



Rekomendacja nr 159/2024

z dnia 31 grudnia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Lokelma (cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy)
w aptece na receptę 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)**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma (cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) w aptece na receptę 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).

Prezes **wskazuje dodatkowe warunki** objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

Warunkiem pozytywnej rekomendacji jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka polegającego na zwrocie kwoty za każde zrefundowane opakowanie (payback) oraz zwrocie nadwyżki całkowitej kwoty refundacji względem przyjętego maksymalnego poziomu (cap).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności wprowadzenia do refundacji monoterapii z wykorzystaniem związku nieorganicznego – cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego [CSC] w analogicznym wskazaniu jak refundowany od kwietnia 2024 r. patiromer. Pomimo różnic w budowie chemicznej działanie terapeutyczne tych substancji polega na wiązaniu jonów potasowych w świetle przewodu pokarmowego, skutkujące obniżeniem jego stężenia w surowicy krwi. Populacją docelową są pacjenci dorośli, u których doszło do utrzymującej się hiperkaliemii współistniejącej z przewlekłą chorobą nerek. Pacjenci z tej grupy poza patiromerem są poddawani również interwencji żywieniowej polegającej na stosowaniu kardioprotekcyjnej diety z ograniczeniem potasu. Istotne jest również optymalizowanie farmakoterapii – modyfikacje dawek leków oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron [RAASi], zastosowanie diuretyków zwiększających wydalanie potasu. Mając na względzie powyższe ocenia się, że populacja docelowa ma zaspokojone potrzeby zdrowotne.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii opiera się wyłącznie na zestawieniu danych względem patiromeru [PAT]. Taki rodzaj porównań w znaczący sposób ogranicza wnioskowanie o dodatkowym efekcie zdrowotnym względem dostępnej opcji. Biorąc pod uwagę dostępne dane można przyjąć, że technologie oceniane są zbliżonej skuteczności (zmiana poziomu potasu w 2. tygodniu obserwacji wskazywała na ok. pięciokrotnie wyższą redukcję względem placebo, odsetek dalszego stosowania RAASi w fazie podtrzymującej był wyższy w grupie patiromeru niż w grupach CSC). Profil bezpieczeństwa CSC wydaje się być również porównywalny względem patiromeru. Badanie skuteczności praktycznej Zhuo 2022 wskazuje, że rozpoczęcie leczenia CSC związane jest z numerycznie większym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do rozpoczęcia leczenia patiromerem, wyniki nie były istotne statystycznie. Niemniej w oparciu o dostępne dane oceniana technologia nie przynosi dodatkowych efektów zdrowotnych w ocenianym stanie klinicznym względem aktualnego zaopatrzenia przez system.

Analiza minimalizacji kosztów dostarczona przez wnioskodawcę sugeruje, że CSC byłaby technologią tańszą niż patiromer. Analiza decyzji refundacyjnej przekazywanej przez Ministerstwo Zdrowia dla produktu leczniczego Veltassa (patiromer) wskazuje, że stosowanie CSC może być jednak droższe na zaproponowanych warunkach finansowych. Ograniczeniem wnioskowania dotyczącego relacji kosztów terapii względem siebie jest wysoka niepewność związana z wielkością populacji docelowej i rozkładu udziałów. Wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej w ciągu pierwszych dwóch lat obowiązywania decyzji według analizy wnioskodawcy uległyby obniżeniu o ok. 7 mln zł. Obliczenia uwzględniające faktyczne warunki finansowania patiromeru wskazują, że finansowanie CSC mogłoby się wiązać z dodatkowym kosztem płatnika w wysokości ok. █████ zł przez pierwsze dwa lata. W związku z brakiem dodatkowych efektów klinicznych względem refundowanego już patiromeru technologie te nie powinny być zróżnicowane pod względem kosztów.

