odstawienie lub zmniejszenie dawkowania RAASi związane jest z większą śmiertelnością, niezależnie od

chorób współistniejących (Epstein 2015), a więc nie powinno stanowić opcji leczenia hiperkaliemii.

3 Uwagi do analizy ekonomicznej (AE)

3.1. Uwaga nr 1

„Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

W analizie niedostatecznie uzasadniono przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, biorąc pod uwagę, że w AKL nie przeprowadzono porównania pośredniego z wybranym komparatorem. Proszę o przedstawienie jako dodatkowego wariantu analizy kosztów-konsekwencji (CCA).

Odpowiedź:

W ramach *Analizy ekonomicznej* nie przedstawiono porównania pośredniego ze względu na istotne ograniczenia m. in. w zakresie populacji, co zostało szczegółowo opisane w *Analizie klinicznej*. Obie terapie charakteryzują się skutecznością w obniżaniu stężenia potasu w surowicy, jednak ze względu na różnice w raportowanych punktach końcowych nie jest możliwe odniesienie wyników jednej terapii w stosunku do drugiej. Należy podkreślić, że *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, w ramach przeprowadzonej oceny sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych przyznał, że SZC nie wykazuje gorszej skuteczności niż patiromer, a oba leki mają podobny profil bezpieczeństwa. PBAC wskazuje również, że podejście oparte na minimalizacji kosztów w przypadku SZC i patiromeru jest właściwym podejściem (PBS 2024).

Należy więc uznać, że analiza minimalizacji kosztów stanowi główny wariant analizy. Pomimo tego, zgodnie z prośbą w treści uwagi w poniższych tabelach przedstawiono dodatkowo porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) i patiromeru (Veltassa®). W oszacowaniu kosztów obu leków przyjęto założenia analogiczne jak w analizie minimalizacji kosztów (patrz: *Analiza ekonomiczna*). Konsekwencje zdrowotne przedstawiono w oparciu o główne wyniki z badań klinicznych dla obu leków zidentyfikowane w ramach wyszukiwania przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru wykazało [REDAKTOWANE] przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

Tab. 12. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: sodu cyrkonu cyklokrzemian vs patiromer.

Sodu cyrkonu cyklokrzemian	Patiromer
Skuteczność - pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (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):	
<ul style="list-style-type: none"> w badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła 0,3 	<ul style="list-style-type: none"> w badaniu OPAL-HK mediana zmiany poziomu potasu w grupie placebo wyniosła

Sodu cyrkonu cyklokrzemian	Patiromer
<p>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);</p> <ul style="list-style-type: none"> 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); 	<p>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;</p> <ul style="list-style-type: none"> w badaniu DIAMOND: <ul style="list-style-type: none"> 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/m²: 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.
Bezpieczeństwo - pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (populacja ogólna)	
<p>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.</p>	<p>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%).</p>
Skuteczność - pacjenci poddawani hemodializom (subpopulacja)	
<p>W badaniu DIALIZE wykazano, że odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0-5,0 mmol/l podczas ≥3 z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagały leczenia doraźnego był</p>	<p>W badaniu PEARL-HD nie przedstawiono wpływu działania patiromeru na zmianę poziomu potasu. Dane dotyczące stosowania patiromeru u pacjentów dializowanych są ograniczone. Skuteczność patiromeru (w różnych dawkach i okresach obserwacji) w zakresie obniżenia</p>

Sodu cyrkonu cyklokrzemian	Patiromer
istotnie statystycznie większy u pacjentów stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemian w porównaniu z placebo: 41 % vs 1,0% (p<0,0001). Jednocześnie odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej był porównywalny w obu analizowanych grupach: 2% vs 5% (p=ns).	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 ≥5,5 mmol/l (Bushinsky 2016) oraz retrospektywnym badaniu kohortowym u pacjentów przewlekle poddawanych hemodializom (Kovesdy 2019).
Bezpieczeństwo - pacjenci poddawani hemodializom (subpopulacja)	
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 hiperkaliemią pomimo stosowania hemodializ.	

SZC - sodu cyrkonu cyklokrzemian; PAT - patiromer.

Tab. 13. Zestawienie kosztów terapii (koszty leczenia łącznie*), PLN.

