



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian)**

we wskazaniu:

Leczenie 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)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.14.2024

Data ukończenia: 11 grudnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	polistyrenosulfonian wapnia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MPZ	Mapy Potrzeb Zdrowotnych
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAT	patiromer
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system);
RAASi	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPS	polistyrenosulfonian sodu
SZC	cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy / sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. sodium zirconium cyclosilicate)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie.....	9
2.2. Kompletność dokumentacji.....	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe.....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	12
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy,	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	43
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	46

4.3.	Komentarz Agencji.....	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	53
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	54
5.4.	Komentarz Agencji.....	55
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	56
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	56
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	62
6.4.	Komentarz Agencji.....	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....	76
13.	Źródła	77
14.	Załączniki	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.09.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3458.2024.4.DŻY

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
- Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), 5 g, 30 saszetek, kod GTIN: 05000456088428
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie 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)

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB
S151 85, Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.09.2024 r., znak PLR.4500.3458.2024.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 30.09.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), 5g, 30 saszetek, kod GTIN: 05000456088428

we wskazaniu: Leczenie hiperkalemii 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).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4.11.2024 r., znak OT.423.0.14.2024.7.KG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- [REDACTED] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN *	Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), 5g, 30 saszetek, kod GTIN: 05000456088428
Kod ATC	V03AE10 Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki lecznicze: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii,
Substancja czynna	cyklokrzemian sodu cyrkonu
Droga podania	doustna (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej)
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest niewchłanianym, niepolimerowym nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach in vitro sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. Sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże potas w całym przewodzie żołądkowo-jelitowym i zmniejsza stężenie wolnego potasu w jego świetle, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz zwiększenia wydalania potasu z kałem i znosząc hiperkaliemię. Działanie farmakodynamiczne Sodu cyrkonu cyklokrzemian zaczyna obniżać stężenie potasu w surowicy już po 1 godzinie od przyjęcia i zwykle w ciągu 24 do 48 godzin można uzyskać normokaliemię. Sodu cyrkonu cyklokrzemian nie wpływa na stężenie wapnia lub magnezu w surowicy ani na wydalanie sodu z moczem. Istnieje silna korelacja między wyjściowym stężeniem potasu w surowicy a wielkością efektu; u pacjentów z większym stężeniem potasu w surowicy występuje znacznie większe zmniejszenie stężenia potasu
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie 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)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy
Dawkowanie	Faza korygująca Zalecana dawka początkowa produktu Lokelma wynosi 10 g, podawane trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). Zwykle normokaliemia jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Jeżeli normokaliemia nie zostanie osiągnięta po 72 godzinach leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych. Faza podtrzymująca Po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania prawidłowego stężenia potasu w surowicy. W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę. Podczas leczenia należy systematycznie dokonywać pomiarów stężenia potasu w surowicy

* Ponadto dopuszczone obrotu są również inne wielkości opakowań: Lokelma 3 saszetki 5 g, Lokelma 3 saszetki 10 g, 30 saszetek 10 g

Źródło: ChPL Lokelma

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.03.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkalemii u dorosłych pacjentów
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Lokelma

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lokelma nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2023 roku w zbliżonym wskazaniu, tj. leczenie hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi, oceniano produkt leczniczy Veltassa (patiromer wapnia) – zlecenie 90/2023¹ w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do chorych z niewydolnością serca (stanowisko nr 118/2023 z dnia 9 października 2023 roku) i pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji (Rekomendacja nr 119/2023 z dnia 13 października 2023 r.) pod warunkiem obniżenia ceny.²

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	
Grupa limitowa	Istniejąca: 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkalemii i hiperfosfatemii – patiromer
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL produkt Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkalemii u dorosłych pacjentów. Wskazanie wnioskowane zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego do leczenia hiperkalemii 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). Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem refundowanego komparatora, tj. produktu leczniczego Veltassa (patiromer wapnia).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Lokelma w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów za

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8167-90-2023-zlc>

² Produkt leczniczy Veltassa od 1.04.2024 r. jest refundowany we wskazaniu: Leczenie hiperkalemii 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)

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lokelma zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii – patiromer. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano RSS.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10:

E87.5 Hiperkalemia

Nadmiar potasu [K]

Przeładowanie potasem [K]

N18 Przewlekła niewydolność nerek

Definicja

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

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

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

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. (...) Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

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

Rokowanie

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

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

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

Źródło: Podręcznik Interna - MP

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy SWIAD za lata 2019 – 2023 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18 i N19 (przewlekła niewydolność nerek), a także ww. pacjentów z współwystępującą hiperkaliemią (z rozpoznaniem wg kodu ICD-10: E87.5).

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18) oraz nieokreślona niewydolność nerek (ICD-10: N19) (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: N18 wraz z podkodami lub N19	< 18 lat	2170	1932	2169	2469	2492
	≥ 18 lat	332132	296530	322588	347051	405834
	Ogółem	334253	298411	324708	349457	408270
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: N18 wraz z podkodami lub N19 oraz jednocześnie* kod E87.5	< 18 lat	2	1	0	0	2
	≥ 18 lat	1383	1289	1553	1826	2441
	Ogółem	1385	1290	1553	1826	2443
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: N18 wraz z podkodami lub N19 oraz kiedykolwiek** kod E87.5*	< 18 lat	13	10	11	8	5
	≥ 18 lat	10748	10179	10689	11284	12347
	Ogółem	10760	10186	10697	11290	12352

* kody ICD-10 sprawozdano jednocześnie podczas realizacji świadczenia.

** dane dopasowane wyłącznie po id pacjenta.

Według danych CeZ w okresie od 1 kwietnia 2024 r. do 30.11.2024 r. produkt leczniczy Veltassa został zrefundowany u █████ osob. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące aktualnej refundacji produktu leczniczego Veltassa (kod GTIN: 07640166811459) (źródło: baza CEZ)

Miesiąc	Refundacja leku Veltassa w 2024 roku wg danych CeZ		
	Liczba unikalnych pacjentów	Liczba opakowań	Kwota refundacji
kwiecień	█	█	████
maj	█	█	████
czerwiec	█	█	████
lipiec	█	█	████
sierpień	█	█	████
wrzesień	█	█	████
październik	█	█	████
listopad	█	█	████

Stanowiska eksperckie

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie, w których oszacowano dane epidemiologiczne - od prof. M. Durlik, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii oraz od prof. M. Krajewskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.

Wg prof. Krajewskiej szacunkowo 4,7 mln ludzi choruje na PChN w Polsce. Profesor Durlik oszacowała, iż liczba chorych z postawionym rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek wynosi ok. 380 000 pacjentów, z czego ok. 13% ma hiperkaliemię (49 400). Wg prof. Durlik liczba nowych przypadków PChN to ok. 9 000 rocznie, a populację dorosłych z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS ekspertka oszacowała na ok. 17 550 pacjentów. Wg prof. Krajewskiej szacunkowa liczebność populacji dorosłych z rozpoznaną hiperkaliemią w przebiegu PChN w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS to 15-20 tys. osób.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Krajewska Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Obecna liczba dorosłych chorych w Polsce z rozpoznąną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5	13% chorych z PCHN według danych literaturowych ma hiperkaliemię. W Polsce ok. 4 400 000 osób ma PCHN, ale z rozpoznaniem PCHN ok. 380 000 (portal ezdrowie.gov.pl). Czyli spośród osób z rozpoznaniem w Polsce PCHN 49 400 osób ma hiperkaliemię. Rozpoznane PCHN w Polsce ma w stadium 4 ok. 2,6%, stadium 3b ok. 20%, stadium 5 ok. 0,6% (w tym chorzy dializowani ok. 20 000), czyli razem 150 000, z tego 13% hiperkaliemię czyli 19 500 pacjentów. Hiperkaliemia rośnie wraz ze stadiem PCHN: 3 – 7,2%, 3a – 5,7%, 3b – 8,6%, 4 – 9,3%, 5 – 17,3%	Szacunkowo 4,7mln ludzi choruje na PChN w Polsce. Problem stanowi słaba rozpoznawalność (na poziomie poniżej 10%, im niższe stadium tym gorsza rozpoznawalność). Występowanie hiperkaliemii różni się w zależności od stadium PChN - narasta od około 8,3% w 3b do 15% w stadium 5 (niedializowania); średnio wynosi około 13%
Liczba nowych zachorowań przewlekłą chorobą nerek w ciągu roku w Polsce	Wg danych NFZ 9 000 nowych chorych rocznie ³	?
Dorośli pacjenci z rozpoznąną hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 stosujący RAASi	90% chorych z PChN stosuje RAASi, czyli 17 550	Założeniem jest stosowanie tych leków u wszystkich spełniających kryteria PChN, szczególnie w obecności albuminurii/białkomoczu. Rzeczywiste stosowanie nie jest znane, w mojej opinii to ponad 80% Szacunkowo 15-20 tys.

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

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.11.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2019-2024.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

³ dane ze strony NFZ

- International Society of Nephrology (ISN), Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>)
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)
- wyszukiwarka <https://www.google.pl/> i <https://scholar.google.com/>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
KkNef / KkMR/ PTN, 2024 (Polska)	<p><u>Wytyczne konsultantów krajowych dotyczące PChN w opiece koordynowanej w POZ – 19/07/2024:</u></p> <p>a. należy zwracać uwagę na możliwość błędu oznaczenia potasu w surowicy (hemoliza)</p> <p>b. u pacjentów z wywiadem hiperkalemii z PChN w stadium G3-G5 zaleca się ograniczenie podaży żywności bogatej w potas o wysokiej biodostępności np. żywność przetworzona – należy skierować pacjenta na konsultację dietetyczną</p> <p>c. należy zwracać uwagę na leki mogące zwiększać poziom potasu w surowicy: RAASi, MRA, beta-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol), digoksyna, heparyny, diuretyki oszczędzające potas, NLPZ. Przed odstawieniem lub redukcją dawki RAASi należy podjąć inne działania mające na celu obniżenie stężenia potasu w surowicy</p> <p>d. u pacjentów z wywiadem hiper- i hipokalemii, w przypadku wątpliwości co do dalszego postępowania, należy skierować pacjenta na konsultację specjalisty nefrologa</p> <p>e. stężenie potasu w surowicy powyżej 6 mmol/l wymaga szczegółowej oceny stanu pacjenta z uwzględnieniem wyników innych badań laboratoryjnych i wykonania EKG. W części przypadków może stanowić wskazanie do hospitalizacji. W przypadku wyniku nieadekwatnego do stanu pacjenta –należy powtórzyć oznaczenie po 24 godzinach.</p>
PTN 2019 (Polska)	<p><u>Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</u></p> <p>Zalecenia dotyczące spożycia potasu i sodu</p> <p>Wraz ze zmniejszaniem ilości czynnego miąższu nerek rośnie ryzyko rozwoju hipo- lub hiperkalemii. (...) Kontrola spożycia potasu jest ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki potasowej. Wystąpieniu hiperkalemii mogą sprzyjać również inne czynniki poza spożyciem potasu, takie jak: postępujące zmniejszanie się ilości czynnego miąższu nerek, skąpomocz, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, angiotensin converting enzyme), zaparcia, kwasica metaboliczna i nasilony katabolizm. Hipokaliemia może się rozwinąć u pacjentów przyjmujących niektóre leki (diuretyki tiazydowe, tiazydopodobne lub pętłowe, glikokortykosteroidy), przy nasilonych biegunkach oraz w przypadku niedostatecznego spożycia potasu z dietą. W PChN-Z obserwuje się wzrost ilości potasu w kale, który staje się ważnym źródłem usuwania tego pierwiastka z organizmu. Dlatego też należy zapobiegać występowaniu zaparć, co może wspomagać kontrolowanie stężenia potasu w surowicy. W przypadku pacjentów z hiperkalemia zaleca się, aby dietetyk rozważył wspólnie z lekarzem jej przyczyny pozażywnościowe, a jeśli takie występują, to w miarę możliwości powinno się je eliminować w pierwszej kolejności.</p> <p>Przed wprowadzeniem dodatkowych ograniczeń podaży potasu należy się upewnić, czy wartość odżywcza diety będzie adekwatna do zapotrzebowania chorego. Konsekwencją wprowadzania drastycznych ograniczeń dotyczących spożycia potasu jest pogłębianie niedoborów witamin i pierwiastków śladowych.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do farmakologicznych metod postępowania przy hiperkalemii.</p>
KDIGO 2024 (Świat)	<p>Wytyczne KDIGO w zakresie działań podejmowanych w ramach leczenia hiperkalemii w przewlekłej chorobie nerek:</p> <p><u>1. linia: Czynniki, które można skorygować:</u></p> <p>Dokonanie przeglądu stosowanych leków, które są inhibitorami RAASi (np. NLPZ, trimetoprim)</p> <p>Ocena spożycia potasu w diecie (konsultacja dietetyczna) i rozważenie odpowiedniej modyfikacji spożycia potasu</p> <p><u>2. linia: Leki:</u></p> <p>Odpowiednie dawkowanie leków moczopędnych</p> <p>Optymalizacja poziomu wodorowęglanów we krwi</p> <p>Zarejestrowane środki wiążące potas</p> <p><u>3. linia: Ostateczność:</u></p> <p>Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania RAASi/MRA</p> <p>(Zakończenie leczenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przeanalizować i wznowić stosowanie RAASi lub MRA w późniejszym czasie, jeśli stan pacjenta na to pozwala).</p>

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
UKKA 2023 (UK)	<p><u>Wytyczne Praktyki Klinicznej: Leczenie Ostrych Hiperkaliemii u Dorosłych:</u></p> <p>Leczenie ambulatoryjne:</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN), niewydolnością serca i/lub cukrzycą, którzy są w grupie ryzyka hiperkaliemii, poddawali się regularnemu monitorowaniu krwi, częstotliwość (2-4 razy w roku) w zależności od funkcji nerek i stopnia białkomoczu. (1B)</p> <p>Zaleca się powtórzenie badania stężenia K⁺ w surowicy w ciągu 3 dni lub jak najszybciej, jeśli wykryto epizod łagodnej hiperkaliemii (K⁺ 5,5 – 5,9 mmol/l). (1C)</p> <p>Zaleca się powtórzenie badania stężenia K⁺ w surowicy w ciągu 1 dnia po epizodzie umiarkowanej hiperkaliemii (K⁺ 6,0 – 6,4 mmol/l). (1C)</p> <p>Zaleca się natychmiastową hospitalizację pacjentów z ciężką hiperkaliemią (K⁺ ≥ 6,5 mmol/l) w celu oceny i leczenia. (1B)</p> <p>Zaleca się ocenę poziomu mocznika i elektrolitów przed rozpoczęciem terapii ACE-I lub ARB oraz ostrożne stosowanie tych leków, jeśli poziom K⁺ w surowicy wynosi > 5,0 mmol/l. (1A)</p> <p>Sugeruje się unikanie rozpoczęcia terapii MRA u pacjentów z poziomem K⁺ > 5,0 mmol/l lub eGFR < 30 ml/min. (1B)</p> <p>Zaleca się ocenę poziomu mocznika i elektrolitów 1-2 tygodnie po rozpoczęciu terapii ACE-I lub ARB oraz po każdej zmianie dawki. (1A)</p> <p>Zaleca się ocenę poziomu mocznika i elektrolitów 1 tydzień po rozpoczęciu terapii MRA lub po zwiększeniu dawki, a następnie co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące, co 3 miesiące przez pierwszy rok, a potem co 4 miesiące. (1A)</p> <p>Sugeruje się zwiększoną częstotliwość monitorowania u pacjentów z poziomem K⁺ między 5,5 a 5,9 mmol/l oraz rozważenie zmniejszenia dawki leków RAASi (ACE-I, ARB, MRA). (1B)</p> <p>Zaleca się wstrzymanie leczenia lekami RAASi podczas ostrej choroby współistniejącej (np, sepsa, hipowolemia i/lub AKI) przy każdym stopniu hiperkaliemii. (1D)</p> <p>Zaleca się zakończenie leczenia lekami RAASi u pacjentów z poziomem K⁺ ≥ 6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia za pomocą patiromeru lub sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) (1B)</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia mającego na celu obniżenie poziomu potasu u pacjentów z poziomem K⁺ ≥ 5,5 mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się pilną ocenę szpitalną wszystkich pacjentów z ciężką hiperkaliemią (K⁺ ≥ 6,5 mmol/l). (1A)</p> <p>Sugeruje się ocenę szpitalną u pacjentów, którzy są w stanie ciężkim i mają łagodną (K⁺ 5,5 – 5,9 mmol/l) lub umiarkowaną hiperkaliemię (K⁺ 6,0 - 6,4 mmol/l), szczególnie w przypadku ostrego uszkodzenia nerek. (1B)</p> <p>Zaleca się wdrożenie strategii dietetycznych mających na celu modyfikację spożycia potasu u pacjentów z PChN i utrzymującą się hiperkaliemią z poziomem K⁺ > 5,5 mmol/l, po wykluczeniu niedietetycznych przyczyn hiperkaliemii (zaparcia, kwasica, niekontrolowana cukrzyca). (1B)</p> <p>Zaleca się, aby zarejestrowany dietetyk specjalizujący się w dietach nerkowych przeprowadził fachową ocenę i udzielił porad dotyczących strategii żywieniowych w celu modyfikacji spożycia potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i utrzymującą się hiperkaliemią, przy poziomie K⁺ > 5,5 mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z PChN i poziomem wodorowęglanu < 22 mmol/l, z hiperkaliemią lub bez niej. (1B)</p> <p>Sugeruje się, że diuretyki pętłowe mogą być użytecznym uzupełnieniem leczenia przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów z oligurią i są odpowiednio nawodnieni. (2C)</p> <p>Zaleca się, aby sól wapniowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej mogła być stosowana jako opcja krótkoterminowa w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów, którzy nie są hospitalizowani i nie spełniają kryteriów do stosowania patiromeru lub SZC (2C)</p> <p>Zaleca się, aby patiromer był opcją leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym poziomem K⁺ ≥ 6,0 mmol/l u dorosłych pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (niedializowanych) lub z niewydolnością serca, którzy otrzymują suboptymalną dawkę lub nie otrzymują terapii RAASi z powodu hiperkaliemii. (1A)</p> <p>Zaleca się zaprzestanie leczenia patiromerem, jeśli terapia RAASi zostanie zakończona. (1A)</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia patiromerem tylko w opiece specjalistycznej. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby SZC był opcją leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym poziomem K⁺ ≥ 6,0 mmol/l u dorosłych pacjentów z PChNw stadium 3b-5 (niedializowanych) lub z niewydolnością serca, którzy otrzymują suboptymalną dawkę terapii RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się zaprzestanie leczenia SZC, jeśli terapia RAASi zostanie zakończona. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby SZC był rozpoczęty przez specjalistę, a następnie kontynuowany w opiece podstawowej. (1A)</p> <p>Leczenie szpitalne:</p> <p>KROK 1 – Ochrona serca</p> <p>Zaleca się, aby pacjentom z hiperkaliemią i zmianami w EKG podano odpowiednią dawkę (6,8 mmol) wapnia dożylnie, w postaci 30 ml 10% glukonianu wapnia przez 10 minut LUB 10 ml 10% chlorku wapnia przez 5 minut, w zależności od sytuacji klinicznej, (1C)</p> <p>Zaleca się, aby w przypadku resuscytacji używać chlorku wapnia dożylnie, a w przypadku innych pacjentów z objawami EKG hiperkaliemii – glukonianu wapnia dożylnie. (1C)</p> <p>KROK 2 – Przemieszczenie K⁺ do komórek</p> <p>Zaleca się stosowanie infuzji insuliny-glukozy dożylnie w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (K⁺ ≥ 6,5 mmol/l). (1B)</p>