Odnaleziono osiem dokumentów z ocen technologii pochodzących z zagranicy. W zdecydowanej większości wskazuje się precyzyjnie określoną populację docelową. Część dokumentów wskazuje także na przydatność tej technologii na oddziałach ratunkowych w ostrej hiperkaliemii. Instytucje zwracają również uwagę na brak bezpośrednich porównań na podstawie którym można by wnioskować o dodatkowych efektach zdrowotnych względem alternatyw. Australijska agencja PBAC odniosła się do problemu decyzyjnego analogicznego do aktualnej sytuacji polskiej – porównanie CSC względem patiromeru. W dokumencie wskazano zasadność wnioskowania o porównywalnych efektach zdrowotnych co powinno przekładać się na identyczne koszty stosowania tych technologii. Negatywna rekomendacja kanadyjska CADTH 2020 jest uzasadniona brakiem dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści względem refundowanych w systemie metod leczenia hiperkaliemii oraz brak danych klinicznych względem twardych, klinicznie istotnych punktów końcowych.

Mając na względzie dostępność alternatywnych technologii medycznych, brak dowodów na dodatkowe efekty zdrowotne, które miałyby być dostarczane przez ocenianą technologię oraz fakt, że przyjęcie rzeczywistego poziomu kosztów dla technologii alternatywnej powoduje zmianę wnioskowania co do relacji kosztów technologii ocenianej Prezes Agencji rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Lokelma pod warunkiem podjęcia instrumentu podziału ryzyka opartego o payback lub cap.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Lokelma (cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy), 5 g, 30 saşetek, kod GTIN: 05000456088428, cena zbytu netto: ████████ zł;

w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym: 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). Proponowana odpłatność: ryczałt. We wspólnej grupie limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii – patiromer.

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Hiperkaliemię definiuje się jako zwiększenie stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l. Przyjmuje się 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 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR oraz albuminurii. Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy.

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.

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że w latach 2019-2023 liczba pacjentów z niewydolnością nerek, u których sprawozdano również hiperkaliemię wynosiła około 11-12 tys. rocznie, najwięcej pacjentów sprawozdano w 2023 roku – 12,4 tys.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazuje się patiromer, który jest zawarty w refundowanym od kwietnia 2024 r. produkcie leczniczym Veltassa.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy jest niewchłanianym, niepolimerowym nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach in vitro CSC jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. CSC 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lokelma jest wskazana do stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów. W związku z czym, wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo CSC względem patiromeru w leczeniu pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku wyłącznie w formie zestawienia wyników. Do analizy klinicznej włączono po trzy randomizowane badania, zarówno dla CSC jak i dla patiromeru. Badania randomizowane były bezpośrednim porównaniem dla interwencji polegającej na stosowaniu związków wiążących potas w jelicie względem placebo.

Skrótowa charakterystyka badań:

CSC:

- ZS-003 (N = 754; 158 PLC, 154 CSC 1,25 g, 141 CSC 2,5 g, 157 CSC 5 g, 143 CSC 10 g)
randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, dorośli z poziomem potasu w surowicy od 5,5 mmol/l do 6,5 mmol/l;
- HARMONIZE (N = 251; 85 PLC, 45 CSC 5 g, 51 CSC 10 g, 56 CSC 15 g)
randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, dorośli z poziomem potasu we krwi $\geq 5,1$ mmol/l mierzonej systemem i-STAT);
- DIALIZE (N = 196; 99 PLC, 97 CSC)
randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, 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;

patiromer:

- DIAMOND (N = 878; 439 PLC, 439 patiromer)
randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, dorośli z niewydolnością serca, stężenie potasu $>5,0$ mmol/l;
- OPAL-HK (N = 107; 52 PLC, 55 patiromer)
randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, pacjenci w wieku 18-80 lat z poziomem potasu w surowicy od 5,1 mmol/l do 6,5 mmol/l, z eGFR 15-60 ml/min/1,73 m²;
- PEARL-HD (N = 33; 16 PLC, 17 patiromer)
randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, pacjenci w wieku 18 lat lub starsi, ze schyłkową niewydolnością nerek leczoną za pomocą hemodializ trzy razy w tygodniu przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją.