Perspektywa	Sodu cyrkonu cyklokrzemian	Patiromer
Perspektywa NFZ	██████████	██████████
Perspektywa wspólna	██████████	██████████

*koszty leczenia obejmują jedynie koszty zakupu leków, Uznano, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych

3.2. Uwaga nr 2

„W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W analizie nie przeprowadzono wskazanych wyżej oszacowań z perspektywy NFZ. Uzasadnienie przedstawione w rozdz. 9.1.3 AE jest niewystarczające.”

Odpowiedź:

W Analizie ekonomicznej nie przeprowadzono analizy progowej z perspektywy NFZ, a uzasadnienie zostało przedstawione w rozdz. 8.4 i 9.1.3 AE.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu obejmują włączenie produktu Lokelma® (5 g, 30 sasz.) do istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii - patiromer, w ramach której finansowany jest produkt Veltassa® (patiromer) w populacji tożsamej z wnioskowaną, ██████████

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ wskazują, że koszt terapii sodu cyrkonu cyklokrzemianu ██████████ niż koszt terapii patiromerem zarówno w ramach analizy

podstawowej, jak i we wszystkich wariantach analizy wrażliwości. Stąd uzyskanie różnicy kosztów SZC i PAT równej zero wymagałoby [REDACTED] ceny sodu cyrkonu cyklokrzemianu. Biorąc pod uwagę, że wnioskowana cena sodu cyrkonu [REDACTED] (patrz Tab. 14)

[REDACTED] W związku z powyższym, oszacowanie cen progowych w wariantach analizy z perspektywy NFZ nie jest możliwe.

Tab. 14. Porównanie cen dla patiromeru (Obwieszczenie MZ) i sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Veltassa®, 8,4 g, 30 sasz.	806,00	870,48	922,71	958,91/ 959,01^	958,91/ 959,01^	3,20	955,71 955,81^
Lokelma®, 5 g, 30 sasz.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

4 Uwagi do analizy wpływu na budżet (BIA)

4.1. Uwaga nr 1

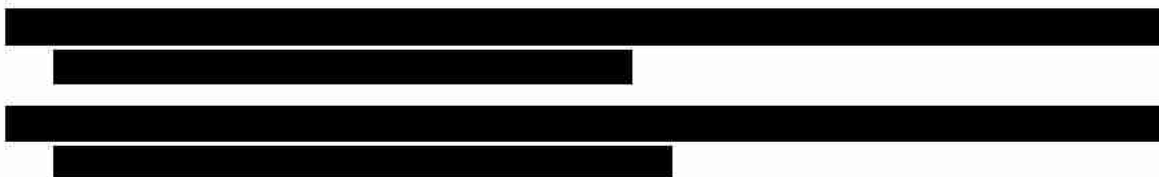
„BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

- a) *Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku przyjęto zgodnie z założeniem Przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego na podstawie wiedzy rynkowej. Nie przedstawiono szczegółowego uzasadnienia i danych, na których oparto powyższe założenia. Przyjęte parametry poza szczegółowym omówieniem, wymagają przetestowania w ramach analizy wrażliwości. W tym należy uwzględnić potencjalne przejście rynku nie tylko od pacjentów stosujących obecnie produkt leczniczy Veltassa, ale także od pacjentów stosujących inne potencjalne alternatywne technologie (patrz pkt 2).*

Odpowiedź:

Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu przyjęto zgodnie z założeniem Przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego na podstawie wiedzy rynkowej (patrz: *Analiza wpływu na budżet*).

Mając na uwadze treść powyższej uwagi przeprowadzono dodatkowe warianty analizy wrażliwości, w ramach których przetestowano powyższe parametry:



Tab. 15. Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku - analiza wrażliwości.

Wariant	Parametr	I rok	II rok
SA 1	Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii	■	■
SA 2	Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii	■	■
SA 3	Przejmowanie rynku	■	■
SA 4	Przejmowanie rynku	■	■

Możliwość zmiany wartości rozpowszechnienia wnioskowanej technologii oraz przejmowania rynku została uwzględniona w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej dla opisanych powyżej wariantów.

Tab. 16. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - analiza wrażliwości w oparciu o parametry rozpowszechnienia wnioskowanej technologii i przejmowania rynku.