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	<p>Sugeruje się stosowanie infuzji insuliny-glukozy dożylnie w leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (K^+ 6,0 – 6,4 mmol/l). (2C)</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie infuzji 10% glukozy w dawce 50 ml/h przez 5 godzin (25g) po leczeniu insuliną-glukozą u pacjentów z glikemią przed leczeniem $< 7,0$ mmol/l, aby zapobiec hipoglikemii. (2B)</p> <p>Zaleca się stosowanie nebulizowanego salbutamolu 10-20 mg jako terapii wspomagającej w ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l). (1B)</p> <p>Sugeruje się, aby nebulizowany salbutamol 10-20 mg był stosowany jako terapia wspomagająca w umiarkowanej hiperkaliemii (K^+ 6,0 – 6,4 mmol/l). (2C)</p> <p>Sugeruje się, aby infuzja wodorowęglanu sodu dożylnie nie była rutynowo stosowana w leczeniu ostrej hiperkaliemii. (2C)</p> <p>KROK 3 – Usuwanie K^+ z organizmu; leki wiążące potas</p> <p>Zaleca się, aby w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l) stosować SZC. (1B)</p> <p>Sugerujemy, aby SZC rozważyć w leczeniu ostrej umiarkowanej hiperkaliemii (K^+ 6,0 – 6,4 mmol/l). (1B)</p> <p>Sugerujemy, aby patiromer był rozważany w nagłym leczeniu ostrej hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,0$ mmol/l). (1C)</p> <p>Zaleca się, aby sól wapniowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej nie była już rutynowo stosowana w leczeniu ostrej hiperkaliemii. (2B)</p> <p>KROK 4 – Monitorowanie krwi; poziom K^+</p> <p>Zaleca się, aby poziom K^+ był ściśle monitorowany u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią w celu oceny skuteczności leczenia i monitorowania ewentualnego nawrotu hiperkaliemii po początkowej odpowiedzi na leczenie. (1B)</p> <p>Sugerujemy, aby poziom K^+ był oceniany co najmniej 1, 2, 4, 6 i 24 godziny po zidentyfikowaniu i leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej hiperkaliemii. (2C)</p> <p>Zaleca się, aby poziom glukozy we krwi był monitorowany w regularnych odstępach czasowych (0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 i 360 minut) po podaniu infuzji insuliny-glukozy u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. (1C)</p>
NICE 2021 (UK)	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w PChN - rekomendacja dotycząca leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów z PChN w stadium G3b-G5</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Nie oferować połączenia antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) dorosłym z przewlekłą chorobą nerek (PChN). [2014] Mierzyć poziom potasu w surowicy i szacować GFR przed rozpoczęciem terapii antagonistami układu renina-angiotensyna-aldosteron u osób z PChN. Powtórzyć te pomiary w ciągu 1-2 tygodni po rozpoczęciu leczenia i po każdej zmianie dawki. [2008] Nie oferować rutynowo antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron dorosłym z PChN, jeśli ich początkowy poziom potasu w surowicy przekracza 5,0 mmol/litr. [2008, zmienione 2014] Jeśli dorosły pacjent nie może stosować antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron z powodu hiperkaliemii: <ul style="list-style-type: none"> ocenić i leczyć inne czynniki sprzyjające hiperkaliemii, ponownie sprawdzić poziom potasu w surowicy. [2008] W przypadku osób przyjmujących antagonisty układu renina-angiotensyna-aldosteron, którym przepisano leki mogące wywołać hiperkaliemię, może być konieczne częstsze monitorowanie poziomu potasu w surowicy [2008] Przerwać stosowanie antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron u dorosłych, jeśli poziom potasu w surowicy wzrośnie do 6,0 mmol/l lub więcej i inne leki znane z wywoływania hiperkaliemii zostały odstawione. [2008] <p>Zalecenia dotyczące stosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych:</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie patiromeru jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów jedynie w przypadku: nagłych przypadków zagrożenia życia w wyniku wystąpienia ostrej hiperkaliemii lub w przypadku pacjentów z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b–5 lub niewydolnością serca, przy spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> potwierdzone stężenie potasu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mmol/l, brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor; RAASi), brak dializoterapii. <p>Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiromeru w przypadku przerwania stosowania leków z grupy RAASi.</p> <p>Zalecenia dotyczące stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych:</p> <p>Sodu cyrkonu cyklokrzemian zalecany jako opcja leczenia hiperkaliemii u dorosłych, tylko jeśli stosuje się go:</p> <ol style="list-style-type: none"> w opiece nagłej w przypadku ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii, obok standardowego leczenia lub u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 lub niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> mają potwierdzony poziom potasu w surowicy wynoszący co najmniej 6,0 mmol/litr i z powodu hiperkaliemii nie stosują zoptymalizowanej dawki inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz nie są na dializach. [zmienione w 2022 r.]

Organizacja, rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
	3. Należy przerwać stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu, w momencie zaprzestania terapii inhibitorami RAAS. [zmienione w 2022 r.]

Skróty: KDIGO – *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, ERA/EDTA – *European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association*; ASN – *American Society of Nephrology*, UKKA – *UK Kidney Association*, PChN – *przewlekła choroba nerek*, ARB – *antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker)*, ACE/ACEi – *inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor)*, GFR – *współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)*, eGFR – *szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)*, RAASi – *inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor)*, NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*, SZC - *Sodu cyrkonu cyklokrzemian*

Odnaleziono 5 dokumentów: polskie wytyczne: KkNef/KkMR/PTN 2024 (Wytyczne Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego), PTN 2019, międzynarodowe KDIGO 2024, brytyjskie UKKA 2023 oraz NICE 2021.

We wszystkich wytycznych zaleca się ograniczenie spożycia potasu w diecie. W dokumentach opracowanych przez KkNef / KkMR/ PTN, KDIGO, UKKA i NICE zaleca się monitorowanie poziomu potasu we krwi.

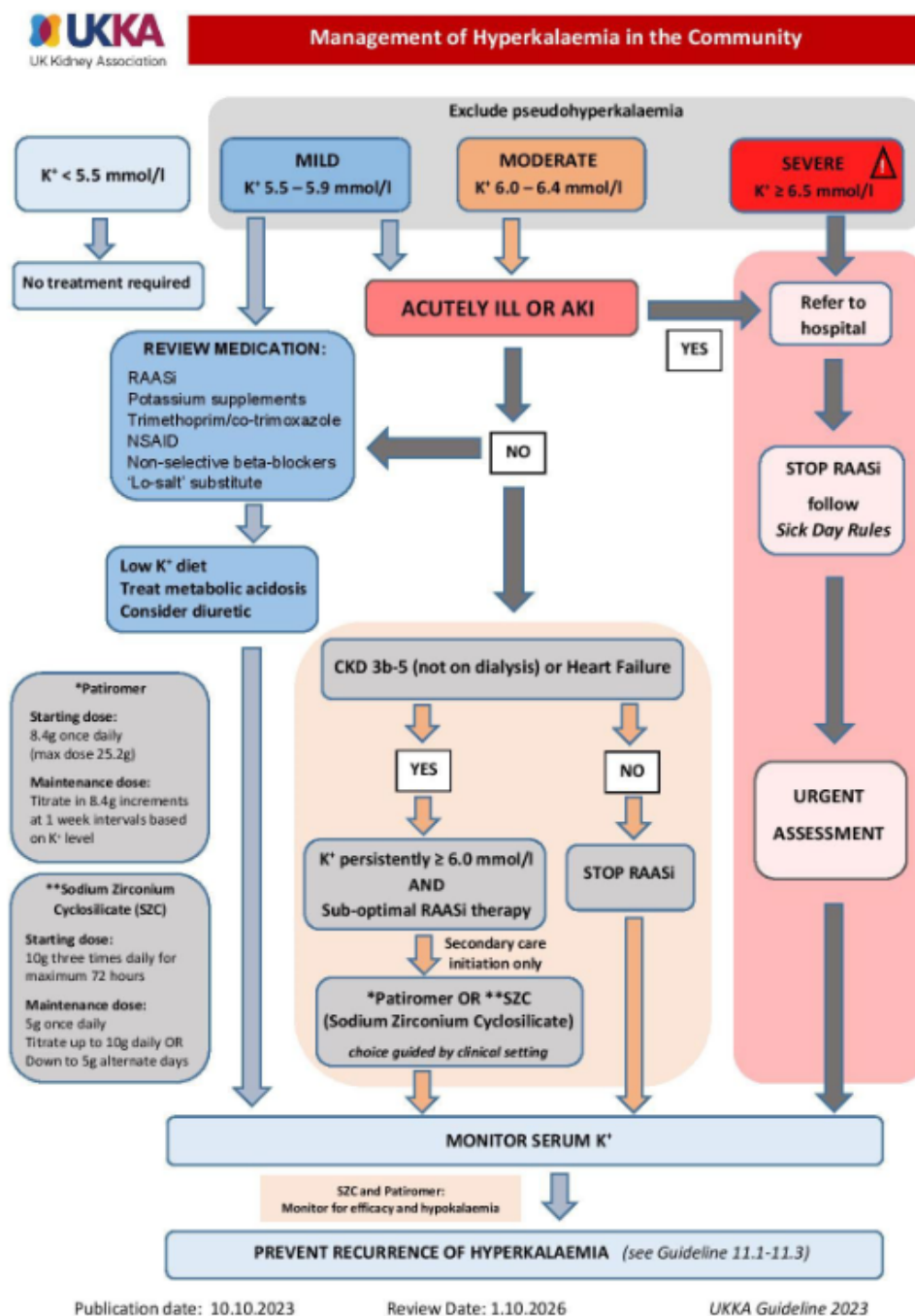
Jeśli terapia RAASi jest wskazana u pacjentów z PChN, najpierw należy leczyć przewlekłą hiperkaliemię. Dopiero po jej ustabilizowaniu należy podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu stosowania RAASi.

UKKA i KDIGO rekomendują rozpoczęcie leczenia hiperkalemii przy poziomie potasu $\geq 5,5$ mmol/l, szczególnie gdy pacjenci nie mogą stosować optymalnej dawki RAASi.

Brytyjskie UKKA zaleca, aby sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany był w nagłym leczeniu ciężkiej hiperkalemii ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l) oraz w leczeniu ostrej umiarkowanej hiperkalemii ($K^+ 6,0 - 6,4$ mmol/l), natomiast patiromer był rozważany w nagłym leczeniu ostrej hiperkalemii ($K^+ \geq 6,0$ mmol/l). Zarówno SZC i patiromer mogą być opcją w leczeniu przewlekłej hiperkalemii u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 (nie na dializach) lub niewydolnością serca, którzy mają potwierdzony poziom $K^+ \geq 6,0$ mmol/l w surowicy, otrzymując suboptymalną dawkę lub nie stosując terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi) z powodu hiperkalemii. Umieszczenie obu terapii w ścieżce terapeutycznej przedstawia Rysunek 1.

Wg NICE SZC i patiromer⁴ zalecane są jako opcja leczenia hiperkalemii u dorosłych tylko w następujących przypadkach: w opiece ratunkowej w przypadku ostrej, zagrażającej życiu hiperkalemii, obok standardowego leczenia, lub u osób z utrzymującą się hiperkaliemią oraz przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: mają potwierdzony poziom potasu w surowicy wynoszący co najmniej 6,0 mmol/litr, nie przyjmują optymalnej dawki RAASi z powodu hiperkalemii oraz nie są dializowani.

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta623/chapter/1-Recommendations>



Rysunek 1. Postępowanie z hiperkaliemią u pacjentów ambulatoryjnych (UKKA, 2023).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi: od Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii oraz od Prof. dr hab. n. med. Magdaleny Krajewskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<p><i>Dieta z ograniczeniem potasu;</i> <i>rezygnacja z terapii lekami mającymi wpływ na wydalanie potasu przez nerki, na przykład niesteroidowe leki przeciwzapalne;</i> <i>wyrównanie kwasicy metabolicznej za pomocą doustnych preparatów;</i> <i>zapobieganie zaparciom;</i> <i>stosowanie równocześnie diuretyków pętlowych;</i> <i>wymiennik kationowy wiążący potas w przewodzie pokarmowym - sulfonian polistyrenu (sól sodowa Resonium A, sól wapniowa Calcium Resonium);</i> <i>Veltassa (Patiromer calcium)</i></p>	<p><i>Dieta (100%);</i> <i>ograniczanie RAASi (bd);</i> <i>diuretyki oszczędzające potas (bd);</i> <i>wodorowęglan sodu (bd);</i> <i>polistyrenosulfonian sodu i wapnia (bd);</i> <i>lek Veltassa jest lekiem o tym samym mechanizmie działania - wiąże jony potasu w jelicie - uniemożliwia wchłanianie pochodzącego z pokarmów potasu i dlatego zapobiega hiperkaliemii. Różni się od Lokelmy wymiennikiem jonowym - sód zamiast wapnia. Czy jest to terapia alternatywna? Można tak powiedzieć, ale prawdę powiedziawszy jest niemal taka sama.</i></p>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<p><i>Możliwość kontynuowanie terapii lekami z grupy inhibitorów RAA, które spowalniają postęp ubytku filtracji kłębuszkowej, redukują białkomocz, działają hipotensyjnie, kardioprotekcyjnie. Zmniejszają ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (leczenie nerkozastępcze), zmniejszają śmiertelność w PChN</i></p> <p><i>Hiperpotasemia jest stanem zagrożenia życia i jej rozwój podczas leczenia iRAA jest wskazaniem do odstawienia tych leków.</i></p> <p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: Nieodczuwanie przez chorego objawów klinicznych hiperpotasemii, hamowanie objawów klinicznych przewlekłej choroby nerek dzięki nefroprotekcji iRAA.</i></p>	<p><i>Hiperkaliemia to częste, potencjalnie stwarzające stan zagrożenia życia zaburzenie. Wiąże się z takimi powszechnie występującymi schorzeniami jak PChN, niewydolność serca i cukrzyca – wszystkie wymagające stosowania nefro- i kardioprotekcji w postaci blokowania układu RAA. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz sartanów podnosi stężenie potasu w surowicy krwi i często prowadzi do zmniejszania dawek/odstawiania leków. Możliwość kontynuowania tego leczenia stanowi istotny punkt końcowy. Istotne klinicznie punkty końcowe to także częstość hiperkaliemii, hospitalizacje związane z hiperkaliemią, śmierć z powodu hiperkaliemii.</i></p> <p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Długoterminowe korzyści ze stosowania blokowania układu RAA to zmniejszenie śmiertelności/chorobowości z powodów sercowo-naczyniowych i zwolnienie progresji ubytku filtracji ze wszystkimi tego konsekwencjami klinicznymi.</i> <i>• Unikanie stwarzających potencjalne zagrożenie życia skutków ostrej (działania proarytmogenne, zaburzenia świadomości) i przewlekłej (skutki zwiększonego wydzielania aldosteronu – uszkodzenie śródbłonnków naczyń, włóknienie nerek, przebudowa naczyń i serca, polineuropatia) hiperkaliemii</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p><i>Resonium jest dostępne tylko w lecznictwie zamkniętym.</i></p> <p><i>Patiromer zaczyna działać po 4-7 godzinach, nie jest wskazany w ostrej hiperpotasemii, stosowany jest w przewlekłej hiperpotasemii.</i></p>	<p><i>Ograniczenia diety eliminacyjnej (często nieprzestrzeganej) - niska zawartość świeżych owoców/warzyw, bardzo niska zawartość błonnika w diecie - zwiększone ryzyko chorób układu SN</i></p> <p><i>Odstawianie/ograniczanie RAASi - zwiększone ryzyko chorobowości i śmiertelności</i></p> <p><i>Diuretyki - skuteczność zależna od resztkowej czynności nerek, niska przy niskim eGFR i zależna od typu diuretyku; wyższe dawki ograniczają stopniowe podwyższanie dawek ACEi/ARB i są związane z gorszymi wynikami. Mogą prowadzić do ostrego uszkodzenia nerek i zaburzeń elektrolitowych.</i></p> <p><i>Wodorowęglan sodu - zalecany, gdy przyczyną hiperkaliemii jest kwasica metaboliczna, nie może być podawany w hiperwolemii</i></p> <p><i>Tradycyjne substancje wiążące potas (CPS i SPS) – źle tolerowane wiążą się z ryzykiem hipokaliemii</i></p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p><i>Edukacja pacjentów dotycząca czynników ryzyka hiperkaliemii</i></p> <p><i>Refundacja obu preparatów Lokelma i Patiromer</i></p> <p><i>Patiromer jest stosowany w przewlekłej hiperkaliemii, natomiast jego działanie jest powolne, rozpoczyna się po 4-7 godzinach. Natomiast wymienia jon potasowy na wapniowy, co u chorych z CKD jest korzystne.</i></p>	<p><i>Dostępność skutecznych leków obniżających stężenie potasu w formie doustnej, poprawa rozpoznawalności PChN, edukacja</i></p>

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Krajewska Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
	<i>Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy działa już po 1 godzinie, szybciej obniża stężenie potasu w surowicy, jest wskazany w leczeniu ostrej hiperkaliemii. Wprowadzenie refundacji Lokelmy pozwoliłoby stosować lek w ostrej hiperpotasemii. Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy wymienia jon potasowy na jon sodowy i wodorowy, u chorych z CKD może dojść do nadmiernego wchłaniania sodu i rozwoju obrzęków.</i>	
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Lokelma w omawianym wskazaniu	<i>Stosowanie we wczesnych stadiach PChN (1-2) u chorych z niewydolnością serca. Według danych literaturowych Patiromer i Lokelma są powszechnie stosowane u pacjentów z niewydolnością serca.</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć w przypadku ograniczenia refundacji do grupy jak w założonym wskazaniu</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Grupa, która najbardziej skorzysta to pacjenci z PChN stadium 3b-5 (częstość hiperpotasemii narasta wraz ze spadkiem GFR) i współistniejącą niewydolnością serca lub cukrzycą.</i>	<i>Największe korzyści odniesie grupa pacjentów spełniające kryteria refundacyjne jak w założonym wskazaniu</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy dializowani- powinni przestrzegać diety, można dostosować stężenie potasu w płynie dializacyjnym do potrzeb pacjenta</i>	<i>Nie</i>
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Długość stosowania- przewlekle razem z iRAA? Ryzyko hipokaliemii. Monitorowanie poziomu potasu, gdy jest to klinicznie wskazane (ChPL).</i>	<i>Nie dostrzegam potencjalnych problemów</i>

Tabela 9. Stanowiska eksperckie – odpowiedzi na dodatkowe pytania

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
Szacunkowo u jakiego odsetka pacjentów z tym wskazaniem będzie występowała ostra hiperkaliemia (hiperpotasemia), a u jakiego odsetka przewlekła hiperkaliemia (hiperpotasemia)?	<i>Przy przewlekłej chorobie nerek i leczeniu ACI/ARB myślę, że nie więcej niż 10%.</i>
Czy zasadne byłoby zawężenie wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Lokelma tylko do pacjentów z <u>ostrą</u> hiperkaliemią (w przebiegu PChN w stopniu 3b-5 u chorych stosujących RAASi)?	<i>Absolutnie nie jest zasadne, oba leki są do przewlekłej terapii hiperpotasemii; U pacjenta, który ma wysoki potas np. > 6 mmol/l bezpieczniej podać Lokelmę, ale Lokelam też jest do przewlekłej terapii hiperpotasemii, a nie do tylko ostrej hiperpotasemii.</i>
Jak długo należy stosować produkt leczniczy Lokelma?	<i>Stosujemy przewlekle, miałam na myśli chorych z wysokim potasem, włączamy Lokelmę ale potem już stosujemy ją cały czas przewlekle, nie zamieniamy na inny preparat np. patiromer</i>
W przypadku przewlekłej hiperkaliemii od czego powinien zależeć wybór, czy u pacjenta zostanie zastosowany produkt leczniczy Veltassa czy produkt leczniczy Lokelma? Czy po rozpoczęciu stosowania jednego produktu, należy przy nim pozostać, czy raczej po pewnym czasie zmienić na drugi produkt?	<i>Myślę, że wybór zależy od lekarza prowadzącego, ścisłych wytycznych nie ma, który preparat należy wybrać. Należy zostać przy jednym produkcie, chyba że wystąpią objawy niepożądane.</i>
Czy ograniczenie wskazanie refundacyjnego do PChN w stopniu 3b-5 może wynikać jedynie z częstszego występowania hiperkaliemii w tych grupach pacjentów niż w grupach G1-G3a? Czy także z większej skuteczności w tych grupach?	<i>Wydaje się, że wynika z większej częstości hiperpotasemii wraz ze spadkiem GFR. W badaniach klinicznych z preparatem Lokelma byli także pacjenci z GFR>60 ml/min, ale mniejszość.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r.w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 79 z 2024 r.), obecnie w leczeniu hiperkalemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek finansowany ze środków publicznych w Polsce jest produkt leczniczy:

- Veltassa (Patiomer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 g.