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, kompletności wyników, selektywnego raportowania. Nieznane ryzyko błędu systematycznego było związane z brakiem opisu procesu randomizacji

(HARMONIZE, ZS-003, OPAL-HK, PEARL-HD), brakiem zaślepienia badaczy i pacjentów (OPAL-HK, PEARL-HD), braku zaślepienia oceny efektów zdrowotnych (HARMONIZE, ZS-003, PEARL-HD, DIALIZE).

Skuteczność

Zmiana poziomu potasu – 2. tydzień

- CSC – badanie HARMONIZE – dzień 15, średnia zmiana poziomu potasu w fazie randomizowanej 0,1 (95% CI -0,1; 0,3) w porównaniu z 0,5 (0,4; 0,7) w grupie PLC.
- Patiromer – badanie DIAMOND – tydzień 2., skorygowana średnia zmiana poziomu potasu 0,04 (95% CI -0,005; 0,084) w porównaniu z 0,178 (0,133; 0,223) w grupie PLC.

Dalsze stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron na końcu fazy podtrzymującej

- CSC – badanie ZS-003 – 58% (5 g), 68% (10 g); badanie HARMONIZE – 69% (5 g), 70% (10 g).
- Patiromer – badanie OPAL-HK – 94%.

Bezpieczeństwo

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

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy uwzględniono:

Dong 2022 - przegląd systematyczny celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa czterech środków wiążących potas: CSC, SPS (polistyrenosulfonian sodu), CPS (polistyrenosulfonian wapnia) i patiromer.

Wykazano pozytywny wpływ na obniżenie potasu przez CSC, SPS, CPS i patiromer w porównaniach do placebo. Spośród czterech leków, SPS miał najsilniejszy efekt obniżający poziom potasu (MD: -0,94; 95% CI: -1,4; -0,48), następnie CPS (MD: -0,46; 95% CI: -0,93; -0,02), patiromer (MD: -0,41; 95% CI: -0,79; -0,01) oraz CSC (MD: -0,37; 95% CI: -0,55; -0,21). W analizie SUCRA wykazano, że na 95% SPS był najlepszym lekiem obniżającym potas, najgorszym wśród analizowanych był CSC.

Zhuo 2022 - badanie efektywności praktycznej w kohortach pacjentów stosujących CSC lub patiromer.

Dla porównania CSC i patiromeru nie wykazano istotnego statystycznie zwiększenia ryzyka hospitalizacji z powodu pierwotnej niewydolności serca (HR=1,15 [95%CI: 0,76; 1,74], p=ns) oraz ryzyka zgonu (HR=1,16 [95%CI: 0,73; 1,86], p=ns). Wyniki badania wskazują, że rozpoczęcie leczenia CSC związane jest z numerycznie większym ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu do rozpoczęcia leczenia patiromerem, wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

ChPL Lokelma

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipokaliemia (4,1%) oraz zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%). W 2 otwartych badaniach klinicznych z ekspozycją na produkt leczniczy Lokelma do 1 roku z udziałem 874 pacjentów, następujące zdarzenia były zgłaszane przez prowadzących badanie jako powiązane z lekiem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe [zaparcia (2,9%), nudności (1,6%), biegunka (0,9%), bóle brzucha/wzdęcia (0,5%) i wymioty (0,5%)] oraz reakcje nadwrażliwości [wysypka (0,3%) i świąd (0,1%)]. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żadne z nich nie zostało zgłoszone jako zdarzenie ciężkie i na ogół ustępowały, gdy pacjent kontynuował leczenie. Ze względu na otwarty plan badania, związek przyczynowo-skutkowy między tymi zdarzeniami a produktem leczniczym Lokelma nie może być ostatecznie ustalony. W badaniach klinicznych

prowadzonych w krajach, w których populacja badania była głównie pochodzenia azjatyckiego, u pacjentów niedializowanych otrzymujących produkt Lokelma występowały zaparcia z szacunkową częstością 8,9%; zaparcia ustępowały po dostosowaniu dawki lub zakończeniu leczenia.