Perspektywa	I rok	II rok
SA 1 = SA 3		
NFZ	████████	████████
Wspólna	████████	████████
SA 2 = SA 4		
NFZ	████████	████████
Wspólna	████████	████████

Należy zaznaczyć, że bez względu na przyjęty wariant (SA 1-4) wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych ██████████

██████████ co nie zmienia wnioskowania analizy podstawowej. Jak wskazano w *Analizie wpływu na budżet*, w ramach analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu związane jest ██████████ kosztami zakupu leków niż stosowanie patiromeru (w przeliczeniu na 1 pacjenta), zarówno z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ, jak i perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. ██████████

Nie analizowano przyjęcia rynku od pacjentów stosujących inne potencjalne alternatywne technologie. Jak wskazano w *Analizie wpływu na budżet* oraz w odpowiedzi do uwagi nr 1 do analizy klinicznej (patrz rozdz. 2.1) komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu stanowi patiromer.

- b) W analizie arbitralnie (założenie Przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego) przyjęto średni stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) na poziomie 70%. Powyższe wymaga uzasadnienia.

Odpowiedź:

Sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer są stosowane przewlekle (przez dłuższy okres czasu). Analogicznie jak w przypadku innych leków stosowanych przewlekle (np. dapagliflozyna), stosowanie SZC i patiromeru jest związane z pewnym stopniem przestrzegania zaleceń lekarskich. W związku z tym, analogicznie jak w analizach dla dapagliflozyny w niewydolności serca i przewlekłej chorobie nerek, przyjęto w oszacowaniach stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (ang. *compliance*). W przewlekłej chorobie nerek stosuje się leki z kilku grup terapeutycznych. Pomimo włączenia do terapii nowych leków doustnych do leczenia hiperkaliemii (tj. sodu cyrkonu cyklokrzemianu lub patiromeru), dotychczasowa terapia PChN (inhibitory RAAS) będzie kontynuowana. Będzie to zatem terapia typu „add on” przy określonym poziomie przestrzegania zaleceń lekarskich. Wartość parametru przyjęta w analizie jest założeniem arbitralnym na podstawie doświadczenia Podmiotu Odpowiedzialnego.

Mając na uwadze, że jest to założenie arbitralne, poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet (podstawowy wariant liczebności populacji docelowej) dla dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, w którym założono pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. *compliance* równy 100%. Możliwość zmiany wartości przestrzegania zaleceń lekarskich (*compliance*) została uwzględniona w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Tab. 17. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego).

Perspektywa	I rok	II rok
NFZ	████████	████████
Wspólna	████████	████████

5 Wskazanie źródeł danych

5.1. Uwaga nr 1

„Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

W APD nie przedstawiono źródła ani szczegółowych danych dotyczących stosowania preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu i wapnia w Polsce.”

Odpowiedź:

W Analizie problemu decyzyjnego powołano się na dane sprzedażowe polistyrenosulfonian sodu i wapnia w Polsce udostępnione Podmiotowi Odpowiedzialnemu przez podmiot zewnętrzny. Są to dane wewnętrzne, nieopublikowane, a Wnioskodawca nie został upoważniony do przekazywania danych podmiotom trzecim.

Należy jednak zaznaczyć, że żywice kationowymienne (polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia) nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ), a więc nie stanowią praktyki klinicznej w Polsce. Z tego względu nie zostały uwzględnione jako komparator dla analizowanej interwencji. W związku z tym, dane dotyczące stosowania preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu i wapnia w Polsce nie są wykorzystywane do jakichkolwiek obliczeń w żadnej analizie, mają jedynie charakter informacyjny i nie wpływają na wnioskowanie.

5.2. Uwaga nr 2

„Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.

- a) *W APD powołano się na „dane z brytyjskiego CPRD „w celu oceny częstości nawrotów (Rys. 7) i czasu pomiędzy nawrotami (Rys. 8) jako źródło podając jedynie „dane Wnioskodawcy”.*

Odpowiedź:

Dane dotyczące części nawrotów i czasu pomiędzy nawrotami u pacjentów z hiperkaliemią przedstawione w Analizie problemu decyzyjnego zostały opracowane przez Podmiot Odpowiedzialny na podstawie danych z brytyjskiego CPRD i nie zostały opublikowane. Należy zaznaczyć, że dane zostały przedstawione w ramach opisu problemu zdrowotnego i mają jedynie charakter informacyjny. Nie zostały wykorzystane do dalszych obliczeń, a więc nie mają wpływu na wnioskowanie.

██
██
██
██

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Inne

6.1. Uwaga nr 1

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych komunikatów DGL oraz aktualnego progu opłacalności (217 641 zł).”