Produkt leczniczy Veltassa jest refundowany z odpłatnością ryczałtową w ramach grupy: 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkalemii i hiperfosfatemii – patiomer. Zakres wskazań refundacyjnych: Leczenie hiperkalemii 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).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Veltassa (Patiomer calcium), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 8,4 g	30 sasz.	076401668114 59	870,48	922,71	958,91	958,91	ryczałt	3,20

Z danych pozyskanych z bazy CeZ wynika, iż kwota refundacji leku Veltassa w okresie od 1 kwietnia 2024 r. do 30 listopada 2024 r. (dla grup uprawnionych do ryczałtowej refundacji) wynosiła [REDACTED] (patrz Tabela 5, rozdz. 3.3).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Patiromer wapnia (Veltassa)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii zalecają stosowanie: postępowania dietetycznego ograniczającego potas, diuretyków pętlowych, żywic kationowymiennych: polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia, patiromeru, sodu cyrkonu cyklokrzemianu.</p> <p>Postępowanie dietetyczne ograniczające potas stanowi podstawę leczenia hiperkaliemii wraz z usunięciem przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi (jeśli jest to możliwe), np. odstawieniem leków blokujących układ RAAS. Należy jednak zaznaczyć, że wszyscy pacjenci z hiperkaliemią powinni stosować się do zaleceń dietetycznych mających na celu ograniczenie podaży potasu, nawet w przypadku wprowadzenia terapii usuwających potas z organizmu. W związku z tym stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu nie zastąpi postępowania dietetycznego w praktyce klinicznej.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi (KDIGO 2021, UKKA 2023) diuretyki pętłowe (np. furosemid) mogą stanowić uzupełnienie leczenia przewlekłej hiperkaliemii, w szczególnych przypadkach, tj. u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów, a więc nie stanowią osobnej terapii stosowanej u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ furosemid jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu obrzęków związanych z chorobami nerek. W związku z powyższym diuretyki (leki moczopędne) nie stanowią komparatora dla analizowanej interwencji w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Należy również zaznaczyć, że nie ma randomizowanych danych potwierdzających przewlekłe stosowanie terapii wiążących potas starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia, w leczeniu hiperkaliemii, ani nie wykazano, że mają one działanie aktywujące inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Związki te mają słabą tolerancję oraz nieprzewidywalny początek działania i wielkość obniżenia stężenia potasu. Ponadto SPS może powodować przeciążenie płynowe, ponieważ wymienia potas na sól. Jego stosowanie powiązane także z martwicą okrężnicy, co podkreślono w ostrzeżeniu wydanym przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. W związku z brakiem wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leków wiążących potas starej generacji w porównaniu z dowodami naukowymi dla nowych środków wiążących potas (patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian) klinicyści powinni teraz zalecać stosowanie nowych środków wiążących potas w leczeniu hiperkaliemii (Rossignol 2023).</p> <p>Żywice kationowymiennie (polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia) nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ). Zgodnie z danymi sprzedażowymi, w Polsce preparaty zawierające polistyrenosulfonian sodu i wapnia są rzadko stosowane, a więc nie stanowią praktyki klinicznej leczenia hiperkaliemii w Polsce. W związku z powyższym, terapie starej generacji, tj. polistyrenosulfonian sodu i wapnia nie stanowią komparatorów dla analizowanej interwencji.</p> <p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) obecnie 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.</p>	Wybór zasadny

Eksperci jako technologie medyczne obecnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wymienili: dietę z ograniczeniem potasu, rezygnację z terapii lekami mającymi wpływ na wydalanie potasu przez nerki, w tym ograniczanie RAASi, wyrównanie kwasicy metabolicznej (wodorowęglan sodu), diuretyki pętłowe, polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia (CPS) oraz patiromer wapnia (Veltassa).

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie spośród wymienionych wyżej metod postępowania jedynie produkt leczniczy Veltassa (patiromer wapnia) jest refundowanych w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów w PChN i dostępny dla pacjentów w aptekach. Ponadto eksperci wskazali na następujące problemy związane ze stosowaniem pozostałych opcji terapeutycznych: częste nieprzestrzeganie diety i zwiększone ryzyko chorób układu nerwowego związane z niską zawartość świeżych owoców i warzyw i bardzo niską zawartością błonnika w diecie eliminacyjnej; zwiększone ryzyko chorobowości i śmiertelności w przypadku odstawiania/ograniczania RAASi; zależność skuteczności diuretyków od resztkowej czynności nerek i możliwość ostrego uszkodzenia nerek i zaburzeń elektrolitowych; stosowanie wodorowęglanu sodu ograniczone do hiperkaliemii, której przyczyną jest kwasica metaboliczna; zła tolerancja żywic jonowymiennych (CPS i SPS) i ryzyko hipokaliemii.

W związku z powyższym jako komparator dla produktu leczniczego Lokelma należy uznać patiromer wapnia (produkt leczniczy Veltassa). Jak wskazał jeden z ekspertów terapię te są bardzo podobne. Veltassa jest lekiem o tym samym mechanizmie działania co Lokelma - wiąże jony potasu w jelicie uniemożliwiając wchłanianie potasu pochodzącego z pokarmów i dzięki temu zapobiegając hiperkaliemii. Różni się od Lokelmy wymiennikiem jonowym - sól zamiast wapnia. Również dostępne wytyczne kliniczne w algorytmie leczenia pozycjonują cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy i patiromer w tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej (rozdz. 3.4.1).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest 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, ang. renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors).

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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).	Badania przeprowadzone u chorych z normokaliemią; Badania przeprowadzone w populacji chorych z hiperkaliemią i innymi chorobami współistniejącymi bez współistniejącej choroby nerek Badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska Liczebność populacji <300 chorych w badaniach efektywności praktycznej.	Brak uzasadnienia dla predefiniowanego kryterium dotyczącego liczebności populacji w badaniach efektywności praktycznej
Interwencja	Sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma) w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Faza wstępna (korekta hiperkaliemii): SZC 10 g trzy razy dziennie przez 24 do 72 godzin. Faza podtrzymująca: SZC 5 g do 10 g raz dziennie.	Badania porównujące różne dawki sodu cyrkonu cyklokrzemianu lub badania, w których sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany był w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL,	
Komparatory	Patiromer w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Veltassa ChPL).		
Punkty końcowe	Skuteczność: • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii; • odsetek pacjentów kontynuujących terapię RAASi. Bezpieczeństwo: • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane.	Badania bez adekwatnego celu badania, Badania, w których oceny skuteczności leczenia dokonywano przed upływem co najmniej 48 godzin	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence): prospektywne; retrospektywne; obserwacyjne; Badania/opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego	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	
Inne kryteria		Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań) Publikacje w językach innych niż język polski i język angielski	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination.

Wyszukiwanie przeprowadzono 22 maja 2024 roku, aktualizację wyszukiwania w ramach uzupełnienia analiz przeprowadzono 7 listopada 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, 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 wykorzystano również z: bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, 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).

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 25 listopada 2024 roku.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań pierwotnych, w tym:

- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) z placebo: HARMONIZE (ZS-004), ZS-003, DIALIZE.
- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie patiromeru z placebo: OPAL-HK, DIAMOND, PEARL-HD.

Opis badań znajduje się w rozdziale 5 i 6 AKL wnioskodawcy.

Do analizy efektywności praktycznej włączono badania:

- Agiro 2024 (OPTIME I to retrospektywne, obserwacyjne i opisowe badanie kohortowe),
- Rastogi 2024 (obserwacyjne badanie kohortowe),
- Pollack 2023 (RECOGNIZE I, retrospektywne, obserwacyjne i opisowe badanie kohortowe),
- Zhuo 2022 (badanie kohortowe).

Opis badań znajduje się w rozdziale 7 AKL Wnioskodawcy.

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów włączono badania dotyczące:

- sodu cyrkonu cyklokrzemian:
 - ZS-002: podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy II (Ask 2015)
 - ZS-005: prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III (Spinowitz 2019, Roger 2021),
 - PRIORITIZE-HF: międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej (Tardif 2023)
 - wyniki badań nieuwzględnione w części głównej dotyczące SZC (ZS-003, HARMONIZE CP, MP i OLE)
- patiomeru:
 - AMBER: międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (Agarwal 2018, Agarwal 2019, Rossignol 2020),
 - PEARL-HF: międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (Pitt 2011, Buysse 2012)

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

Opis opracowań wtórnych znajduje się w rozdziale 4.1, charakterystyka badań włączonych jako dodatkowe dowody w rozdz. 8 AKL wnioskodawcy. Ponadto w rozdz. 8 przedstawiono opis porównania pośredniego skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru,

W analizie weryfikacyjnej Agencji przedstawiono zestawienie wyników badań RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy (HARMONIZE, ZS-003, DIALIZE, OPAL-HK, DIAMOND, PEARL-HD), wyniki analizy efektywności praktycznej (Agiro 2024, Rastogi 2024, Pollack 2023, Zhuo 2022), wyniki najaktualniejszego opracowania wtórnego (Dong 2022), wyniki dodatkowych dowodów naukowych, które uwzględniają badania z długim okresem obserwacji (rok) i uwzględniające informację o odsetku osób kontynuujących terapię RAASi (HARMONIZE OLE).

Dodatkowo do analizy włączono przegląd systematyczny Shrestha 2021, który został pominięty przez wnioskodawcę ze względu na brak porównania SZC z patiomerem. Niemniej jednak, w opinii analityków Agencji, przegląd ten dostarcza cennych informacji na temat bezpieczeństwa SZC i patiomeru, dlatego jego uwzględnienie w analizie jest uzasadnione.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy,

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
HARMONIZE <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmę ZS Pharma.	Badanie 3 fazy: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe Interwencja: Sodu cyrkonu cyklokrzemianu	Kryteria włączenia: 1. Dorośli z poziomem potasu we krwi $\geq 5,1$ mmol/L mierzonej systemem i-STAT 2. Podanie pisemnej zgody na udział w badaniu. 3. Wiek powyżej 18. roku życia.	Pierwszorzędowe 1. Porównanie średnich poziomów potasu w surowicy między grupą placebo a każdą z grup leczonych w dniach 8-29 fazy randomizowanej.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 28 dni</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>4. Zdolność do wielokrotnych pobrań krwi lub skutecznej kanulacji żył.</p> <p>5. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody antykoncepcyjne, z czego co najmniej jedną metodą barierową oraz muszą mieć negatywny wynik testu ciąży w dniu badania</p> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pseudohiperkaliemia 2. Leczenie lactulozą, Xifaxanem lub innymi antybiotykami, które nie są wchłaniane przez organizm, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania 3. Leczenie żywicami (np. sewelamerem, sulfonianem polistyrenu sodu [SPS], octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanowca) w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem badania 4. Oczekiwana długość życia krótsza niż 3 miesiące 5. Ciężkie fizyczne lub psychiczne upośledzenie, które uniemożliwia wykonywanie zadań związanych z protokołem badania 6. Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę: 7. Pacjenci z kwasicą ketonową w przebiegu cukrzycy 8. Znana nadwrażliwość lub wcześniejsza reakcja anafilaktyczna na ZS lub jego składniki 9. Randomizacja w poprzednich badaniach ZS-002 lub ZS-003: 10. Leczenie lekiem lub urządzeniem, które nie zostało zatwierdzone przez organy regulacyjne w ciągu ostatnich 30 dni przed rozpoczęciem badania: <p>Liczba pacjentów</p> <p>Faza wstępna: N=258</p> <p>Faza randomizowana N=251</p> <p>Komparator N=85</p> <p>Interwencja 5 g N=45</p> <p>Interwencja 10 g N=51</p> <p>Interwencja 15 g N=56</p>	<p>Drugorzędowe</p> <p>Faza wstępna</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bezwzględna i procentowa zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do poziomu wyjściowego we wszystkich punktach czasowych po rozpoczęciu leczenia 2. Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię w ciągu 24 i 48 godzin. 3. Czas do normalizacji poziomu potasu. 4. Wykładnicza szybkość zmiany poziomu potasu w surowicy. <p>Faza randomizowana:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Proporcja pacjentów z normokaliemią 29 dnia badania. 2. Zmiana bezwzględna i procentowa poziomu potasu w surowicy względem poziomu początkowego w fazie otwartej i randomizowanej oraz proporcja pacjentów normokaliemicznych w określonych punktach czasowych. 3. Całkowita liczba dni, w których u pacjentów obserwowano prawidłowy poziom potasu pomiędzy 8. a 29. dniem fazy randomizowanej. 4. Czas do pierwszego nawrotu hiperkaliemii (poziom potasu $\geq 5,1$ mEq/L) oraz czas do pierwszego powrotu do poziomu potasu z fazy otwartej. 5. Średnie odchylenie standardowe poziomów potasu u pacjenta między 8. a 29. dniem fazy randomizowanej. 6. Średnia zmiana poziomów aldosteronu w surowicy oraz reniny w osoczu między poziomami wyjściowymi z fazy otwartej a dniem 29 (ośrodki w USA)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ZS-003 <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez firmę ZS Pharma.</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja: Sodu cyrkonu cyklokrzemianu</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji Faza wstępna: 0-48h Faza podtrzymująca: 3-14 dni</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli z poziomem potasu w surowicy od 5,5 mmol/L do 6,5 mmol/L 2. Zdolność do wielokrotnych pobrań krwi 3. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Pacjenci dializowani, 5. Pacjenci z kwasimą ketonową w przebiegu cukrzycy 6. Poziom potasu w surowicy powyżej 6,5 mmol na litr, 7. Arytmia serca wymagająca natychmiastowego leczenia, 8. Leczenie organicznymi żywicami polimerowymi lub lekami wiążącymi fosforany w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania. <p>Liczba pacjentów: Faza wstępna: N=754 Faza podtrzymująca N=543 Komparator N=158 Interwencja 1,25 g N=154 Interwencja 2,5 g N=141 Interwencja 5 g N=157 Interwencja 10 g N=143</p>	<p>Faza wstępna</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wykładnicza szybkość zmiany poziomu potasu w surowicy w ciągu 48 godzin <p>Faza podtrzymująca</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wykładnicza szybkość zmiany poziomu potasu w surowicy w ciągu 12-dniowego okresu leczenia
<p>DIALIZE <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca.</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe</p> <p>Interwencja: Sodu cyrkonu cyklokrzemianu</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji Faza wstępna: 0-48h Faza podtrzymująca: 3-14 dni</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku 18 lat lub starsi, z końcowym stadium choroby nerek (ESRD), leczeni hemodializą trzy razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją. 2. Poziom potasu przed dializą (sK+) >5,4 mmol/L po długim okresie międzydializowym w dniu -7, oraz poziom potasu przed dializą >5,0 mmol/L po co najmniej jednym krótkim okresie międzydializowym w dniach -5 i -3. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina <9 g/dL w okresie przesiewowym \ 2. Brak zgodności z zaleceniami dotyczącymi hemodializy (zarówno liczba, jak i czas trwania zabiegów) w ciągu 2 tygodni przed przesiewem (wymagana 100% zgodność). 3. Pacjenci leczeni polistyrenosulfonianem sodu, polistyrenosulfonianem wapnia lub patiromerem w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym lub u których przewiduje się włączenie tych leków w trakcie badania 4. Zawał serca, ostre zespoły wieńcowe, udar mózgu, drgawki lub zdarzenie zakrzepowozatorowe (np. zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna, z wyjątkiem zakrzepicy dostępu naczyniowego) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. 5. Diagnoza laboratoryjna hipokaliemii (sK+ <3,5 mmol/L), hipokalcemii (wapń <8,2 mg/dL; w Japonii hipokalcemia definiowana jako skorygowany albuminowo wapń <8,0 mg/dL), hipomagnezemia (magnez <1,7 mg/dL) lub 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu badania utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0–5,0 mmol/l podczas ≥3 z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego <p>Drugorzędowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Odsetek pacjentów wymagających pilnej interwencji ratunkowej w celu zmniejszenia poziomu potasu przy ciężkiej hiperkaliemii (K+ >6,0 mmol); 3. Różnica poziomu potasu przed i po dializie; 4. Gradient potasu podczas dializy zdefiniowany jako różnica stężenia potasu w surowicy i w dializacie; 5. Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ciężkiej kwasicy (bikarbonat w surowicy ≤ 16 mEq/L) w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Pseudohiperkaliemia spowodowana hemolizą próbki krwi (taka sytuacja nie była traktowana jako niepowodzenie przesiewowe; pobranie próbki lub cały proces przesiewowy mógł zostać przełożony na później, jeśli to konieczne). 7. Ciężka leukocytoza ($>20 \times 10^9/L$) lub trombocytoza ($\geq 450 \times 10^9/L$) podczas przesiewu. 8. Poliglobulia (hemoglobina >14 g/dL) podczas przesiewu. 9. Rozpoznanie rabdomiolizy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. 10. Pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanianymi antybiotykami w leczeniu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed pierwszą dawką badanego leku. 11. Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować oralnej mieszanki leku SZC. 12. Planowana data przeszczepienia nerki od żywego dawcy. 13. Pacjenci z oczekiwanym czasem życia krótszym niż 6 miesięcy. 14. Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią. 15. Kobiety w wieku rozrodczym, chyba że stosują środki antykoncepcyjne lub wstrzemięźliwość płciową. 16. Znana nadwrażliwość lub wcześniejsza reakcja anafilaktyczna na SZC lub jego składniki. 17. Udział w innym badaniu klinicznym z produktem badanym w ciągu 1 miesiąca przed przesiewem. 18. Jakiegokolwiek schorzenie medyczne (w tym aktywna klinicznie istotna infekcja), które, zdaniem badacza lub sponsora, mogłoby stanowić zagrożenie dla pacjenta w tym badaniu, mogłoby zniekształcić ocenę bezpieczeństwa lub skuteczności, zagrozić jakości danych lub zakłócić udział w badaniu. 19. Obecność arytmii serca lub wad przewodzenia, które wymagały natychmiastowego leczenia. 20. Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 2 lat przed randomizacją. 21. Wcześniejsza randomizacja w tym samym badaniu. <p>Liczba pacjentów: N=196 Komparator N=99 Interwencja N=97</p>	
<p>OPAL-HK <u>Źródło finansowania:</u> Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma</p>	<p>Badanie 3 fazy: Badanie miało dwie fazy: 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku 18-80 lat. 2. eGFR 15-60 ml/min/1,73 m². 3. K⁺ od 5,1 do $<6,5$ mmol/l. 4. Przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym. <p>Kryteria wykluczenia</p>	<p>Pierwszorzędowe Faza wstępna:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Średnia zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem a początkiem badania <p>Faza randomizowana:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Różnica pomiędzy grupą patiromeru i placebo pod

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja</p> <p>Patiromer</p> <p>(faza wstępna: łagodna HK 4,2 g 2x/dobę, umiarkowana-ostra HK: 8,4g 2x/dobę;</p> <p>faza randomizowana: kontynuacja)</p> <p>Komparator</p> <p>Placebo</p> <p>Czas obserwacji</p> <p>4 tygodni fazy wstępnej + 8 tygodni fazy randomizowanej</p> <p>Hipoteza</p> <p>B.d.</p>	<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z dowolnym stadiem hiperkaliemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym. Zmiany w EKG związane z potasem. Przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym. Cukrzyca typu I lub HbA1c >10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II. Hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostrzeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna. Potwierdzone SBP ≥180 mmHg lub <110 mmHg lub DBP ≥110 mmHg lub <60 mmHg. Objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym. Bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej. Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association. Wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia. Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przezskórna lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania. Przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy. Problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem. BMI ≥40 kg/m². Magnez <1,4 mg/dl (<0,58 mmol/l). ALT, AST >3 razy górna granica normy. Nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanolocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony. Leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania. Zażywanie niektórych leków. Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania. Udział w badaniach patiromeru. Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych. <p>Liczba pacjentów</p> <p>Faza wstępna: N=243</p> <p>Faza randomizowana: N=107</p> <p>Interwencja: N=55 Komparator: N=52</p>	<p>względem mediany zmiany poziomu potasu od początku badania do 4. tygodnia</p> <p>Drugorzędowe</p> <p>Faza wstępna:</p> <ol style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l w 4. tygodniu Zdarzenia niepożądane <p>Faza randomizowana:</p> <ol style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii Zdarzenia niepożądane
<p>PEARL-HD</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Badanie 3 fazy:</p> <p>Prospektywne, randomizowane, otwarte</p> <p>Interwencja</p> <p>patiromer</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥18 lat; Schyłkowa niewydolność nerek leczona za pomocą hemodializ trzy razy w tygodniu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją 	<p>Pierwszorzędowe</p> <ol style="list-style-type: none"> Liczba epizodów, w których stężenie potasu w surowicy było ≥ 5,5 mEq/L. <p>Drugorzędowe</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma</p>	<p>Komparator placebo</p> <p>Czas obserwacji 4 tygodnie</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>3. K⁺ przed dializą $\geq 5,5$ mmol/l (co najmniej dwa pomiary) lub $\geq 6,0$ mmol/l (jeden pomiar) odnotowane w ciągu ostatnich trzech miesięcy;</p> <p>4. Stosowanie dializatu o stężeniu potasu ≤ 2 mmol/l;</p> <p>5. Typowe spożycie co najmniej dwóch posiłków dziennie</p> <p>6. Osoby w stabilnym stanie klinicznym w uznaniu lekarza prowadzącego;</p> <p>7. Pacjentka w wieku rozrodczym, skłonna uniknąć ciąży w trakcie badania, stosując akceptowalną metodę kontroli urodzeń;</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>1. Nieprzestrzeganie zalecanego schematu dializ i przepisanych leków w opinii lekarza prowadzącego;</p> <p>2. Oczekiwana długość życia < 3 miesiące;</p> <p>3. Pacjenci wymagający dializ krócej niż 6 miesięcy;</p> <p>4. Nieplanowa hospitalizacja w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>5. Pacjenci, którym obecnie przepisano doustne suplementy potasu;</p> <p>6. Leczenie doustnymi lekami obniżającymi poziom potasu w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>7. Podstawowe ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niedokrwienie jelit w wywiadzie;</p> <p>Liczba pacjentów N=33 Interwencja: N=17 Komparator: N=16</p>	<p>1. Klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca, w tym: utrwaloną tachykardię komorową, migotanie komór, zatrzymanie akcji serca z asystolią, nietrwałą tachykardię komorową (≥ 3 uderzenia, ale < 30 s), przerwę > 3 sekundy, migotanie przedsionków (> 30 s), przedwczesne skurcze komorowe > 500/24h oraz bradykardię (częstość serca < 40 uderzeń na minutę przez 5 kolejnych uderzeń).</p>
<p>DIAMOND <u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez firmę Vifor Pharma</p>	<p>Badanie 3 fazy: prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane</p> <p>Interwencja patiromer (8,4 g / dobę)</p> <p>Komparator placebo</p> <p>Czas obserwacji mediana 27 tygodni</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <p>1. Pacjenci w wieku ≥ 18 lat.</p> <p>2. HF (I-IV NYHA).</p> <p>3. Frakcja wyrzutowa lewej komory $\leq 40\%$</p> <p>4. Hiperkaliemia (stężenie potasu $> 5,0$ mmol/l).</p> <p>5. Przyjmowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi), blokera receptora angiotensyny (ARB), inhibitora receptora angiotensyny neprylizyny (ARNi), i/lub terapii MRA.</p> <p>6. Normokaliemia podczas badania przesiewowego, ale w przeszłości pacjenci zmniejszali dawkę lub przerywali terapię RAASi z powodu hiperkaliemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Kryteria wykluczenia</p> <p>1. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił <30 ml/min/1,73 m².</p> <p>2. Skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg.</p> <p>3. Objawowe niedociśnienie.</p> <p>4. Jakakolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca.</p> <p>Liczba pacjentów N=878 Interwencja: N=439 Komparator: N=439</p>	<p>Pierwszorzędowe</p> <p>1. Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI)</p> <p>Drugorzędowe</p> <p>1. Liczba pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia [stężenie potasu w surowicy $> 5,5$ (mmol/l)] n %,</p> <p>2. Liczba osób z redukcją MRA,</p> <p>3. n (%);</p> <p>4. Całkowita liczba zdarzeń hiperkaliemii;</p> <p>5. Wskaźnik wygranych wyników związanych z hiperkaliemią;</p> <p>6. Współczynnik wygranych wyników związanych ze stosowaniem RAASi;</p> <p>7. Wpływ patiromeru na czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii $> 5,5$ mmol/l.</p>