Ograniczenia oceny klinicznej

- Jako główne ograniczenie analizy klinicznej należy wskazać, że odnalezione dowody nie referują do populacji będącej przedmiotem wniosku. Populacja określona przez kryteria włączenia była w większości przypadków szersza a w publikacjach nie raportowano wyników w podgrupach bardziej zbliżonych charakterystyką do brzmienia wskazania wnioskowanego.
- Ograniczona liczba badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną terapię z wybranym komparatorem, tj. patiromerem, lub z jakimkolwiek aktywnym komparatorem. Aktualnie dostępne są jedynie wyniki badania Zhuo 2022 dla porównania typu propensity score matching, gdzie zaprezentowano modelowanie wyników w zakresie rzeczywistej skuteczności.
- Randomizowane badania dla technologii porównywanych – CSC i patiromer – charakteryzuje znacząca heterogeniczność zarówno kliniczna jak i metodyczna. Powyższe skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego między technologiami.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej. Porównano CSC względem patiromeru.

Uwzględniono wyłącznie koszty leków.

Wyniki analizy podstawowej

Oszacowano, że stosowanie CSC jest tańsze o ponad 7,5 tys. zł względem patiromeru.

W oparciu o przyjęte założenia w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), byłaby wyższa od wnioskowanych.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości uwzględniono 6 wariantów dla alternatywnych wielkości dawkowania, w żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskovania.

Obliczenia Agencji

Wnioskodawca w analizie podstawowej wskazującej na wyższe koszty paciromeru założenia dotyczące cen przyjął na podstawie danych dostępnych w domenie publicznej, czyli obwieszczenia Ministra Zdrowia. Natomiast przyjmując aktualnie obowiązujące zapisy RSS dla refundowanego od kwietnia produktu leczniczego Veltassa, zaproponowane warunki finansowe dla Lokelma nie są korzystne, zmienia się wnioskovanie względem analizy podstawowej. Oszacowano, że roczne koszty stosowania CSC byłyby wyższe o ok. [REDACTED] zł względem paciromeru. Inny wariant oszacowań, w którym przyjęto [REDACTED]

[REDACTED], nie powoduje zmiany wnioskovania z analizy podstawowej wnioskodawcy, ale obniża różnicę kosztów.

Ograniczenia oceny ekonomicznej

Głównym ograniczeniem może być przyjęcie założenia o równorzędności terapeutycznej ocenianej technologii oraz komparatora. Ponadto wnioskovanie o kosztach jest zależne od wielkości i charakterystyki klinicznej populacji docelowej oraz udziałów jakie zostaną osiągnięte w rynku.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem badania RCT dla CSC względem paciromeru zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lokelma, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (paciromer) jest zależna od przyjętych założeń i wynosi [REDACTED] zł (wariant wnioskodawcy) oraz [REDACTED] zł (wynik oszacowań Agencji w wariantcie I).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w I roku,
- [redacted] (MIN: [redacted]; MAX: [redacted]) pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma może wiązać się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] zł w I roku,
- [redacted] zł w II roku refundacji.

Koszty leku wyniosą [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości, w której uwzględniono alternatywne założenia dotyczące dawkowania, liczebności populacji docelowej, rozpowszechnienia wnioskowanej technologii oraz przejmowania przez nią rynku nie wykazały zmiany wnioskowania w zakresie uzyskiwanych wyników (oszczędności).