Odpowiedź:

W Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet w oszacowaniu kosztów terapii (koszt zakupu leków) patiromeru wykorzystano dane z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r. W aktualnie obowiązującym Obwieszczeniu MZ (z dnia 18 września 2024 r.) cena zbytu netto patiromeru jest zgodna z ceną przyjętą w analizie (w analizach uwzględniono jednak zmianę marż detalicznych od stycznia 2025 r.). Ze względu na przyjętą techniką analityczną, tj. analiza minimalizacji kosztów, próg opłacalności nie ma zastosowania i wpływu na wyniki analiz.

W związku z powyższym analizy nie wymagają aktualizacji względem Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień, aktualnych komunikatów DGL oraz aktualnego progu opłacalności.

Spis tabel

Tab. 1. Przewlekła choroba nerek w Polsce według Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ 2020). .3	3
Tab. 2. Rekomendacje refundacyjne dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanym wskazaniu.5	5
Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 07.11.2024 r. ..5	5
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 07.11.2024 r.5	5
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 07.11.2024 r.6	6
Tab. 6. 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 07.11.2024 r.6	6
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 07.11.2024 r.6	6
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 07.11.2024 r.7	7
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 07.11.2024 r.7	7
Tab. 10. Spis badań włączonych do przeglądu - aktualizacja wyszukiwania badań dla SZC i patiromeru.8	8
Tab. 11. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja wyszukiwania badań dla SZC i patiromeru.8	8
Tab. 17. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych: sodu cyrkonu cyklokrzemian vs patiromer.11	11
Tab. 18. Zestawienie kosztów terapii (koszty leczenia łącznie*), PLN.13	13
Tab. 19. Porównanie cen dla patiromeru (Obwieszczenie MZ) i sodu cyrkonu cyklokrzemianu.14	14
Tab. 21. Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku - analiza wrażliwości.15	15
Tab. 22. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - analiza wrażliwości w oparciu o parametry rozpowszechnienia wnioskowanej technologii i przejmowania rynku.16	16
Tab. 23. Zestawienie wyników dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego).17	17

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.
- Analiza ekonomiczna** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
- Analiza kliniczna** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2024.
- 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 [dostęp: 05.11.2024 r.]
- 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.
- DIALIZE** Fishbane, S., et al. A phase 3B, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2019 30(9): 1723-1733.
- Epstein 2015** Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *The American journal of managed care.* 2015;21(11 Suppl):S212-20.
- ESC 2023** McDonagh TA, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2023) 44, 3627-3639.
- ESH 2024** Kreutz R. et al. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension Endorsed by the European Federation of Internal Medicine (EFIM), European Renal Association (ERA), and International Society of Hypertension (ISH). *European Journal of Internal Medicine*, 2024, Volume 126, August 2024, Pages 1-15
- Gellert 2021** Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Neprol Dial Pol.* 2021;25:33-40.
- 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.
- MPZ 2020** Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapy Potrzeb Zdrowotnych - Mapa potrzeb na lata 2022-2026. *Epidemiologia (GBD).* https://analizy.mz.gov.pl/app/mpz_2020_epidem [dostęp: 05.11.2024 r.]

MPZ 2022	Baza Analiz Systemowych i Wdrożeńiowych. Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Przewlekła choroba nerek. https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/przewlekla-choroba-nerek/ [dostęp: 05.11.2024 r.]
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics. Sodium Zirconium Cyclosilicate (Lokelma®). HTA ID: 24039. https://www.ncpe.ie/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-hta-id-24039/ [dostęp: 06.11.2024 r.]
NNUH 2024	Norfolk and Norwich University Hospital. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. https://www.nnuh.nhs.uk/publication/hyperkalaemia-in-adults-jcg0020-v6/ [dostęp: 06.11.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r [dostęp: 06.11.2024 r.]
PBS 2024	The Pharmaceutical Benefits Scheme. Sodium Zirconium Cyclosilicate. https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/sodium-zirconium-cyclosilicate-Lokelma-PSD-March-2024 [dostęp: 06.11.2024 r.]
PEARL-HD	Middleton, J. P., et al. Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalaemia in ESRD Patients: the PEARL-HD Study. <i>Journal of the American Society of Nephrology : JASN.</i> 2023, 34: 173. Patiromer efficacy to reduce episodic hyperkalaemia in end stage renal disease patients. NCT03781089. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089 .
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-lipiec 2024 https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8685.html [dostęp: 05.11.2024 r.]