Poniżej zaprezentowano szczegóły dotyczące danych demograficznych pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

Tabela 14. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy – faza wstępna

Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT: faza wstępna								
Badanie	ZS-003		HARMONIZE		OPAL-HK		DIAMOND	
Grupa badana (n)	Placebo (158)	SZC 10g (143)	Placebo (85)	SZC 10g (51)	Placebo (52)	Patiomer (55)	Placebo (439)	Patiomer (439)
Wiek [średnia (SD)]	65,6 (12,2)	66,2 (12,2)	64,3 (12,1)	63,8 (10,0)	65 (9,1)	65,5 (9,4)	67,1 (9,9)	66,6 (10,0)
Płeć: M [n (%)]	98 (62,0)	80 (55,9)	44 (51,8)	27 (52,9)	30 (58)	28 (51)	313 (71)	327 (75)
Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]	≤ 5,3	95 (60,1)	94 (65,7)	bd	bd	bd	bd	bd
	<5,3	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<5,5	bd	bd	119 (46,1)	bd	bd	bd	bd
	5,3-5,5	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	5,4 -5,5	22 (13,9)	27 (18,9)	bd	bd	bd	bd	bd
	5,5-6	bd	bd	100 (38,8)	bd	bd	bd	bd
	>5,5	41 (25,9)	22 (15,4)	bd	bd	bd	bd	bd
	>6	0 (0)	0 (0)	39 (15,1)	bd	bd	bd	bd
eGFR [ml/min/1,73m ²] [n (%)]	<15 (G5)	15 (9,5)	10 (7,0)	bd	109 (45)	bd	bd	bd
	15-29 (G4)	44 (27,8)	42 (29,4)	bd		12 (2,7)	30 (6,8)	
	30-44 (G3b)	61 (38,6)	50 (35,0)	bd	63 (26)	190 (43,3)	182 (41,5)	
	45-60 (G3a)			bd	49 (20)			
	<60	bd	bd	179 (69,4)	bd	bd	bd	
	≥60	38 (24,1)	41 (28,7)	72 (27,9)	22 (9)	227 (51,1)	237 (54)	
PChN [n (%)]	96 (60,8)	83 (58,0)	169 (65,5)	bd	439	439		
RAASi [n (%)]	101 (63,9)	96 (67,1)	180 (69,8)	243 (100)	439	439		

eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimation glomerular filtration ratio), RAASi – inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors); RI - Inhibitor reniny (ang. renin inhibitors); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); bd – brak danych

Tabela 15. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy- faza podtrzymująca

Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT: faza podtrzymująca								
Badanie	ZS-003		HARMONIZE		OPAL-HK		DIAMOND	
Grupa badana (n)	Placebo (158)	SZC 10g (143)	Placebo (85)	SZC 10g (51)	Placebo (52)	Patiomer (55)	Placebo (439)	Patiomer (439)
Wiek [średnia (SD)]	65,6 (12,2)	66,2 (12,2)	64,3 (12,1)	63,8 (10,0)	65 (9,1)	65,5 (9,4)	67,1 (9,9)	66,6 (10,0)
Płeć: M [n (%)]	98 (62,0)	80 (55,9)	44 (51,8)	27 (52,9)	30 (58)	28 (51)	313 (71)	327 (75)
Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]	≤ 5,3	95 (60,1)	94 (65,7)	bd	bd	bd	bd	bd
	<5,3	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	<5,5	bd	bd	bd	19 (37,3)	bd	bd	bd
	5,3-5,5	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	5,4 -5,5	22 (13,9)	27 (18,9)	bd	bd	bd	bd	bd

Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT: faza podtrzymująca									
Badanie		ZS-003		HARMONIZE		OPAL-HK		DIAMOND	
Grupa badana (n)		Placebo (158)	SZC 10g (143)	Placebo (85)	SZC 10g (51)	Placebo (52)	Patiromer (55)	Placebo (439)	Patiromer (439)
	5,5-6	bd	bd	30 (35,3)	23 (45,1)	bd	bd	bd	bd
	>5	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	>6	0 (0)	0 (0)	12 (14,1)	9 (17,6)	bd	bd	bd	bd
eGFR [ml/min/1,73 m ²] [n (%)]	<15 (G5)	5 (8,2)	3 (4,8)	bd	bd	23 (44)	21 (38)	2 (3)	30 (7)
	15-29 (G4)	17 (27,9)	23 (36,5)	bd	bd				
	30-44 (G3b)	24 (39,3)	20 (31,7)	bd	bd	14 (27)	15 (27)	190 (43)	182 (42)
	45-60 (G3a)			bd	bd	11 (21)	11 (20)		
	<60	bd	bd	52 (61,2)	38 (74,5)	bd	bd	bd	bd
	≥60	15 (24,6)	17 (27)	28 (32,9)	13 (25,5)	4 (8)	8 (15)	bd	bd
PChN [n (%)]	96 (60,8)	83 (58,0)	50 (58,8)	169 (65,5)	bd	bd	439 (100)	439 (100)	
RAASi [n (%)]	101 (63,9)	96 (67,1)	61 (71,8)	180 (69,8)	52 (100)	55 (100)	439 (100)	439 (100)	

eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimation glomerular filtration ratio), RAASi – inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors); RI - Inhibitor reniny (ang. renin inhibitors); SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); bd – brak danych

Tabela 16. Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pacjenci dializowani

Wyjściowe dane demograficzne w badaniach RCT: pacjenci dializowani				
Badanie	DIALIZE		PEARL-HD	
Grupa badana (n)	Placebo (99)	SZC (97)	Placebo (15)	Patiromer (16)
Wiek [średnia (SD)]	60,4 (13,2)	55,7 (13,8)	54,1 (10,7)	58,5 (11,1)
Płeć: M [n (%)]	58 (58,6)	57 (58,8)	11 (68,8)	6 (40,0)
Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]	bd	bd	bd	bd
eGFR [ml/min/1,73m ²] [n (%)]	bd	bd	bd	bd
PChN [n (%)]	bd	bd	bd	bd
RAASi [n (%)]	bd	bd	bd	bd

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadada oraz zgodnie ze skalą Cochrane, a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2.

Włączone do analizy badania RCT zostały ocenione przez wnioskodawcę jako niosące niskie lub nieznanne ryzyko błędu systematycznego wg skali RoB2 Cochrane. Niskie ryzyko błędu systematycznego dotyczyło randomizacji (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK, PEARL-HD, DIALIZE, DIAMOND), niekompletności wyników (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK, PEARL-HD, DIALIZE, DIAMOND), selektywnego raportowania (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK, DIALIZE, DIAMOND). Nieznane ryzyko błędu systematycznego dotyczyło braku opisu procesu randomizacji (HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK, PEARL-HD), braku zaślepienia badaczy i pacjentów (badanie OPAL-HK jest badaniem pojedynczo zaślepieniem, a badanie PEARL-HD - badaniem otwartym), braku zaślepienia oceny efektów zdrowotnych (HARMONIZE, ZS-003, PEARL-HD, DIALIZE).

Zgodnie ze skalą Jadada badania dotyczące SZC: HARMONIZE oceniono na 5 pkt, a badania ZS-003 i DIALIZE na 4 pkt. ze względu na brak opisu procesu randomizacji.

Badania dotyczące patiromeru: DIAMOND oceniono na 5 pkt., OPAL-HK na 3 pkt., a badanie PEARL-HD jedynie na 2 pkt.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej (Dong 2022, Lizaraso-Soto 2021, Meaney 2017) charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2, ponieważ ich autorzy m.in.: nie przedstawili listy badań wykluczonych, nie wyjaśnili kryteriów wyboru typów badań klinicznych, nie opisali źródeł finansowania badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnili ryzyka błędu podczas interpretacji wyników badania lub oceny wpływu błędu publikacji.

Szczegółową oceną przedstawiono w rozdziale 4. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. (...) 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

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca nie odnalazł badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu z patiromerem w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosujących inhibitory RAAS. W ramach głównej analizy skuteczności nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie przedstawiono opisowe porównanie dla SZC vs PLA i PAT vs PLA i tabelaryczne zestawienie wyników. Jednocześnie wnioskodawca wykluczył opracowania wtórne z przeglądu, podając jako powód brak porównania SZC z patiromerem. Z analizy wnioskodawcy wykluczono najaktualniejsze opracowanie wtórne Shrestha 2021. W ocenie Analityków Agencji opracowanie to powinno zostać uwzględnione w analizie klinicznej, ponieważ dostarcza cennych informacji na temat bezpieczeństwa SZC i patiromeru.

Jedynie przeprowadzone przez wnioskodawcę porównanie pośrednie przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów i dotyczy

2. Badania kliniczne włączone do analizy głównej wnioskodawcy mają krótki okres obserwacji: HARMONIZE 28 dni, ZS-003- 14 dni, DIALIZE-14 dni, OPAL-HK - 12 tygodni, PEARL-HD – 4 tygodnie. Jedynie badanie DIAMOND ma dłuższy okres obserwacji - 27 tygodni. Pacjenci z PChN przyjmujący RAASi przyjmują te leki przewlekłe, dlatego istotne uwzględnienie badań o dłuższym okresie obserwacji.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. 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 (...)
2. 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 wynosił: 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).
3. 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

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. Dla badania DIAMOND dostępne były wyniki w subpopulacji chorych z hiperkaliemią w momencie włączenia.

4. 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 (...) 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). 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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

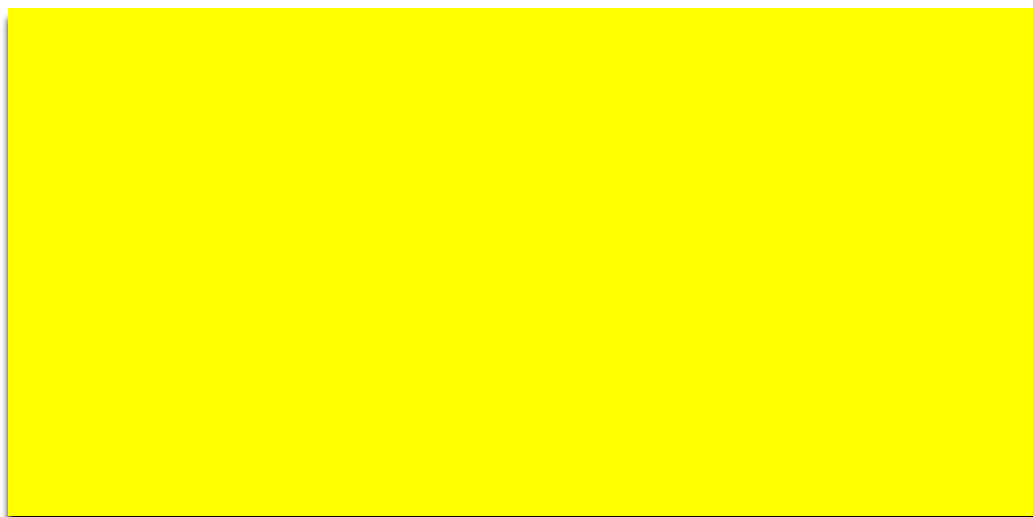
1. W badaniu HARMONIZE do badania fazy wstępnej włączono 180 pacjentów przyjmujących RAASi, w fazie randomizowanej: 61 w grupie placebo, 33 w grupie SZC 5 g, 36 w grupie SZC 10 g oraz 56 w grupie 15 g. W punktach końcowych obu faz badania brak informacji na temat odsetka pacjentów kontynuujących terapię RAASi, częstości hiperkaliemii czy hospitalizacji związanych z hiperkaliemią.
2. W badaniach pierwotnych zastosowano kryterium wykluczenia pacjentów z poziomem potasu w surowicy powyżej 6,2 mEq/L (badanie HARMONIZE) oraz powyżej 6,5 mEq/L (badania ZS-003 i OPAL-HK). W badaniu HARMONIZE ustalono niższą wartość odcięcia, co miało na celu wykluczenie pacjentów z bardziej zaawansowaną hiperkaliemią. Może to mieć wpływ na interpretację wyników i skuteczność leczenia, zwłaszcza w kontekście pacjentów z wyższym poziomem potasu.
3. Kryterium włączenia badań do przeglądu w zakresie populacji zostało określone jako: „dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, stosujący inhibitory układu RAA. W badaniu HARMONIZE nie podano informacji na temat stadium PChN, w którym znajdowali się pacjenci włączani do badania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiomeru



Rysunek 2.



Ze względu na brak bezpośrednich badań porównujących SZC i patiromer wyniki analizy skuteczności przedstawiono w formie tabelarycznej (Tab. 17).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności SZC i patiromeru

Badanie	Punkt końcowy		Średnia/ mediana (95%CI, mEq/L)		P -Value
			Placebo	SZC 10 g	
HARMONIZE	Średnie stężenie potasu pomiędzy 8-29 dniem		5,1 (5,0 -5,2)	4,5 (4,4-4,6)	<0,001
	Średnia zmiana poziomu potasu w 15 dniu fazy otwartej	Dzień 15	-0,5 (-0,6 do -0,3)	-1,1 (-1,3 do -0,9)	<0,001
		Dzień 29	-0,4 (-0,6 do -0,3)	-1,1 (-1,3 do -0,9)	<0,001
	Średnia zmiana poziomu potasu w fazie randomizowanej	Dzień 15	0,5 (0,4 do 0,7)	0,1 (-0,1 do 0,3)	<0,001
Dzień 29		0,6 (0,4 do 0,7)	0,1 (-0,1 do 0,3)	<0,001	
ZS-003	Średnia zmiana stężenia potasu po 1h		↑0,01 (-0,05 do 0,07)	↓0,11 (-0,17 do 0,05)	0,009
	Średnia zmiana stężenia potasu po 48h		0,25 (-0,32 do 0,19)	0,73 (-0,82 do -0,65)	<0,001
			Placebo	Patiromer	
OPAL-HK	Zmiana potasu w surowicy: mediana w 4 tygodniu		0,72 (0,22 do 1,22)	0 (-0,3 do 0,3)	<0,001
DIAMOND	Skorygowana średnia zmiana poziomu potasu	Dzień 3	0,062 (0,024 do 0,10)	0,026 (-0,013 do 0,065)	0,089
		Tydzień 1	0,153 (0,111 do 0,195)	0,042 (0,000 do 0,085)	<0,001

Badanie	Punkt końcowy		Średnia/ mediana (95%CI, mEq/L)		P -Value
			Placebo	SZC 10 g	
		Tydzień 2	0,178 (0,133 do 0,223)	0,040 (-0,005 do 0,084)	<0,001
		Tydzień 6	0,169 (0,123 do 0,215)	0,010 (-0,036 do 0,055)	<0,001
		Tydzień 18	0,146 (0,092 do 0,201)	0,001 (-0,053 do 0,055)	<0,001
		Tydzień 30	0,134 (0,065 do 0,202)	0,032 (-0,037 do 0,100)	0,026
		Tydzień 42	0,170 (0,089 do 0,251)	0,078 (-0,004 do 0,159)	0,097
		Tydzień 54	0,135 (0,041 do 0,229)	-0,072 (-0,171 do 0,027)	0,002

W badaniu HARMONIZE pierwszym punktem końcowym był średni poziom potasu w surowicy mierzony od 8. do 29. dnia fazy randomizowanej, a średnia zmiana poziomu potasu w surowicy była punktem końcowym drugorzędowym. W badaniach ZS-003, OPAL-HK i DIAMOND pierwszym punktem końcowym była zmiana poziomu potasu w surowicy w trakcie leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W badaniach ZS-003, HARMONIZE i DIAMOND wyniki przedstawiono w postaci średniej, natomiast w badaniu OPAL-HK w postaci mediany.

Wyniki uzyskane w przypadku SZC i patiomeru w tych badaniach wskazują na IS korzyści wynikające z zastosowania tych terapii w porównaniu z placebo pod względem zmiany poziomu potasu w surowicy.

W badaniu HARMONIZE w fazie wstępnej poziom potasu w surowicy uległ obniżeniu z 5,6 mEq/L w chwili początkowej do 4,5 mEq/L po 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji wyniosła 2,2 godziny, 84% pacjentów (95% CI, 79%-88%) osiągnęło normokalemie po 24 godzinach, a 98% (95% CI, 96%-99%) po 48 godzinach. W fazie randomizowanej poziom potasu w surowicy był istotnie niższy w dniach 8-29 we wszystkich trzech dawkach SZC (4,8 mEq/L [95% CI, 4,6-4,9], 4,5 mEq/L [95% CI, 4,4-4,6] i 4,4 mEq/L [95% CI, 4,3-4,5] dla dawek 5 g, 10 g) w porównaniu do placebo (5,1 mEq/L [95% CI, 5,0-5,2]; $P < 0,001$ we wszystkich porównaniach). Proporcja pacjentów ze średnim poziomem potasu $< 5,1$ mEq/L w dniach 8-29 była istotnie statystycznie wyższa w grupach SZC w porównaniu do placebo (36/45 [80%], 45/50 [90%] w grupach 5 g i 10 g, w porównaniu z placebo 38/82 [46%]; $P < 0,001$ dla każdej dawki w porównaniu do placebo).

W badaniu ZS-003 wykazano, że po 48 godzinach średni poziom potasu w surowicy zmniejszył się z 5,3 mEq/L do 4,8 mEq/L w grupie pacjentów, którzy otrzymali sodu cyrkonu cyklokrzemianu w dawce 5 g, a w grupie 10 g do 4,6 mEq/L, co oznacza średnie redukcje o odpowiednio 0,5 i 0,7 mEq/L ($P < 0,001$ dla wszystkich porównań). U pacjentów, którzy otrzymali SZC w dawkach 5 g i 10 g, poziom potasu w surowicy utrzymywał się na poziomie 4,7 mEq/L i 4,5 mEq/L, odpowiednio, w fazie podtrzymania, w porównaniu z poziomem powyżej 5,0 mEq/L w grupie placebo ($P < 0,01$ dla wszystkich porównań).

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

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

W badaniach ZS-003, HARMONIZE, OPAL-HK dokonano oceny zmian w terapii RAASi. Badania ZS-003 oraz HARMONIZE nie były zaprojektowane w celu oceny wpływu SZC na terapię RAASi, a protokoły tych badań nie zawierały określonych wytycznych dotyczących tego, co stanowi zmianę w tych terapiach.

Dane dotyczące zmian w terapii RAASi zostały zebrane po zakończeniu badania (post hoc). Wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 18. Zmiany w terapii RAASi na końcu fazy podtrzymującej.