Obliczenia Agencji

Wyniki oszacowań wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma może wiązać się:

- ze zwiększeniem wydatków płatnika w Wariantcie I ([redacted]) o:
 - [redacted] zł w I roku,
 - [redacted] zł w II roku refundacji
- ze zmniejszeniem wydatków płatnika w Wariantcie II ([redacted]) o:
 - [redacted] zł w I roku,
 - [redacted] zł w II roku refundacji.

Ograniczenia oceny wpływu na budżet

Wskazuje się znaczną niepewność w zakresie liczebności populacji docelowej oraz rzeczywistych udziałów (konkurencja produktów wiążących potas).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedłożył propozycji RSS.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN 2019, 2024);
- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO 2024);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2021).

W polskich wytycznych wskazuje się na dietę z ograniczeniem potasu i sodu jako podstawę postępowania wśród pacjentów z hiperkaliemią w przewlekłej chorobie nerek. Wskazuje się jednocześnie, że zastosowanie leków RAASI zwiększa ryzyko hiperkaliemii, niemniej przed podjęciem decyzji o modyfikacji dawkowania należy uregulować poziom potasu.

Wytyczne międzynarodowego towarzystwa wskazują na zastosowanie leków wiążących potas w drugiej linii w przypadku, gdy przegląd stosowanej farmakoterapii (szczególnie wskazano na stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych [NLPZ] lub trimetoprimu – leków z grupy RAASI) oraz interwencja żywieniowa (ocena spożycia potasu w diecie połączona z kontrolą zawartości) okazałyby się nieskuteczne.

Brytyjskie wytyczne wskazują na przywiązanie szczególnej uwagi do planowania racjonalnej farmakoterapii pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. CSC i patiromer zalecane są jako opcja leczenia hiperkaliemii u dorosłych tylko w następujących przypadkach: w opiece ratunkowej w przypadku ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii, 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 hiperkaliemii oraz nie są dializowani.

Pozostałe dokumenty z opisano w Analizie Weryfikacyjnej.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono osiem dokumentów z ocen technologii pochodzących z zagranicy, z których cztery wskazywały na pozytywne rozstrzygnięcie G-BA 2021, HAS 2024, ZIN 2021, PBAC 2024; w trzech wskazano warunki po spełnieniu których rozstrzygnięcie uznaje się za pozytywne NICE 2022, SMC 2020, SMC 2022 oraz jedno stanowisko negatywne CADTH 2020. W zdecydowanej większości wskazuje się precyzyjnie określoną populację docelową. Część dokumentów wskazuje także na przydatność tej technologii na oddziałach ratunkowych w ostrej hiperkaliemii. Instytucje zwracają również uwagę na brak bezpośrednich porównań, na podstawie którym można by wnioskować o dodatkowych efektach zdrowotnych względem alternatyw. Australijska agencja PBAC odniosła się do problemu decyzyjnego analogicznego do aktualnej sytuacji polskiej – porównanie CSC względem patiromeru. W dokumencie wskazano zasadność wnioskowania o porównywalnych efektach zdrowotnych co powinno przekładać się na identyczne koszty stosowania tych technologii. Negatywna rekomendacja kanadyjska CADTH 2020 jest uzasadniona brakiem dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści względem refundowanych w systemie metod leczenia hiperkaliemii oraz brak danych klinicznych względem twardych, klinicznie istotnych punktów końcowych.

Dodatkowo 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 (CSC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych w porównaniu do aktualnej standardowej opieki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lokelma we wskazaniu zbliżonym do ocenianego jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W kolejnych 6 wskazywane są ograniczenia populacji docelowej pacjentów wykraczające poza przedmiot niniejszej oceny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30 września 2024 r. (znak pisma: PLR.4500.3458.2024.4.DŻY) w sprawie oceny leku:

- Lokelma (cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy), 5 g, 30 saşetek, kod GTIN: 05000456088428, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, określonym 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 153/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2024 z dnia 23 grudnia 2024 roku w sprawie oceny leku Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.
2. Raport nr OT.423.0.14.2024. 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. Data ukończenia: 11 grudnia 2024 r.