	ZS-003	HARMONIZE	OPAL-HK

	Placebo n/N (%)	SZC 5g n/N (%)	SZC 10g n/N (%)	Placebo	SZC 5g n/N (%)	SZC 10g n/N (%)	Placebo n/N (%)	Patiromer n/N (%)
Otrzymujący terapię RAASi na końcu fazy podtrzymującej	144 (66,7)	37 (57,8)	43 (68,3)	58 (70,7)	31 (68,9)	35 (70,0)	23*/52 (44%)	52*/55 (94%)
Brak zmiany w terapii RAASi	140 (64,8)	37 (57,8)	43 (68,3)	56 (68,3)	29 (64,4)	35 (70,0)	bd	bd
Jakakolwiek zmiana w terapii RAASi	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	bd	bd
Zakończenie terapii RAASi	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	bd	bd
Rozpoczęcie terapii RAASi	2 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	bd

* Liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości procentowej

Na końcu fazy podtrzymującej badania ZS-003, odsetek pacjentów otrzymujących terapię RAASi wyniósł 66,7% w grupie placebo, 57,8% w grupie SZC 5 g oraz 68,3% w grupie SZC 10 g. Wśród pacjentów otrzymujących terapię RAASi nie było zmian w grupach SZC, natomiast u czterech pacjentów w grupie placebo nastąpiła zmiana leczenia.

W badaniu HARMONIZE podobny odsetek pacjentów otrzymywał terapię RAASi na koniec fazy podtrzymującej (70,7% w grupie placebo, 68,9% w grupie 5 g oraz 70,0% w grupie 10 g). W grupie 10 g nie było żadnych zmian w terapii RAASi. Dwóch pacjentów w grupie SZC 5 g oraz dwóch w grupie placebo zaprzestało stosowania terapii RAASi.

W badaniu OPAL-HK w grupie przyjmującej patiromer w porównaniu do grupy przyjmującej placebo zaobserwowano statystycznie wyższy odsetek pacjentów nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej.

W badaniu DIAMOND skuteczność leczenia w kontekście inhibitorów układu RAASi wyniosła 1,25 (95% CI 1,003, 1,564; $P=0,048$) na korzyść patiromeru.

W subpopulacji pacjentów dializowanych w badaniu DIALIZE wykazano, że odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0–5,0 mmol/l podczas ≥ 3 z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego był istotnie statystycznie większy u 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% ($p=ns$).

W badaniu PEARL-HD nie przedstawiono wpływu działania patiromeru na zmianę poziomu potasu u pacjentów dializowanych. Dane dotyczące stosowania patiromeru u pacjentów dializowanych są ograniczone.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Poniżej w skróty sposób przedstawiono wyniki badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej.

Tabela 19. Badania skuteczności praktycznej (wg AKL wnioskodawcy)

Badanie	Opis	Wyniki
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 dokumentację medyczną 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).	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 uzyskała 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. 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

Badanie	Opis	Wyniki
		klinicznych (np. ZS-005), które wskazują na korzyści nowych terapii przeciwhiperkaliemicznych na optymalizację RAASI.
Rastogi 2024	<p>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).</p>	<p>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+ 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+ (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 raza większe w grupie SZC w porównaniu z kohortą niestosującą leków wiążących K+ (OR=2,56 [95%CI: 1,92; 3,41], p<0,0001).</p> <p>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.</p>
RECOGNIZE I	<p>Badanie RECOGNIZE I to retrospektywne, obserwacyjne i opisowe badanie kohortowe, którego celem była</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>W badaniu wykorzystano dokumentację medyczną i dane administracyjne (ang. claims data) pochodzące z amerykańskiej bazy HealthVerity.</p> <p>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)...)</p> <p>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...)</p>	<p>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...)</p> <p>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.</p>
Zhuo 2022	<p>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 dokumentację medyczną i dane administracyjne pochodzące z amerykańskiej bazy Optum Clinformatics Data Mart (Optum).</p> <p>Do badania włączono dorosłych pacjentów, którym po raz pierwszy przepisano SZC lub patiomer w terminie od 18 maja 2018 r. do 30 września 2020 r.</p>	<p>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 patiomeru – 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).</p> <p>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 patiomeru, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (HR=1,22 [95%CI: 0,95; 1,56], p=ns).</p> <p>Dla porównania SZC i patiomeru 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). (...)</p>

Badanie	Opis	Wyniki
		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.

DODATKOWE DOWODY NAUKOWE

Wnioskodawca w ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględnił badania, które nie odpowiadały w pełni kryteriom włączenia do części analizy dotyczącej randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych: ze względu na niewłaściwą populację pacjentów (PRIORITIZE, AMBER, PEARL-HF), częściowo niewłaściwe dawkowanie oraz krótki okres obserwacji (ZS-005, ZS-002), punkty końcowe nieuwzględnione w ramach porównania SZC i PAT (ZS-003, HARMONIZE).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono otwartą, jednoramienną fazę rozszerzoną (OLE; ang. open-label extension) badania HARMONIZE, która została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 20. Dodatkowe dowody naukowe (wg AKL wnioskodawcy)

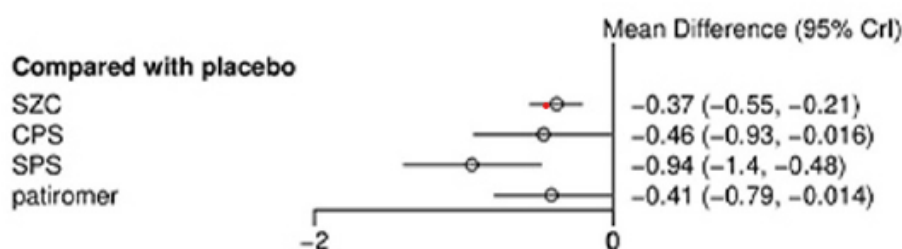
Badanie	Opis	Wyniki
HARMONIZE OLE	<p>Prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią</p> <p>Do badania HARMONIZE-OLE zakwalifikowano łącznie 215, w tym 215 pacjentów, którzy ukończyli badanie HARMONIZE i 7/20 pacjentów, 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.</p> <p>Ogółem 79 pacjentów (64,2%) ukończyło 11-miesięczny OLE, a 44 (35,8%) przerwało terapię przed zakończeniem badania.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>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+ 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+ 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+ w surowicy $\leq 5,5$ mmol/l. Podczas kolejnych wizyt studyjnych, u 91,4–98,5% pacjentów stężenie K+ w surowicy wynosiło $\leq 5,5$ mmol/l.</p> <p>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+ < 3,0 mmol/l; rzeczywista wartość K+ 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+ w surowicy >5,0 mmol/l podczas każdej wizyty.</p> <p>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 kilkukrotnie zwiększoną i zmniejszoną 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.</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>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 (12,2%), zakażenie dróg moczowych 8,9%) i obrzęki obwodowe (8,1%). 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</p>

OPRACOWANIA WTORNE

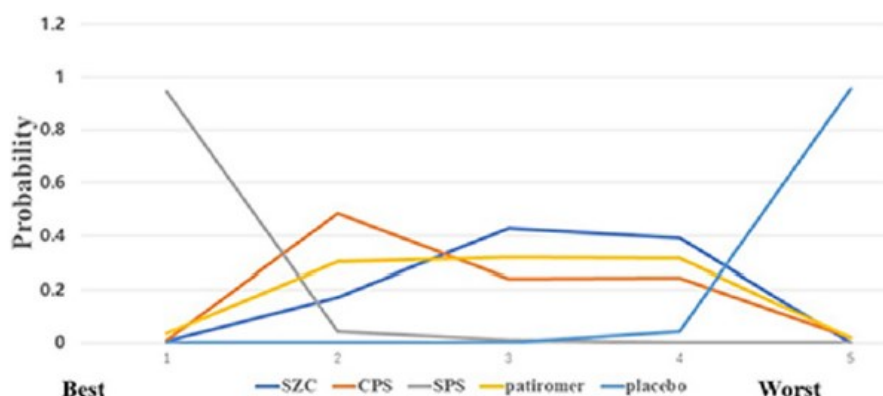
W opracowaniu wtórnym Dong 2022 oceniono skuteczność i bezpieczeństwo czterech środków wiążących potas: SZC (sodu cyrkonu cyklokrzemian), SPS (polistyrenosulfonian sodu), CPS (polistyrenosulfonian wapnia) i patiromer.

Na podstawie dostępnych danych dotyczących stężenia potasu, SZC, SPS, CPS i patiromer wykazały pozytywny wpływ na obniżenie poziomu potasu w porównaniu do placebo. Spośród czterech leków, SPS miał najsilniejszy efekt obniżający poziom potasu (MD: -0,94; 95% CI: -1,4 do -0,48), następnie CPS (MD: -0,46; 95% CI: -0,93 do -0,016), patiromer (MD: -0,41; 95% CI: -0,79 do -0,014) oraz SZC (MD: -0,37; 95% CI: -0,55 do -0,21).

W analizie SUCRA istniało 94,69% prawdopodobieństwa, że SPS był najlepszym lekiem pod względem skuteczności obniżania poziomu potasu, a następnie CPS, patiromer i SZC. Wszystkie środki wiążące potas były skuteczne w obniżaniu poziomu potasu w surowicy w porównaniu do placebo. Heterogeniczność była stosunkowo mała ($I^2 = 0\%$), z wyjątkiem różnic między SZC a placebo ($I^2 = 90,7\%$) oraz między patiromerem a placebo ($I^2 = 96,8\%$).



Rysunek 3. Wykres efektywności i bezpieczeństwa czterech leków wiążących potas u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i hiperkaliemią. Zmiany średniego stężenia potasu w surowicy (Dong 2022)



Rysunek 4. Ranking efektywności i bezpieczeństwa czterech leków wiążących potas u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i hiperkaliemią. Liczby na osi X wskazują na skuteczność obniżania poziomu potasu w surowicy (Dong 2022).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań HARMONIZE i ZS-003, obejmujących dorosłych pacjentów z hiperkaliemią oraz chorobami współistniejącymi, w tym przewlekłą chorobą nerek, z uwagi na brak danych w subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i PChN. Uwzględniono także badania DIALIZE, OPAL-HK, DIAMOND i PEARL-HD, obejmujące pacjentów z hiperkaliemią i schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniach pierwotnych 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 ₁ [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	Badanie HARMONIZE					Badanie OPAL-HK			
	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				
	Badanie ZS-003					Badanie DIAMOND			
	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	Badanie HARMONIZE					Badanie OPAL-HK			
	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
	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	Badanie HARMONIZE					Badanie DIAMOND			
	5 g	45/85	0 (0)	0 (0)	XXXXXXXXXX	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	Badanie HARMONIZE					Badanie OPAL-HK			
	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
	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	Badanie ZS-003					Badanie OPAL-HK			
	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
	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 0,10 [-0,02; 0,03], p=ns na
	10 g	63/61	0 (0)	0 (0)	XXXXXXXXXX				
Nudności	Badanie ZS-003					Badanie OPAL-HK			

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 ₁ [95%CI]	
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)		Badanie DIAMOND					
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		

*Oszacowanie wnioskodawcy

W badaniu HARMONIZE obrzęk wystąpił u 2 z 85 pacjentów (2%), 1 z 45 pacjentów (2%), 3 z 51 pacjentów (6%) oraz 8 z 56 pacjentów (14%) odpowiednio w grupie stosującej placebo oraz produkt Lokelma w dawkach 5 g, 10 g i 15 g (danie nieprzedstawione w tabeli).

Siedmiu z 14 pacjentów, u których rozwinął się obrzęk (1/1 w grupie 5 g, 3/3 w grupie 10 g, 3/8 w grupie 15 g), nie wymagało żadnych zmian w terapii; 13 z 14 pacjentów, u których rozwinął się obrzęk, ukończyło badanie.

W badaniach SZC (HARMONIZE i ZS-003) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w większości punktów końcowych, z wyjątkiem wyższej częstości hipokaliemii przy dawce 10 g SZC w porównaniu z placebo (w badaniu HARMONIZE).

W badaniach dotyczących patiromeru (OPAL-HK i DIAMOND) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do placebo.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

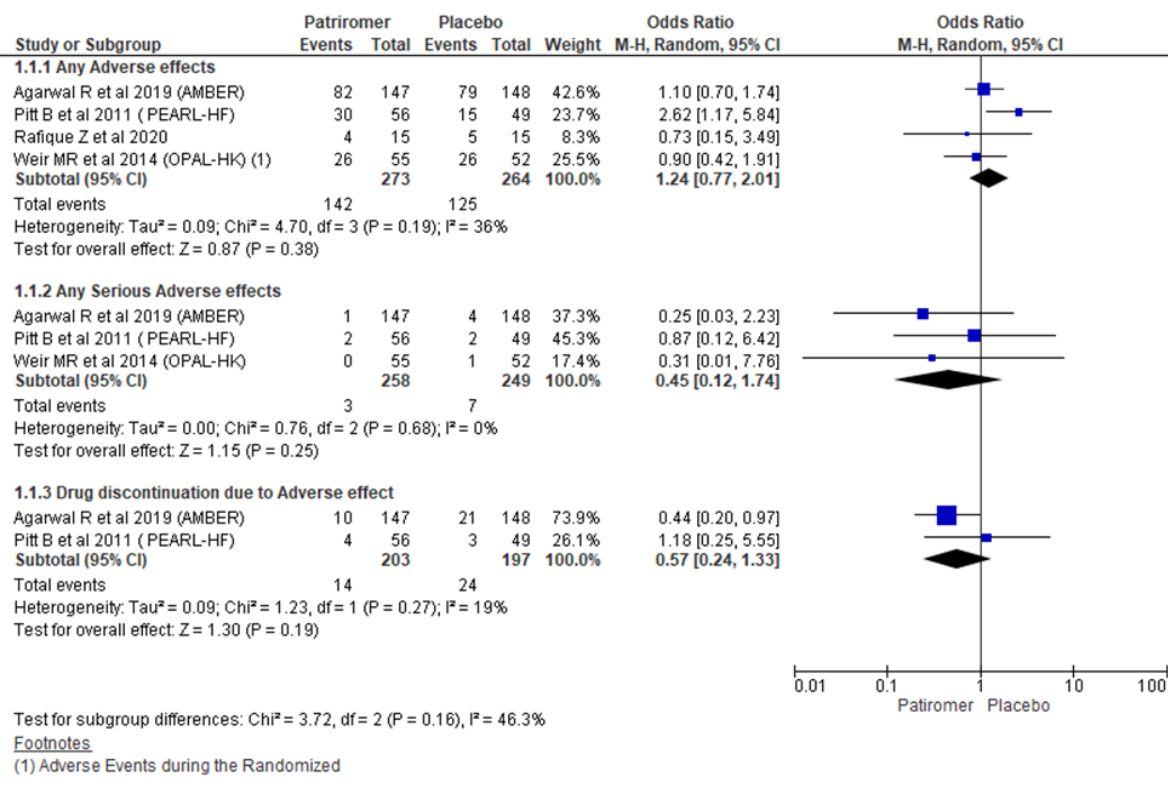
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Shrestha 2021

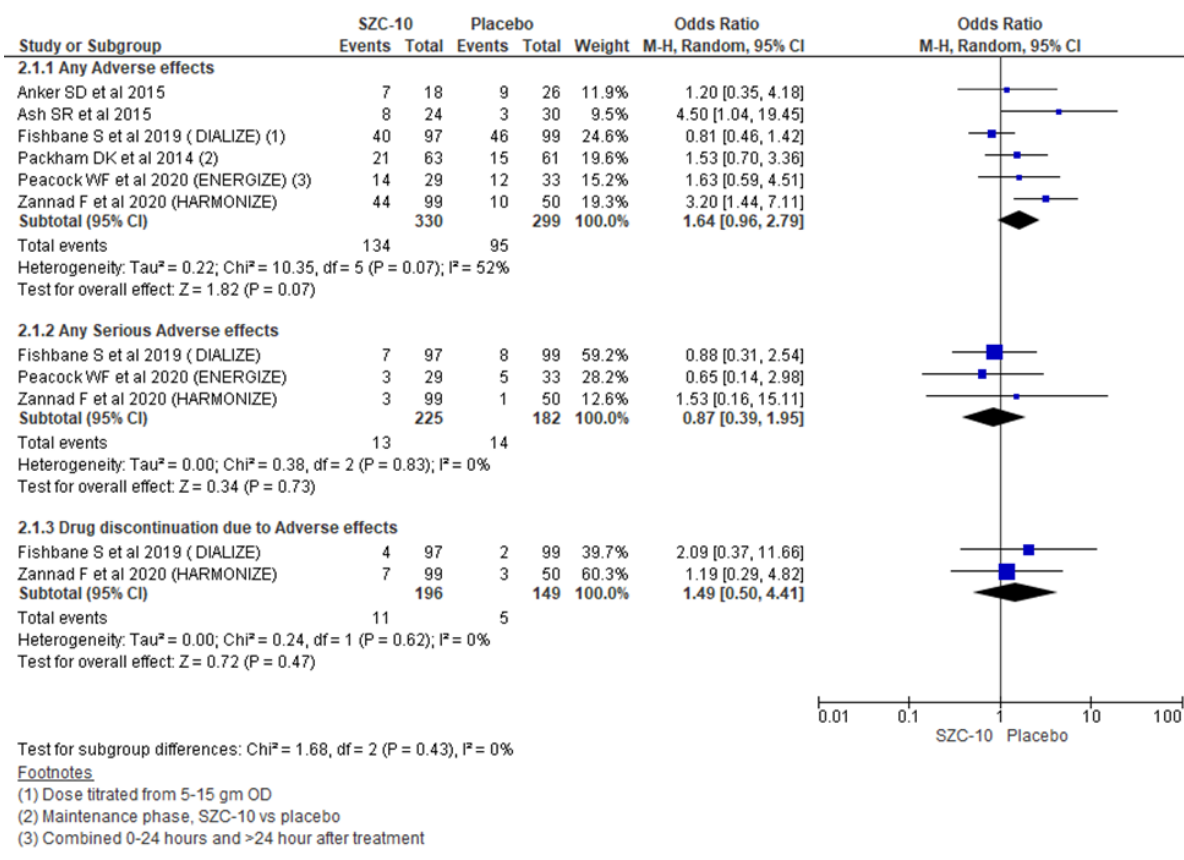
Przegląd systematyczny i metaanaliza przeprowadzone w celu oceny bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych patiromeru i SZC w porównaniu z placebo lub innymi standardami opieki w leczeniu hiperkaliemii. Porównując grupę SZC 10 g ze standardem opieki, nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu hiperkaliemii podczas leczenia, ogólnych działań niepożądanych, poważnych/specyficznych działań niepożądanych ani zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych, jednak zauważono wyższy wskaźnik obrzęków w grupie leczonej (OR = 6,77; 95% CI, 1,03–44,25). Podobnie, nie zaobserwowano istotnych różnic między dwiema dawkami SZC 5 g i 10 g pod względem występowania jakichkolwiek działań niepożądanych, hiperkaliemii, zaparc, biegunki czy zakażeń układu moczowego, natomiast obrzęki były częstsze wśród pacjentów przyjmujących SZC 10 g (OR = 3,13; 95% CI, 1,19–8,27). Patiromer wykazywał niższe wskaźniki hiperkaliemii (OR = 0,44; 95% CI, 0,22–0,89) w porównaniu ze standardem opieki. Analiza nie wykazała istotnych różnic między obiema grupami pod względem ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych ani zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych.

U pacjentów z ostrą hiperkaliemią SZC jest lekiem z wyboru ze względu na szybsze obniżenie poziomu potasu w surowicy, podczas gdy u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią patiromer wydaje się lekiem z wyboru, ponieważ SZC wiąże się ze wzrostem obrzęków, prawdopodobnie z powodu zwiększonego wchłaniania sodu, co może mieć istotne negatywne konsekwencje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca. Zatem oba leki okazały się bezpieczne w leczeniu hiperkaliemii.

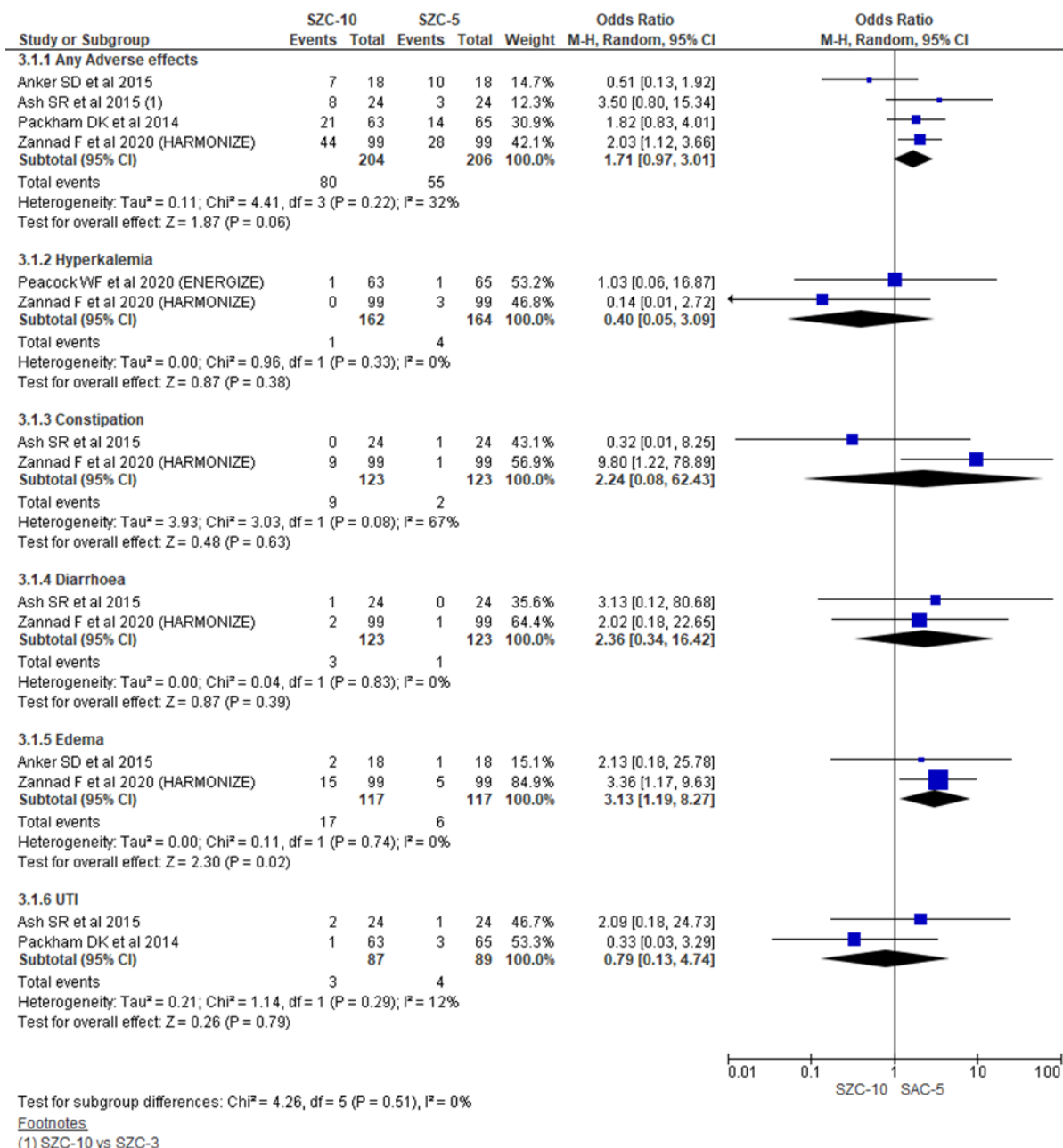
Szczegóły zaprezentowano na poniższych rysunkach.



Rysunek 5. Działania niepożądane pomiędzy grupą patriomeru a grupą placebo (Shrestha 2021)



Rysunek 6. Działania niepożądane pomiędzy grupą SZC a grupą placebo (Shrestha 2021)



Rysunek 7. Zdarzenia niepożądane między dwiema różnymi dawkami SZC (Shrestha 2021)

Większość uwzględnionych badań obejmowała pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą oraz przewlekłą niewydolnością serca; jednak wykluczono pacjentów dializowanych lub po przeszczepieniu nerek, którzy są w grupie wysokiego ryzyka rozwoju hiperkaliemii. Badania uwzględnione w analizie miały heterogenną populację pacjentów, zróżnicowaną pod względem grup wiekowych, etiologii hiperkaliemii oraz stosowania diuretyków i inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny, które mogą wpływać na zmniejszenie stężenia potasu w surowicy. Uwzględnione badania miały swoje ograniczenia, takie jak mała wielkość próby, otwarty charakter badania, krótki czas obserwacji oraz wykluczenie pacjentów hospitalizowanych.

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

ChPL Lokelma

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipokaliemia (4,1%) oraz zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%).

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hipokaliemia, zdarzenia związane z obrzękiem, zaparcia.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Lokelma. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy w oparciu o badania RCT (HARMONIZE i ZS-003) przedstawiono dowody dotyczące skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w porównaniu z placebo w fazie wstępnej oraz fazie podtrzymującej u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią.

Wśród pacjentów ambulatoryjnych z hiperkaliemią stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu prowadziło do istotnego statystycznie obniżenia poziomu potasu w surowicy do wartości referencyjnych w ciągu 48 godzin w porównaniu do placebo. Dodatkowo normokaliemia u pacjentów stosujących SZC utrzymywała się przez cały okres obserwacji, czyli przez 28 dni.

SZC w porównaniu do placebo prowadził do większej stabilizacji poziomu potasu, niższego średniego stężenia potasu, wyższego odsetka pacjentów pozostających normokaliemicznych, większej liczby dni normokaliemicznych i dłuższego czasu do wystąpienia hiperkaliemii (różnice istotne statystycznie). W grupie pacjentów dializowanych więcej osób otrzymujących SZC miało poziom potasu w normie przed dializą i nie wymagało terapii ratunkowej.

Podczas stosowania SZC występowały niepożądane działania żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia czy biegunki. Inne działania niepożądane, które wymagają monitorowania, to obrzęki i hipokaliemia, szczególnie przy wyższej dawce SZC (10 g).

Należy zwrócić uwagę, że w opinii jednego z ekspertów ankietowanych przez Agencję pacjenci dializowani nie skorzystają z wnioskowanej terapii, stężenie potasu w płynie dializacyjnym można dostosować do potrzeb pacjenta. W rekomendacji NICE 2022 również nie zaleca się stosowania SZC u pacjentów dializowanych. Niemniej jednak w niderlandzkiej rekomendacji refundacyjnej ZIN 2021 dopuszczono podawanie SZC u pacjentów dializowanych, ale jedynie w dni, kiedy dializa nie jest przeprowadzana.

Ograniczeniem dowodów dotyczących skuteczności SZC jest brak lub ograniczone dane dotyczące istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak: możliwość kontynuowania leczenia inhibitorami RAAS, częstość występowania hiperkaliemii, hospitalizacje związane z hiperkaliemią, czy śmierć z powodu hiperkaliemii.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z wybranym komparatorem, tj. patiromerem, lub z jakimkolwiek aktywnym komparatorem. W analizie wnioskodawcy dla większości punktów końcowych przedstawiono jedynie zestawienia wyników badań RCT porównujących SZC vs PLC i patiromer vs PLC. Jedynie przeprowadzone porównanie pośrednie, przedstawione w ramach dodatkowych dowodów, dotyczy

Niemniej jednak na podstawie [redacted] nie można wnioskować o wyższej skuteczności SZC w porównaniu do patiromeru. Tym bardziej, że wg wyników metaanalizy sieciowej Dong 2022 (ranking SUCRA) SZC miał słabszy efekt obniżający poziom potasu (MD: -0,37; 95% CI: -0,55; -0,21) niż patiromer (MD: -0,41; 95% CI: -0,79; -0,014).

Także wnioskowanie o równej skuteczności SZC i patiromeru możliwe jest jedynie w bardzo ograniczonym stopniu. W kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2020 zaznaczono, że niejasne jest, czy SZC ma podobną wartość lub wartość dodaną w porównaniu do innych leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (rozdz. 3.4.1) u pacjentów z ostrą hiperkaliemią SZC jest lekiem z wyboru, ponieważ szybciej obniża poziom potasu we krwi. Natomiast u pacjentów z przewlekłą hiperkaliemią lekiem z wyboru wydaje się być patiromer, ponieważ SZC zwiększa wchłanianie sodu, co może nasilać obrzęki. Niemniej

jednak zarówno SZC, jak i patiromer mają akceptowalny profil bezpieczeństwa w leczeniu hiperkaliemii, a wytyczne kliniczne w algorytmie leczenia pozycjonują je w tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej (Rysunek 1).

Ponadto ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest fakt, że uwzględnione badania dotyczą niejednorodnej grupy pacjentów, u których hiperkaliemia wystąpiła w wyniku różnych chorób, a nie tylko przewlekłej choroby nerek (PChN), której dotyczy wniosek. Pacjenci ci otrzymywali również różne terapie chorób podstawowych. Większość badań klinicznych włączonych do analizy miała krótki okres obserwacji, podczas gdy pacjenci z PChN, którzy stosują inhibitory RAAS, przyjmują te leki przewlekle. Włączone dowody naukowe obejmują szerszą populację niż populacja, której dotyczy wniosek, tj. pacjenci z PChN w stopniu 3b-5. Niemniej jednak takie zawężenie populacji jest obecne w wielu rekomendacjach refundacyjnych. Zgodnie ze stanowiskiem eksperta może to wynikać z większej częstości występowania hiperkaliemii wraz ze spadkiem wartości GFR.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena kosztów stosowania leku Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 u dorosłych pacjentów stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Technika analityczna

Wnioskodawca założył brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem i w związku z tym założeniem wykonał analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

W ramach uzupełnienia analiz, w odpowiedzi na uwagę z pisma w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, została przedstawiona także analiza kosztów-konsekwencji (CCA, ang. *cost consequence analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla wnioskowanego leku był patiromer (Veltassa).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok (12 miesięcy).

Model analizy

W celu oszacowania kosztów stosowania analizowanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym wnioskodawca wykorzystał skrócony kalkulatoryjny wykonany w programie Microsoft Excel. W związku z przyjętym założeniem o braku różnic w efektach leczenia pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną, w przeprowadzonej analizie uwzględniono jedynie koszty nabycia leków. Model oblicza cenę za 1 g porównywanych produktów leczniczych, a następnie na podstawie wybranego dawkowania (w przypadku leku Lokelma podawanego osobno dla fazy korygującej i podtrzymującej leczenia) wylicza roczny koszt i różnicę pomiędzy kosztami stosowania analizowanych technologii. W ustawieniach modelu można wybrać obliczenia z perspektywy NFZ lub wspólnej oraz zmienić wysokość dawkowania analizowanych leków (Lokelma – faza korygująca, Lokelma – faza podtrzymująca, patiromer), korzystając z danych wprowadzonych do modelu (dostępne jest od 2 do 4 wariantów dla każdego z parametrów dotyczących dawkowania). Model wnioskodawcy oprócz analizy podstawowej zawiera także analizę progową oraz analizę wrażliwości (scenariuszy). Wnioskodawca dostarczył wspólny model elektroniczny dla analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na (AWB).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W związku z przyjętym przez wnioskodawcę założeniem o braku różnic w efektach leczenia pomiędzy technologią wnioskowaną i komparatorem, AE przeprowadzona została techniką CMA.

Skuteczność kliniczna

Założenie terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych porównywanych technologii oparte zostało na zestawieniu wyników badań klinicznych HARMONIZE i ZS-003 (dla leku Lokelma) oraz OPAL-HK i DIAMOND (dla patiromeru), a dla subpopulacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek na wynikach badań DIALIZE (dla leku Lokelma) oraz PEARL-HD, Amdur 2020, Bushinsky 2016 i Kovesdy 2019 (dla patiromeru).

Dane z badań klinicznych wymienionych powyżej zostały wykorzystane także w zestawieniu konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii wykonanych w ramach CCA przedstawionej w uzupełnieniu analiz.

Uwzględnione koszty

W przeprowadzonej CMA uwzględniono jedynie koszty nabycia leków. W ocenie wnioskodawcy pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań i działań niepożądanych oraz stosowaniem innych leków nie różnicują analizowanych produktów leczniczych.

W celu oszacowania ceny leku Lokelma wykorzystane zostały dane wnioskodawcy, natomiast do oszacowania ceny patiromeru wykorzystano informacje z Obwieszczenia 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. W obliczeniach uwzględniono marże hurtowe i detaliczne zgodnie z nowelizacją ustawy o refundacji, która będzie obowiązywać od stycznia 2025 r. Koszt zakupu 1 g leku Lokelma z perspektywy NFZ oszacowano na [REDAKTOWANE], a z perspektywy wspólnej na [REDAKTOWANE]. W przypadku patiromeru koszt zakupu 1 g leku został oszacowany na 3,79 PLN z perspektywy NFZ i 3,81 PLN z perspektywy wspólnej.

Tabela 22. Koszty zakupu 1 g leków przyjęte w analizie – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna

Koszt zakupu leków [PLN/g]	Lokelma	Patiromer
Perspektywa NFZ	[REDAKTOWANE]	3,79
Perspektywa wspólna	[REDAKTOWANE]	3,81

Tabela 23. Dawkowanie leku wnioskowanego i komparatora przyjęte w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Dawkowanie	Faza korygująca	Faza podtrzymująca
Lokelma	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Patiromer	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W obliczeniach przyjęto długość roku jako 365,25 dni.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca zaprezentował w analizie uśrednioną wartość użyteczności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium od 3b do 5 oraz pacjentów dializowanych na podstawie badania Van Haalen 2020, odnalezionej w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego. Przyjęte wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wartości użyteczności u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) przyjęte przez wnioskodawcę

Stadium choroby	Wartość użyteczności
PChN w stadium 3b	0,82
PChN w stadium 4	0,76
PChN w stadium 5	0,72
Pacjenci dializowani	0,70
Średnia (PChN 3b-5 + pacjenci dializowani)	0,75

Dyskontowanie

Nie dotyczy (horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekracza roku).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ i perspektywa wspólna

Koszty łączne [PLN]	Lokelma	Patiromer	Różnica
Perspektywa NFZ			-7 612,22
Perspektywa wspólna			-7 637,71

Zgodnie z CMA przeprowadzoną przez wnioskodawcę stosowanie leku Lokelma w miejsce patiromeru jest tańsze niezależnie od przyjętej perspektywy. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania dla porównania Lokelma vs patiromer wyniosła z perspektywy NFZ -7 612,22 PLN na korzyść leku Lokelma, a z perspektywy wspólnej -7 637,71 PLN na korzyść leku Lokelma.

Analiza kosztów-konsekwencji (CCA)

W ramach uzupełnienia analiz Wnioskodawca przedstawił także CCA składającą się z zestawienia konsekwencji zdrowotnych porównywanych technologii oraz zestawienia kosztów terapii, analogicznego do zaprezentowanych powyżej wyników analizy podstawowej. Wyniki zestawienia konsekwencji zdrowotnych leku Lokelma i patiromeru przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych leku Lokelma i patiromeru przedstawione w CCA Wnioskodawcy

Lokelma	Patiromer
Skuteczność – pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (populacja ogólna)	
<p>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):</p>	
<ul style="list-style-type: none"> 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); 	<ul style="list-style-type: none"> 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: <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</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>

Lokelma	Patiromer
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.	
Skuteczność – pacjenci poddawani hemodializom (subpopulacja)	
W badaniu DIALIZE wykazano, że odsetek pacjentów, którzy w ciągu 4-tygodniowego okresu oceny utrzymywali stężenie potasu w surowicy na poziomie 4,0–5,0 mmol/l podczas ≥ 3 z czterech zabiegów HD po długim czasie między dializami i nie wymagali leczenia doraźnego był istotnie statystycznie większy u 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% ($p = ns$).	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 poziomu potasu w surowicy wykazano w prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym, jednoośrodkowym 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 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.	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przeprowadzaniem AE metodą CMA, wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Ze względu na wnioskowaną refundację leku Lokelma, przyjęto w analizie założenie, że w wariantcie z perspektywy NFZ cena progowa nie będzie obliczana, jeśli wymagałoby to zwiększenia ceny wnioskowanej technologii powyżej aktualnego limitu finansowania. Z tego powodu wnioskodawca odstąpił od wykonywania analizy progowej w wariantcie z perspektywy NFZ zarówno w przypadku analizy podstawowej, jak i scenariuszy analizy wrażliwości.

W wariantcie z perspektywy wspólnej cena progowa leku Lokelma obliczona przez wnioskodawcę wynosi

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Lokelma nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Z uwagi na fakt, iż patiromer jest obecnie jedynym lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariantcie z perspektywy wspólnej spełniają jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Podane przez wnioskodawcę uzasadnienie niewykonywania analizy progowej w wariantcie z perspektywy NFZ opisano powyżej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowane zostały scenariusze uwzględniające alternatywne wysokości dawek porównywanych leków: 3 scenariusze dla technologii wnioskowanej (1 dotyczący dawkowania w fazie korygującej i 2 dotyczące dawkowania w fazie podtrzymującej) i 3 scenariusze dla komparatora.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przyjęto technikę analizy minimalizacji kosztów (CMA) ze względu na założony brak różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, natomiast w ocenie wnioskodawcy nie było możliwe wykonanie porównania skuteczności wnioskowanej technologii i komparatora. Brak różnic w efektach leczenia pomiędzy analizowanymi lekami został założony jedynie na podstawie zestawienia wyników odnalezionych badań. [redacted], ale na tej podstawie nie można wnioskować o różnicach w skuteczności (szczegóły rozdz. 5.1.2 i 4.3). W ocenie analityków Agencji nie przedstawiono wystarczających dowodów na równorzędność porównywanych technologii i z tego względu właściwą metodą wydaje się pozostawić analiza kosztów konsekwencji (CCA).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 1 roku (12 miesięcy), co jest zasadne, ponieważ analizie podlegały jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku i komparatora.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) w analizie nie dokonywano oszacowań efektów zdrowotnych.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	nd	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT dyskontowanie nie miało w tym przypadku zastosowania, ponieważ horyzont czasowy przyjęty w analizie nie przekraczał roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przegląd systematyczny został przeprowadzony, ale nie podano kryteriów, według których wybrano z wyników przeglądu publikację, na podstawie której zaprezentowano w analizie użyteczności stanów zdrowia. Ponadto nie jest jasne, czy podane wartości dotyczą wskazania wnioskowanego (przywołane badanie dotyczy anemii w przewlekłej chorobie nerek) oraz które wyniki z publikacji zostały wykorzystane w analizie.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) do uzyskania wyniku analizy nie były wykorzystywane użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 6 scenariuszy uwzględniających alternatywne wysokości dawek porównywanych leków.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń przedstawionej analizy ekonomicznej (AE).

Według Wnioskodawcy przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok nie stanowi ograniczenia analizy, ponieważ wydłużenie horyzontu czasowego *nie wpływa na wnioskowanie i tym samym nie podnosi jakości analizy*. Także uwzględnienie w analizie jedynie bezpośrednich kosztów medycznych (tj. koszty leków) niestanowi wg Wnioskodawcy ograniczenia analizy, ponieważ uznano, że pozostałe koszty medyczne nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych, a spodziewany wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność jest niewielki i porównywalny, więc ewentualne różnice w kosztach niemedyceńskich i pośrednich będą pomijalnie małe. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do powyższych kwestii.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Głównym ograniczeniem przedstawionej AE w ocenie analityków Agencji jest niepewność dotycząca założenia wnioskodawcy dotyczącego terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, które zostało uzasadnione prostym zestawieniem wyników badań klinicznych porównywanych leków. Jedyne dostępne porównanie pośrednie zostało opisane w rozdziale 8.2 AKL wnioskodawcy oraz w niniejszej AWA w podrozdziale 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności [redacted] ale jego wyniki dotyczą [redacted] i nie da się na tej podstawie wnioskować o wyższości którejkolwiek z ocenianych technologii. Wnioskodawca wskazał w uzupełnieniu analiz, że australijski PBAC uznał technikę CMA za właściwe podejście w przypadku leku Lokelma i ocenił tę technologię lekową jako niebędącą gorszą od patiromeru oraz mającą podobny profil bezpieczeństwa. Wydaje się jednak, że dostępne dane naukowe pozwalają wnioskować o równorzędności efektów zdrowotnych porównywanych technologii jedynie w bardzo ograniczonym stopniu. W kanadyjskiej rekomendacji CADTH 2020 zaznaczono, że niejasne jest, czy SZC ma podobną wartość lub wartość dodaną w porównaniu do innych leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii. Według niemieckiej rekomendacji G-BA 2022 nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta).
- Badanie Van Haalen 2020, na podstawie którego przyjęto wartości użyteczności zaprezentowane w AE, było finansowane przez wnioskodawcę, a pierwszy autor opisany jest w publikacji jako pracownik wnioskodawcy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń w zakresie danych wejściowych przedstawionej AE.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Należy zwrócić uwagę, że duży wpływ na wynik końcowy AE ma przyjęta wysokość dawki patiromeru. W analizie podstawowej przyjęte zostało dawkowanie [redacted] natomiast przyjęcie w analizie wrażliwości dawki patiromeru [redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca nie podał w analizie informacji nt. przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji zgodnej z definicją zawartą w wytycznych AOTMiT.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał w analizie, iż w celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych. W wyniku przeglądu odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu: Elsi 2024. Według wyników odnalezionej analizy, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lek Lokelma jest terapią tańszą od patiromeru, co jest spójne z wynikami AE wnioskodawcy.

Komentarz Agencji

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne wyników analizy ekonomicznej przyjmując cenę komparatora, tj. patiromeru, która uwzględnia [REDACTED]

W wariantcie drugim prognozowaną kwotę refundacji leku Veltassa przyjęto wg danych otrzymanych z bazy CeZ, które ekstrapolowano liniowo na kolejne miesiące obejmujące horyzont czasowy analizy BIA (dokładne obliczenia przedstawiono w rozdz. 6.3.3). W takim wariantcie, [REDACTED]

Pozostałe parametry przyjęte przez wnioskodawcę w modelu AE pozostawiono bez zmian.

Tabela 28. Obliczenia własne Agencji – wyniki analizy z uwzględnieniem [REDACTED]

Koszty łączne [PLN]	Lokelma	Patiromer	Różnica
Wariant pierwszy			
Perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant drugi			
Perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki obliczeń własnych AOTMiT wykazały, że [REDACTED] powoduje zmianę wnioskowania z analizy. W takim scenariuszu stosowanie leku Lokelma w miejsce patiromeru jest droższe zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej. [REDACTED]

Natomiast [REDACTED]

[REDACTED] nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy, ale obniża uzyskane oszczędności. [REDACTED]

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Lokelma z patiromerem (Veltassa) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5 u dorosłych pacjentów stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron. W związku z założeniem dotyczącym braku różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem, analiza została wykonana techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Lokelma w miejsce patiromeru jest tańsze niezależnie od przyjętej perspektywy. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania dla porównania Lokelma vs patiromer wyniosła z perspektywy NFZ -7 612,22 PLN na korzyść leku Lokelma, a z perspektywy wspólnej -7 637,71 PLN na korzyść leku Lokelma.

Wnioskodawca odstąpił od obliczania ceny progowej w wariantcie analizy z perspektywy NFZ. W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariantcie z perspektywy wspólnej spełniają także kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy w ocenie analityków Agencji jest niepewność dotycząca założenia terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, które zostało uzasadnione jedynie prostym zestawieniem wyników badań klinicznych porównywanych leków. Należy również zwrócić uwagę, że duży wpływ na wynik końcowy AE ma przyjęta wysokość dawki patiromeru. Testowana w analizie wrażliwości zmiana dawkowania

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne

Wyniki wariantu pierwszego obliczeń własnych wskazują na zmianę wnioskowania z analizy

natomiast w wariantcie drugim obliczeń własnych nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy, ale nastąpiło zmniejszenie uzyskanych oszczędności

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Populacja

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

Kluczowe założenia

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym założono, że finansowanie leczenia populacji docelowej pozostanie na obecnych zasadach (brak finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu);
- nowy, w którym założono finansowanie produktu Lokelma w leczeniu populacji docelowej w ramach istniejącej grupy limitowej (270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii) w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

W analizie przyjęto, że w przypadku rozpoczęcia refundacji wnioskowana technologia przejmie udziały wyłącznie od jedynego uwzględnionego w analizie komparatora, tj. patiomeru (produkt leczniczy Veltassa). W związku z powyższym wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił jako różnicę kosztów ponoszonych na zakup leku Veltassa w scenariuszu istniejącym oraz kosztów poniesionych na zakup leku Lokelma w scenariuszu nowym, jedynie w oszacowanej populacji, która będzie leczona sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

Przyjęto, iż pacjenci będą stopniowo rozpoczynać leczenie i założono brak przerywania terapii w całym okresie analizy.

W ramach scenariusza nowego wyodrębniono 3 warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się od siebie oszacowaniem liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze uwzględniające alternatywne wartości rozpowszechnienia oraz przejmowania rynku przez produkt Lokelma. W analizie przyjęto założenie, że produkt Lokelma [redacted] w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

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

Populacja docelowa wskazana we wniosku

Wnioskowana populacja obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAASI, i jest to populacja tożsama ze wskazaniem refundacyjnym dla przyjętego w analizie komparatora, czyli produktu leczniczego Veltassa (patiromer), który był oceniany w Agencji w 2023 roku i jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 270.0. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej wnioskodawca oszacował analogicznie do założeń przyjętych w AWA Veltassa 2023. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce w 2019 roku (w oparciu o Mapy Potrzeb Zdrowotnych MZ z 2020 roku).

Tabela 29. Przewlekła choroba nerek w Polsce według MPZ 2020

PChN w Polsce w 2019 r.		
Parametr	Bezwzględna	Na 100 tys. osób
Zapadalność	137 394,48	357,50
Chorobowość	4 361 113,50	11 346,90

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

Ze względu na brak danych dotyczących epidemiologii przewlekłej choroby nerek w Polsce, do oszacowania odsetków pacjentów w poszczególnych stadiach PChN wykorzystano dane z publikacji Hill 2016 i GBD 2020 (przedstawiające dane dotyczące częstości występowania poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej).

Tabela 30. Odsetki pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN

Stadia PChN	Odsetki występowania stadiów PChN	
	Hill 2016	GBD 2020
G3b	6,83%	7,85%
G4	1,75%	2,58%
G5	0,77%	0,65%

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

Tabela 31. Odsetki pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN, u których występuje hiperkaliemia >5,5mmol/l

Stadia PChN	Odsetek pacjentów
G3b	8,60%
G4	9,30%
G5	17,30%

Odsetek pacjentów, którzy chorują na PChN a jednocześnie przyjmują RAASI (44,76%) przyjęto wg danych z badania Polson 2017 (analiza 1,7 miliona dokumentacji medycznej pacjentów w USA). W ten sposób uzyskano oszacowanie populacji docelowej w dwóch wariantach (wg publikacji Hill 2016 i wg GBD 2020) dla kolejnych 2 lat analizy. Wnioskodawca przyjął założenie, iż docelowa populacja pacjentów w 1. oraz 2. roku analizy będzie jednakowa.

Tabela 32. Liczebność populacji z PChN, hiperkaliemią i przyjmujących RAASI

Populacja docelowa	Hill 2016	GBD 2020
Liczba dorosłych chorych z PChN G3b-5, hiperkaliemią >5,5 mmol/l, stosujących RAASI	17 246	20 035

Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił szacunki dotyczące populacji docelowej przedstawione w AWA Veltassa 2023 przez eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT (prof. Durlik), wg której populacja pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 stosujących inhibitory RAAS wynosi 14 947 chorych.

Na podstawie powyższych oszacowań roczną liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku przyjęto:

- w wariancie podstawowym na poziomie 17 246 w I i II roku analizy;
- w wariancie minimalnym na poziomie 14 947 w I i II roku analizy
- w wariancie maksymalnym na poziomie 20 035 w I i II roku analizy.

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana po objęciu refundacją

Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku wnioskodawca przyjął wg założeń własnych („na podstawie wiedzy rynkowej”). Założono, że Lokelma przejmie udziały jedynie od produktu leczniczego Veltassa ze względu na podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania i analogiczne wskazanie refundacyjne. Wielkość rozpowszechniania oraz przejścia rynku testowano w analizie wrażliwości.

Tabela 33. Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku

Parametr	I rok	II rok
Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii		
Przejmowanie rynku		

Ponadto w analizie założono stopniowe włączanie chorych do leczenia SZC, zatem liczbę leczonych pacjentów przeliczono na liczbę pacjentolat terapii (pełnych 12-mies. terapii) i wyniesie ona:

- w wariancie podstawowym: [redacted]
- w wariancie minimalnym [redacted]
- w wariancie maksymalnym [redacted]

Koszty

W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Lokelma w ramach refundacji aptecznej, w istniejącej grupie limitowej (270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii) [redacted]. W zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego (poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej - rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	17 246	17 246
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]
Liczba pacjentolat stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Wydatki [PLN]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt zakupu leków				
Scenariusz nowy				
Koszt zakupu leków				
Koszty inkrementalne				
Koszt zakupu leków	-2 090 640	-5 253 403	-2 097 639	-5 270 991

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma we wnioskowanej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy NFZ w wysokości ok. 2,09 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,25 mln zł w II. roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej w wysokości ok. 2,10 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,27 mln zł w II. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Parametry rozpowszechnienia oraz udziałów w rynku które przejmie wnioskowana technologia przyjęto wg założeń własnych wnioskodawcy. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości w których testowano alternatywne wartości tych parametrów nie powodowały zmiany wnioskowania z analizy, jednak założenia te budzą wątpliwości analityków (co szerzej opisano w rozdz. 6.3.1)
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Przyjęta w analizie wnioskodawcy [redacted] Analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne BIA [redacted] dla tego leku (wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.3).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wnioskodawcy założono, że wnioskowany lek przejmie udziały tylko od jedynego uwzględnionego komparatora, tj. patiromeru. Nie uwzględniono przejścia rynku od innych terapii (np. pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem potasu).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dostępne dane sprzedażowe leku Veltassa (wg komunikatów DGL za okres kwiecień-wrzesień) wskazują, że prognozowane przez wnioskodawcę rozpowszechnienie wnioskowanej technologii może być przeszacowane. Przyjęcie niższych wartości powodowałoby zmniejszenie liczebności populacji stosującej wnioskowany lek w scenariuszu nowym, a tym samym powodowałoby zmniejszenie oszczędności wykazanych w BIA (nie powodowałoby jednak zmiany wnioskowania z analizy, tj. rozpoczęcie refundacji produktu Lokelma skutkowałoby oszczędnościami dla budżetu NFZ)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie na lek Lokelma oszacowane w analizie wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego), a także testował przyjęcie alternatywnych wartości innych kluczowych parametrów analizy.

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (rozdz. 8 AWB wnioskodawcy oraz aneks do analiz):

1. *Zawężenie populacji względem wskazania rejestracyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AWA Veltassa 2023), zdaniem których hiperkaliemia stanowi problem u pacjentów w zaawansowanych stadiach PChN.*
2. *Brak bezpośrednich danych dotyczących liczby chorych z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, jak również ograniczone dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii. W celu oszacowania populacji docelowej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano dane dotyczące liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek na podstawie Map potrzeb zdrowotnych (MPZ 2020). W dalszych oszacowaniach populacji wykorzystano dane literaturowe (Hill 2016, GBD 2020, Vega 219) dotyczące częstości występowania poszczególnych stadiów przewlekłej choroby nerek w populacji ogólnej, częstości występowania hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w poszczególnych stadiach oraz odsetka pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących inhibitory RAAS. Opisane podejście analityczne jest spójne z podejściem zastosowanym w ocenianej przez AOTMiT w analizie wpływu na budżet dla patiromeru, stanowiącego komparator w niniejszej analizie.*
3. *Populację, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowano z uwzględnieniem prognozowanego rozpowszechnienia wnioskowanej technologii oraz udziału w rynku SZC w kolejnych latach finansowania (na podstawie wiedzy rynkowej Podmiotu Odpowiedzialnego). W analizie uwzględniono stopniowe włączanie chorych do leczenia.*

Komentarz analityków Agencji

Parametry rozpowszechnienia () oraz udziałów w rynku, które przejmie wnioskowana technologia () przyjęto wg założeń własnych wnioskodawcy. Uwzględnienie alternatywnych wartości () tych parametrów w ramach analizy wrażliwości nie powodowało zmiany wnioskowania analizy (wykazane w BIA oszczędności () - wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.2). Należy jednak zwrócić uwagę, że przyjęte w AWA Veltassa 2023 rozpowszechnienie (7,5% w I roku i 15% w II roku analizy) jest (). Ponadto dostępne analitykom AOTMiT dane NFZ dotyczące sprzedaży produktu Veltassa w I półroczu finansowania, wskazują, że przyjęta w analizie wnioskodawcy liczebność chorych stosujących lek Lokelma w scenariuszu nowym może być przeszacowana.

4. *Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych, tj. koszty leków. Ze względu na brak dowodów pochodzących z badań klinicznych (patrz: Analiza kliniczna) wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do patiromeru przyjęto, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych scenariuszy i pominięto je w analizie. Spodziewany jest niewielki porównywalny*

wpływ na zmianę aktywności zawodowej i produktywność związaną z absenteizmem i prezenteizmem - ewentualne różnice w kosztach niemedycznych i pośrednich będą pomijalnie małe.

5. Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT w analizie weryfikacyjnej dla patiromeru (AWA Veltassa 2023) dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru w analizie podstawowej przyjęto na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

[Redacted]

[Redacted]

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęte w analizie dawkowanie patiromeru ma duży wpływ na końcowe wyniki BIA.

[Redacted]

Również ankietowani przez AOTMiT eksperci kliniczni (którzy przyznawali, że nie mieli dotychczas bezpośredniego doświadczenia w stosowaniu produktu Veltassa) wskazali, że średnia dawka tego leku stosowana w praktyce klinicznej

[Redacted]

6. Sodu cyrkonu cyklokrzemian i patiromer są stosowane przewlekłe (przez dłuższy okres czasu). Analogicznie jak w przypadku innych leków stosowanych przewlekłe (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.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Przyjęta w analizie wnioskodawcy

[Redacted] Analitycy Agencji zdecydowali przeprowadzić obliczenia BIA [Redacted]. Wyniki tych obliczeń przedstawiono w rozdz. 6.3.3.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przedstawił wyniki skrajnych wariantów populacji:

[Redacted] minimalnego, w którym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia wnioskowanym lekiem oszacowano na [Redacted]

[Redacted] maksymalnego, w którym liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia produktem Lokelma oszacowano na [Redacted]

Pozostał testowane w analizie wrażliwości parametry przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Parametry testowane w analizie wrażliwości

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
1	Dawkowanie PAT	[redacted]	[redacted]
2	Dawkowanie SZC (faza podtrzymująca)	[redacted]	[redacted]
3	Dawkowanie SZC (faza podtrzymująca)	[redacted]	[redacted]
4	Dawkowanie SZC (faza korygująca)	[redacted]	[redacted]
5	Dawkowanie PAT	[redacted]	[redacted]
6	Dawkowanie PAT	[redacted]	[redacted]

Skróty: PAT – patiomer, SZC - sodu cyrkonu cyklokrzemian

Dodatkowo na prośbę analityków Agencji, wyrażoną w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, wnioskodawca przetestował również założenia dotyczące rozpowszechnienia wnioskowanej technologii oraz przejmowania przez nią rynku [redacted] a także założenia pełnego przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. compliance równy 100%.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia BIA [redacted] obliczenia własne wykonano w dwóch wariantach.

Pozostałe parametry analizy BIA pozostawiono bez zmian. Wyniki BIA uwzględniające [redacted] przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT – wariant pierwszy

Wariant analizy	Inkrementalne koszty BIA [mln zł]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy	-2,09	-5,25	-2,10	-5,27
Obliczenia własne AOTMiT	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki obliczeń własnych AOTMiT dla wariantu pierwszego wykazały, [redacted] powoduje zmianę wnioskowania z analizy. W takim scenariuszu, zamiast oszczędności, wykazano inkrementalne

wydatki z perspektywy NFZ

W wariantcie drugim przyjęto wg danych otrzymanych z bazy CeZ (zaprezentowanych w rozdz. 3.3), które ekstrapolowano liniowo na kolejne miesiące obejmujące horyzont czasowy analizy BIA. Prognozowane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Prognozowane (źródło: baza CeZ)

Miesiąc		
	I rok	II rok
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
Suma		

Wg prognozy analityków AOTMiT

Wyniki BIA uwzględniające powyższą cenę oraz odpowiednio zmniejszoną liczebność populacji stosującej patiromer przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT – wariant drugi

Wariant analizy	Inkrementalne koszty BIA [mln zł]			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy	-2,09	-5,25	-2,10	-5,27
Obliczenia własne AOTMiT				

Wyniki obliczeń własnych AOTMiT dla wariantu drugiego wykazały,

nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy, ale obniża uzyskane oszczędności.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5 u dorosłych chorych stosujących inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi). Analizę przeprowadzono w porównaniu do kosztów jakie poniesiono by na refundację technologii opcjonalnej, tj. patiromeru (produkt leczniczy Veltassa), od której udziały przejmie Lokelma w scenariuszu nowym.

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma we wnioskowanej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy NFZ w wysokości ok. 2,09 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,25 mln zł w II. roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej oszczędności wyniosą ok. 2,10 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,27 mln zł w II. roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że podobnie jak w analizie ekonomicznej, w modelu BIA [redacted] Przeprowadzone przez analityków Agencji obliczenia własne wykazały, że [redacted] powoduje zmianę wnioskowania z analizy. W takim scenariuszu, zamiast oszczędności, wykazano inkrementalne wydatki z perspektywy NFZ [redacted] nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy, ale obniża uzyskane oszczędności.

Niepewność w analizie wpływu na budżet związana jest również z przyjętymi parametrami rozpowszechnienia oraz udziałów w rynku wnioskowanej technologii, które przyjęto wg założeń własnych wnioskodawcy. Dostępne analitykom AOTMiT dane NFZ dotyczące sprzedaży produktu Veltassa w I półroczu finansowania, wskazują, że przyjęta w analizie wnioskodawcy liczebność chorych stosujących lek Lokelma w scenariuszu nowym może być przeszacowana.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lokelma we wskazaniu leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - www.tlv.se oraz <https://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 3.12.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Lokelma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dotyczące finansowania produktu leczniczego Lokelma w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych: niemiecką G-BA 2021/IQWiG 2021, francuską HAS 2024, niderlandzką ZN 2021, australijską PBAC (wskazanie zawężone do przewlekłej hiperkaliemii w PChN stadium 3-4); trzy rekomendacje pozytywne warunkowo: brytyjską NICE 2022, szkocką SMC 2020, SMC 2022, a także jedną rekomendację negatywną – kanadyjską CADTH 2020.

Ponadto odnaleziono informację, że w 2018 roku walijskie AWTTTC 2018 odstąpiło od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Natomiast irlandzkie NCPE w 2024 r. w dokumencie typu *rapid review* zaleca pełną ocenę HTA w celu oceny efektywności klinicznej i kosztowej stosowania cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych w porównaniu do aktualnej standardowej opieki.

Według pozytywnej rekomendacji HAS 2021 stosowanie SZC wiąże się z niewielką dodaną wartością kliniczną (CAV IV) w obecnym schemacie leczenia hiperkaliemii u osób dorosłych. Według G-BA 2021 nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta), jednakże rekomendacja również jest pozytywna. W rekomendacji ZN 2021 zwrócono uwagę, że działanie SZC podobnie jak polistyrenosulfonianu sodu (SPS), opiera się na wymianie potasu na sód, wobec czego zgodnie z obecną klasyfikacją w GVS technologie te należy uznać za porównywalne.

Pozytywna rekomendacja NICE 2022 ogranicza stosowanie produktu leczniczego Lokelma do:

- nagłych przypadków ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub
- osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli:
 - mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz
 - z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS,
 - nie są poddawani dializie.

Podobne ograniczenia znalazły się w pozytywnych rekomendacjach SMC 2020 i 2022, jednakże bez ograniczenia dotyczącego braku dializy. Należy zwrócić uwagę, że rekomendacja ZN 2021 dopuszcza stosowanie Lokelmy u pacjentów przewlekłe dializowanych, ale jedynie w dni, w które dializa nie jest przeprowadzana.

Negatywna rekomendacja CADTH 2020 wynika z braku wystarczających dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania SZC w porównaniu do obecnie refundowanych metod leczenia. Zwrócono uwagę, że zgodnie z badaniami RCT SZC jest skuteczniejszy niż placebo w redukcji podwyższonego poziomu potasu we krwi i utrzymaniu normokalemii. Natomiast brak dowodów porównawczych względem innych leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii wyklucza wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących porównawczej skuteczności SZC w osiągnięciu i utrzymaniu prawidłowego stężenia potasu w surowicy lub w

odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie lub punkty końcowe dotyczące układu sercowo-naczyniowego i nerek, jakoś życia zależna od stanu zdrowia oraz działania niepożądane.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lokelma

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	CADTH nie rekomenduje cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych, ze względu na brak wystarczających dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania SZC w porównaniu do obecnie refundowanych metod leczenia. Zgodnie z danymi pochodzącymi z kilku badań RCT, SZC jest skuteczniejszy niż placebo w redukcji podwyższonego poziomu potasu we krwi i utrzymaniu normokalemii. Jednakże brak dowodów porównawczych wyklucza wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących porównawczej skuteczności SZC w osiąganiu i utrzymywaniu prawidłowego stężenia potasu w surowicy lub w odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie lub punkty końcowe dotyczące układu sercowo-naczyniowego i nerek, jakoś życia zależna od stanu zdrowia oraz działania niepożądane. W związku z tym niejasne jest, czy SZC ma podobną wartość lub wartość dodaną w porównaniu do innych leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii.
G-BA 2021/ IQWiG 2021 (Niemcy)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	G-BA rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych. Nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta). Brak jest wystarczających danych, w tym danych dla klinicznie istotnych punktów końcowych: śmiertelności, zachorowalności, jakości życia, działań niepożądanych.
HAS 2024 (Francja)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	HAS rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych, refundacja 65%. Stosowanie SZC wiąże się z niewielką dodaną wartością kliniczną (CAV IV) w obecnym schemacie leczenia hiperkaliemii u osób dorosłych. Wykazano skuteczność w porównaniu z placebo w redukcji i normalizacji poziomu potasu w czasie fazy korygującej i zapobieganie nawrotowi hiperkaliemii w fazie podtrzymującej. Profil bezpieczeństwa jest akceptowalny pomimo częstego występowania zdarzeń niepożądanych związanych z obrzękiem. Smak preparatu i brak sorbitolu w składzie może sprzyjać przestrzeganiu zaleceń przez pacjentów i bezpieczeństwu. Należy jednak zwrócić uwagę na brak bezpośredniego porównania z żywicami kationowymiennymi oraz brak danych dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych dotyczących zachorowalności i śmiertelności. Ponadto u większości pacjentów włączonych do badań klinicznych poziom potasu w surowicy wynosił od 5,1 do 5,5 mmol/l.
NICE 2022 (Anglia)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	NICE rekomenduje SZC jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych, jeśli jest używany: <ul style="list-style-type: none"> • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub • u osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz ○ z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS, ○ nie są poddawani dializie. Należy wstrzymać stosowanie SZC, jeśli stosowanie inhibitorów RAAS musi zostać przerwane.
PBAC 2024 (Australia)	Przewlekła hiperkaliemia u dorosłych	PBAC rekomenduje SZC w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u dorosłych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4. PBAC akceptuje twierdzenie, że SZC prawdopodobnie jest nie gorszy (non-inferior) od patorimeru w zakresie skuteczności i podobny w zakresie bezpieczeństwa. Analiza minimalizacji kosztów dla tego porównania jest zasadna i refundacja SZC nie powinna wiązać się z dodatkowymi kosztami dla płatnika. Należy uznać za dawki ekwiwalentne 1 saszetkę SZC (5 g lub 10 g) i 1 saszetkę patorimeru (8,4 g lub 16,8 g).
SMC 2020, SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	SMC rekomenduje SZC przy następujących ograniczeniach: u pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l) z przewlekłą chorobą nerek (CKD) w stadium 3b do 5 i (lub) niewydolnością serca, którzy w przeciwnym razie musieliby zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie inhibitora RAAS w celu utrzymania klinicznie akceptowalnego poziomu potasu w surowicy (normokalemia) (SMC 2020); na oddziałach ratunkowych, w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii, wraz ze standardową opieką (SMC 2022).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZIN 2021 (Królestwo Niderlandów)	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	<p>Instytut Opieki Zdrowotnej rekomenduje SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych (w tej samej rekomendacji rekomendowany jest SPS).</p> <p>Do technologii alternatywnych należą polistyrenosulfonian sodu (SPS, Resonium®) i polistyrenosulfonian wapnia (CPS, Sorbisterit®) oraz polimer kationowymienny - patiromer (Veltassa®). Biorąc pod uwagę, że działanie cyklokrzemianu sodu i cyrkonu, podobnie jak SPS, opiera się na wymianie potasu na sól, obecna klasyfikacja w GVS oznacza, że SPS jest uważany za porównywalny z cyklokrzemianem sodu i cyrkonu. Narodowy Instytut Opieki Zdrowotnej stwierdził, że cyklokrzemian sodu i cyrkonu ma równą wartość w porównaniu z polistyrenosulfonianem sodu (SPS).</p> <p>W fazie korygującej zaleca się stosowanie SZC w dawce 10 g, trzy razy dziennie, w fazie podtrzymującej należy rozpocząć od dawki 5 g raz dziennie, w razie potrzeby dawkę należy zwiększyć do 10 g raz dziennie lub zredukować do 5 g co drugi dzień. W przypadku przewlekłej hemodializy SZC może być podawany jedynie w dni, w które nie jest przeprowadzania hemodializa w dawce 5 g raz na dobę. Dawka może być dostosowana w tygodniowych interwałach od 5 g do maksymalnie 15 g raz na dobę w dniu bez dializy.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CPS - polistyrenosulfonian wapnia; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; GVS – system refundacji leków (Geneesmiddelenvergoedingsstelsel); HAS – la Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; RAAS - układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system); SMC – Scottish Medicines Consortium; SPS - polistyrenosulfonian sodu; SZC - cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy / sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. sodium zirconium cyclosilicate); ZIN – Zorginstituut Nederland;

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Belgia	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Bulgaria	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Chorwacja	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Cypr	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Czechy	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Dania	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Estonia	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Finlandia	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Francja	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Grecja	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Hiszpania	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Holandia	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Irlandia	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Islandia	Nie	[Redacted]	[Redacted]
Liechtenstein	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Litwa	Nd	[Redacted]	[Redacted]
Luksemburg	Tak	[Redacted]	[Redacted]
Łotwa	Nd	[Redacted]	[Redacted]

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Malta	Nd		
Niemcy	Tak		
Norwegia	Tak		
Portugalia	Nd		
Rumunia	Nd		
Słowacja	Nd		
Słowenia	Nd		
Szwajcaria	Nd		
Szwecja	Tak		
Węgry	Nd		
Włochy	Tak		

* Nd (nie dotyczy) - brak dostępności w obrocie (i brak refundacji)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 24.09.2024 r.) produkt leczniczy Lokelma jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.09.2024 r., znak PLR.4500.3458.2024.4.DŻY (data wpływu do AOTMiT 30.09.2024 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), 5g, 30 saszetek, kod GTIN: 05000456088428

we wskazaniu: Leczenie 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).

Problem zdrowotny

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

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

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

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

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

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. (...). Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

Alternatywne technologie medyczne

Eksperci jako technologie medyczne obecnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wymienili: dietę z ograniczeniem potasu, rezygnację z terapii lekami mającymi wpływ na wydalanie potasu przez nerki, w tym ograniczanie RAASi, wyrównanie kwasicy metabolicznej (wodorowęglan sodu), diuretyki pętlowe, polistyrenosulfonian sodu (SPS) i wapnia (CPS) oraz patiromer wapnia (Veltassa).

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie spośród wymienionych wyżej metod postępowania jedynie produkt leczniczy Veltassa (patiromer wapnia) jest refundowanych w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów w PChN i dostępny dla pacjentów w aptekach. Ponadto eksperci wskazali na następujące problemy związane ze stosowaniem pozostałych opcji terapeutycznych: częste nieprzestrzeganie diety i zwiększone ryzyko chorób układu nerwowego związane z niską zawartością świeżych owoców i warzyw i bardzo niską zawartością błonnika w diecie eliminacyjnej; zwiększone ryzyko chorobowości i śmiertelności w przypadku odstawiania/ograniczania RAASi; zależność skuteczności diuretyków od resztkowej czynności nerek i możliwość ostrego uszkodzenia nerek i zaburzeń elektrolitowych; stosowanie wodorowęglanu sodu ograniczone do hiperkaliemii, której przyczyną jest kwasica metaboliczna; zła tolerancja żywic jonowymiennych (CPS i SPS) i ryzyko hipokaliemii.

W związku z powyższym jako komparator dla produktu leczniczego Lokelma należy uznać patiromer wapnia (produkt leczniczy Veltassa). Jak wskazał jeden z ekspertów terapie te są bardzo podobne. Veltassa jest lekiem o tym samym mechanizmie działania co Lokelma - wiąże jony potasu w jelicie uniemożliwiając wchłanianie potasu pochodzącego z pokarmów i dzięki temu zapobiegając hiperkaliemii. Różni się od Lokelmy wymiennikiem jonowym - sól zamiast wapnia. Również dostępne wytyczne kliniczne w algorytmie leczenia pozycjonują cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy i patiromer w tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 badań pierwotnych, w tym:

- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) z placebo: HARMONIZE (ZS-004), ZS-003, DIALIZE.
- 3 randomizowane badania kliniczne porównujące stosowanie patiromeru z placebo: OPAL-HK, DIAMOND, PEARL-HD.

W badaniu HARMONIZE w fazie wstępnej poziom potasu w surowicy uległ obniżeniu z 5,6 mEq/L w chwili początkowej do 4,5 mEq/L po 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji wyniosła 2,2 godziny, 84% pacjentów (95% CI, 79%-88%) osiągnęło normokaliemię po 24 godzinach, a 98% (95% CI, 96%-99%) po 48 godzinach. W fazie randomizowanej poziom potasu w surowicy był istotnie niższy w dniach 8-29 we wszystkich trzech dawkach SZC (4,8 mEq/L [95% CI, 4,6-4,9], 4,5 mEq/L [95% CI, 4,4-4,6] i 4,4 mEq/L [95% CI, 4,3-4,5] dla dawek 5 g, 10 g) w porównaniu do placebo (5,1 mEq/L [95% CI, 5,0-5,2]; $P < 0,001$ we wszystkich porównaniach). Proporcja pacjentów ze średnim poziomem potasu $< 5,1$ mEq/L w dniach 8-29 była istotnie statystycznie wyższa w grupach SZC w porównaniu do placebo (36/45 [80%], 45/50 [90%] w grupach 5 g i 10 g, w porównaniu z placebo 38/82 [46%]; $P < 0,001$ dla każdej dawki w porównaniu do placebo).

W badaniu ZS-003 wykazano, że po 48 godzinach średni poziom potasu w surowicy zmniejszył się z 5,3 mEq/L do 4,8 mEq/L w grupie pacjentów, którzy otrzymali sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 5 g, a w grupie 10 g do 4,6 mEq/L, co oznacza średnie redukcje o odpowiednio 0,5 i 0,7 mEq/L ($P < 0,001$ dla wszystkich porównań). U pacjentów, którzy otrzymali SZC w dawkach 5 g i 10 g, poziom potasu w surowicy utrzymywał się na poziomie 4,7 mEq/L i 4,5 mEq/L, odpowiednio, w fazie podtrzymania, w porównaniu z poziomem powyżej 5,0 mEq/L w grupie placebo ($P < 0,01$ dla wszystkich porównań).

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

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

W analizie SUCRA przedstawionym w opracowaniu wtórnym (Dong 2022) istniało 94,69% prawdopodobieństwo, że SPS był najlepszym lekiem pod względem skuteczności obniżania poziomu potasu, a następnie CPS, patiromer i SZC.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z wybranym komparatorem, tj. patiromerem lub z jakimkolwiek aktywnym komparatorem. W analizie wnioskodawcy dla większości punktów końcowych przedstawiono jedynie zestawienia wyników badań RCT porównujących SZC vs PLC i patiromer vs PLC.

Niemniej jednak na podstawie tylko [redacted] nie można wnioskować o wyższej skuteczności SZC w porównaniu do patiromeru. Tym bardziej, że wg wyników metaanalizy sieciowej Dong 2022 (ranking SUCRA) SZC miał słabszy efekt obniżający poziom potasu (MD: -0,37; 95% CI: -0,55; -0,21) niż patiromer (MD: -0,41; 95% CI: -0,79; -0,014).

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie wyników dla wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia, z uwagi na brak danych w subpopulacjach. W badaniach dotyczących patiromeru częstość występowania zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, hipokaliemii, zaparć, biegunki i nudności była porównywalna w grupie pacjentów otrzymujących patiromer i placebo.

Podczas stosowania SZC występowały niepożądane działania żołądkowo-jelitowe, takie jak zaparcia czy biegunki. Inne działania niepożądane, które wymagają monitorowania, to obrzęki i hipokaliemia, szczególnie przy wyższej dawce SZC (10 g).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W związku z założeniem dotyczącym braku różnic w efektach leczenia technologią wnioskowaną i komparatorem, wnioskodawca przeprowadził porównanie kosztów stosowania leku Lokelma z patiromerem (Veltassa) techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Lokelma w miejsce patiromeru jest tańsze niezależnie od przyjętej perspektywy. Oszacowana różnica rocznych kosztów stosowania wyniosła z perspektywy NFZ -7 612,22 PLN na korzyść leku Lokelma, a z perspektywy wspólnej -7 637,71 PLN na korzyść leku Lokelma.

[redacted] Wnioskodawca odstąpił od obliczania ceny progowej w wariancie analizy z perspektywy NFZ. W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, a oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez

wnioskodawcę w wariantcie z perspektywy wspólnej spełniają także kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy w ocenie analityków Agencji jest niepewność dotycząca założenia terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami, które zostało uzasadnione jedynie prostym zestawieniem wyników badań klinicznych porównywanych leków. Należy również zwrócić uwagę, że duży wpływ na wynik końcowy AE ma przyjęta wysokość dawki patiomeru. Testowana w analizie wrażliwość zmiana dawkowania

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne

Wyniki wariantu pierwszego obliczeń własnych wskazują na zmianę wnioskowania z analizy

natomiast w wariantcie drugim obliczeń własnych nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy, ale nastąpiło zmniejszenie uzyskanych oszczędności

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według oszacowań wnioskodawcy w wariantcie podstawowym objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma we wnioskowanej populacji spowoduje oszczędności z perspektywy NFZ w wysokości ok. 2,09 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,25 mln zł w II. roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej oszczędności wyniosą ok. 2,10 mln zł w I roku refundacji oraz o ok. 5,27 mln zł w II. roku refundacji.

W analizie wnioskodawcy w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali się przeprowadzić obliczenia własne. powoduje zmianę wnioskowania z analizy. W takim scenariuszu, zamiast oszczędności, wykazano inkrementalne wydatki

Niepewność w analizie wpływu na budżet związana jest również z przyjętymi parametrami rozpowszechnienia oraz udziałów w rynku wnioskowanej technologii, które przyjęto wg założeń własnych wnioskodawcy. Dostępne analitykom AOTMiT dane NFZ dotyczące sprzedaży produktu Veltassa w I półroczu finansowania, wskazują, że przyjęta w analizie wnioskodawcy liczebność chorych stosujących lek Lokelma w scenariuszu nowym może być przeszacowana. Przeprowadzone obliczenia własne AOTMiT wykazały, że jednocześnie

nie powoduje zmiany wnioskowania z analizy, ale obniża uzyskane oszczędności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne dotyczące finansowania produktu leczniczego Lokelma w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych: niemiecką G-BA 2021/IQWiG 2021, francuską HAS 2024, niderlandzką ZN 2021, australijską PBAC (wskazanie zawężone do przewlekłej hiperkaliemii w PChN stadium 3-4); trzy rekomendacje pozytywne warunkowo: brytyjską NICE 2022, szkocką SMC 2020, SMC 2022, a także jedną rekomendacją negatywną – kanadyjską CADTH 2020.

Ponadto odnaleziono informację, że w 2018 roku walijskie AWTTTC 2018 odstąpiło od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. Natomiast irlandzkie NCPE w 2024 r. w dokumencie typu *rapid review* zaleca pełną ocenę HTA w celu oceny efektywności klinicznej i kosztowej stosowania cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych w porównaniu do aktualnej standardowej opieki.

Według pozytywnej rekomendacji HAS 2021 stosowanie SZC wiąże się z niewielką dodaną wartością kliniczną (CAV IV) w obecnym schemacie leczenia hiperkaliemii u osób dorosłych. Według G-BA 2021 nie wykazano dodatkowej korzyści stosowania SZC w porównaniu z terapią porównawczą (terapia dostosowana do potrzeb pacjenta), jednakże rekomendacja również jest pozytywna. W rekomendacji ZN 2021 zwrócono uwagę, że działanie SZC podobnie jak polistyrenosulfonianu sodu (SPS), opiera się na wymianie potasu na sód, wobec czego zgodnie z obecną klasyfikacją w GVS technologie te należy uznać za porównywalne.

Pozytywna rekomendacja NICE 2022 ogranicza stosowanie produktu leczniczego Lokelma do:

- nagłych przypadków ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub
- osób z przewlekłą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stopniu 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli:
 - mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz
 - z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora RAAS,
 - nie są poddawani dializie.

Podobne ograniczenia znalazły się w pozytywnych rekomendacjach SMC 2020 i 2022, jednakże bez ograniczenia dotyczącego braku dializy. Należy zwrócić uwagę, że rekomendacja ZN 2021 dopuszcza stosowanie Lokelmy u pacjentów przewlekłe dializowanych, ale jedynie w dni, w które dializa nie jest przeprowadzana.

Negatywna rekomendacja CADTH 2020 wynika z braku wystarczających dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania SZC w porównaniu do obecnie refundowanych metod leczenia. Zwrócono uwagę, że zgodnie z badaniami RCT SZC jest skuteczniejszy niż placebo w redukcji podwyższonego poziomu potasu we krwi i utrzymaniu normokalemii. Natomiast brak dowodów porównawczych względem innych leków refundowanych w leczeniu hiperkaliemii wyklucza wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków dotyczących porównawczej skuteczności SZC w osiąganiu i utrzymywaniu prawidłowego stężenia potasu w surowicy lub w odniesieniu do takich punktów końcowych jak przeżycie lub punkty końcowe dotyczące układu sercowo-naczyniowego i nerek, jakoś życia zależna od stanu zdrowia oraz działania niepożądane.

Uwagi dodatkowe

Brak

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Agarwal 2018 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. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):172-180.
- Agarwal 2018 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. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):172-180.
- Agarwal 2019 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. *Lancet.* 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550.
- Agiro 2024 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. *Advances in Therapy.* 2024, 40(6): 2886-2901.
- Ash 2015 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. *Kidney international.* 2015, 88(2): 404-411.
- Butler 2022 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.
- Dong 2022 Dong L, Xu W, Deng Y, Tan J, Qin W. Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Eur J Pharmacol.* 2022 Sep 15;931:175174. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175174. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35964658.
- Fishbane 2019 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.
- Kosiborod 2015 Kosiborod, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA.* 2015, 312(21): 2223-2233.
- 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. *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 19;8:686729. doi: 10.3389/fmed.2021.686729. PMID: 34490289; PMCID: PMC8416895.
- Meaney 2017. Beccari MV, Meaney CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review. *Core Evid.* 2017 Mar 23;12:11-24. doi: 10.2147/CE.S129555. Erratum in: *Core Evid.* 2019 Feb 27;14:1. doi: 10.2147/CE.S205026. PMID: 28356904; PMCID: PMC5367739.
- Middleton, 2023 Middleton, J. P., et al. Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in ESRD Patients: the PEARL-HD Study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2023, 34: 173.
- Packham 2015 Packham, D. K., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *New England journal of Medicine.* 2015, 372(3): 222-231.
- Pitt 2012 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. *Eur Heart J.* 2011 Apr;32(7):820-8.
- Pollack 2023 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. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research.* 2023, 23(2): 241-250.
- 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. *Clinical kidney journal.* 2024,17(5).
- Roger 2019 Roger, S. D., et al. Efficacy and Safety of Sodium zirconium cyclosilicate for Treatment of Hyperkalemia: An 11-Month Open-Label Extension of HARMONIZE. *American Journal of Nephrology.* 2019 50(6): 473-480.

Roger 2021	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.
Rossignol 2020	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.
Shrestha 2021	Shrestha DB, et al Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i> . 2021 Jul 5;95:100635. doi: 10.1016/j.curtheres.2021.100635. PMID: 34367383; PMCID: PMC8326359.2021
Spinowitz 2019	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.
Tardif 2023	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.
Weir 2015	Weir MR, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med</i> . 2015 Jan 15;372(3):211-21.
Zhuo 2022	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.

Rekomendacje kliniczne

KkNef / KkMR/ PTN 2024	Wytyczne konsultantów krajowych dot. PChN w opiece koordynowanej w POZ – 19/07/2024 https://ptmr.info.pl/wytyczne-pchn-ok/
UKKA 2023	Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults, UKKA, https://ukkidney.org/sites/renal.org/files/FINAL%20VERSION%20-%20UKKA%20CLINICAL%20PRACTICE%20GUIDELINE%20-%20MANAGEMENT%20OF%20HYPERKALAEMIA%20IN%20ADULTS%20-%20191223_0.pdf
PTN 2019	Zasady żywienia w przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego; https://journals.viamedica.pl/renal_disease_and_transplant/article/view/66919
KDIGO 2024	Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2024 https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/
NICE 2021	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline [NG203] https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173

Rekomendacje finansowe

CADTH 2020	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). SODIUM ZIRCONIUM CYCLOSILICATE (LOKELMA — ASTRAZENECA CANADA INC.). 2020. https://www.cadth.ca/sodium-zirconium-cyclosilicate
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Natrium-Zirconium-Cyclosilicat (Hyperkaliämie). 2021. https://www.g-ba.de/beschluesse/5022/
HAS 2024	Haute Autorité de Santé (HAS). LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) – Hyperkaliémie. 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3515714/fr/lokelma-cyclosilicate-de-zirconium-sodique-hyperkaliemie
NCPE 2024	National Centre for Pharmacoeconomics. Sodium Zirconium Cyclosilicate (Lokelma®). HTA ID: 24039. https://www.ncpe.ie/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-hta-id-24039/
NICE 2019 (aktualizacja 2022)	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance TA599. https://www.nice.org.uk/guidance/ta599/chapter/1-Recommendations

PBAC 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 https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/recommendations-made-by-the-pbac-march-2024
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2020. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-resub-smc2288/
SMC 2022	Scottish Medicines Consortium (SMC). Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). 2022. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sodium-zirconium-lokelma-abb-smc2515/
ZN 2021	Zorginstituut Nederland. Natriumzirkoniumcyclosilicaat (Lokelma®). 2021. https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/02/12/qvs-assessment-of-sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma

Pozostałe publikacje

AWA Veltassa 2023	AOTMiT. AWA Veltassa 2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Veltassa (patiomer wapniowy) we wskazaniu: patiomer stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów stosujących RAASi. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 28.09.2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AWA/90_AWA_OT.423.0.18.2023_Veltassa_BIP_REOPTR.pdf
ChPL Lokelma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lokelma (aktualizacja 11.01.2024 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma#product-info
ChPL Veltassa	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Veltassa (aktualizacja 11.06.2024 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veltassa#product-info
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.
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.

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza kliniczna. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza ekonomiczna. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest Sp. z o.o. Warszawa 2024.