Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca

Analiza kliniczna

Warszawa, 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści 3

Wykaz skrótów i akronimów 6

Streszczenie 7

Słowa kluczowe 12

1 Cel analizy 13

2 Analiza problemu decyzyjnego 15

2.1 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne 16

2.1.1 Hiperkaliemia 16

2.1.2 Przewlekła choroba nerek 17

2.1.3 Niewydolność serca 18

2.2 Opis technologii opcjonalnych – aktualny status finansowania 18

3 Metody 20

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia 20

3.1.1 Kryteria włączenia 20

3.1.2 Kryteria wykluczenia 21

3.2 Źródła danych 22

3.3 Strategia wyszukiwania badań 23

3.4 Selekcja informacji 25

3.5 Ocena wiarygodności badań 25

3.6 Strategia ekstrakcji danych 26

3.7 Analiza statystyczna 26

4 Wyniki przeglądu systematycznego 27

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych 27

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych 32

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 35

4.2.1 Metody badań randomizowanych 40

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych 44

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia 46

4.2.4 Charakterystyka populacji 47

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych 51

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia 53

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych 56

4.3.1 Badanie CONTINUITY (NCT0534769) 59

5 Analiza skuteczności klinicznej 62

5.1 Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia 62

5.2 Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy 64

5.3 Odstetek pacjentów z normokaliemią 66

5.4 Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii 69
6 Analiza bezpieczeństwa 70
7 Analiza efektywności praktycznej 75
7.1 Ocena jakości badań 86
8 Dodatkowe dowody naukowe 90
8.1 Badania PRIORITIZE-HF 93
8.1.1 Skuteczność 94
8.1.2 Bezpieczeństwo 97
8.2 Badania REALIZE-K 100
8.2.1 Skuteczność 103
8.2.2 Bezpieczeństwo 108
8.3 Badanie ZS-002 110
8.3.1 Skuteczność 110
8.3.2 Bezpieczeństwo 112
8.4 Badanie ZS-005 113
8.4.1 Skuteczność 114
8.4.2 Bezpieczeństwo 116
8.5 Badanie ZS-003 118
8.5.1 Skuteczność 118
8.5.2 Bezpieczeństwo 119
8.6 Badanie HARMONIZE 122
8.6.1 Jednoramienna faza wstępna 122
8.6.2 Jednoramienna faza rozszerzona (OLE) 124
8.6.2.1 Skuteczność 125
8.6.2.2 Bezpieczeństwo 126
9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne 127
9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 127
9.2 Europejska Agencja Leków 127
9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków 129
9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych 129
10 Ograniczenia 131
11 Dyskusja 133
12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych 140
13 Wnioski 143
14 Aneks 144
14.1 Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF i REALIZE-K 144
14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad 145
14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane 145

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 147
14.5 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 151
14.5.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych 151
14.5.2 Wersja dla badań kohortowych 153
14.6 Spis badań włączonych 154
14.7 Spis badań wykluczonych 159
14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych 164
14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami 169
Spis rysunków **171**
Spis tabel **173**
Bibliografia **176**

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca**, stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji. **Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.**

Metody

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

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa z datą odcięcia 04 listopada 2025 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad oraz skali Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych oceniono za pomocą skali AMSTAR 2.

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

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 5 opracowań wtórnych. Włączone opracowania wtórne przedstawiały wyniki cząstkowe porównań m. in. sodu cyrkonu cyklokrzemianu z placebo na podstawie badań włączonych do niniejszego opracowania. Wyniki opracowań wtórnych wskazują, że

nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, skutecznie obniżają poziom potasu w surowicy oraz umożliwiają optymalizację leczenia RAASi/MRA w niewydolności serca przy jednocześnie zmniejszonym ryzyku hiperkaliemii.

Wyniki przeglądu systematycznego

Do 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003), które włączono do części głównej analizy.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono również 3 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, w tym 1 badanie przeprowadzone w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3 stadium (badanie ZS-002) oraz 2 2 badania w populacji pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K. Badanie ZS-002 nie kwalifikuje się do części głównej przeglądu ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie oraz krótki czas leczeni (48 godzin) i okres obserwacji (6 dni). Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K wykluczono z części głównej przeglądu ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów (chorzy z normokaliemią).

Dodatkowo zidentyfikowano prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią (ZS-005) w dłuższym horyzoncie czasowym (do 12 miesięcy).

Główne dowody naukowe – fazy randomizowane (podtrzymujące) leczenia

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

W badaniu HARMONIZE w populacji całkowitej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29 **było znacząco niższe we wszystkich grupach SZC** w porównaniu z placebo (SZC 5 g: 4,8 mmol/l [95% CI: 4,6; 4,9], SZC 10 g: 4,5 mmol/l [95% CI: 4,4; 4,6] i PLA: 5,1 mmol/l [95% CI: 5,0; 5,2]; p <0,001). Wyniki w zakresie średniego poziomu potasu w surowicy w trakcie trwania leczenia **w analizowanych subpopulacjach** (pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stosujący RAASi, pacjenci z niewydolnością serca i pacjenci z niewydolnością serca stosujący RAASi) **były spójne z wynikami w populacji ogólnej.**

W badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej 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 29.dnia fazy podtrzymującej oraz 0,3 mmol/l [95%CI: 0,1; 0,4] w grupie SZC 5 g i 0,1 mmol/l [95%CI: -0,1; 0,3] w grupie SZC 10 g 15.dnia fazy podtrzymującej w porównaniu do odpowiednio 0,6 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] i 0,5 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] w grupie placebo. **Różnice pomiędzy analizowanym grupami były istotne statystycznie bez względu na dawkę SZC czy dzień pomiaru stężenia potasu** (29. dzień -

SZC 5 g: MD=-0,3 mmol/l, p=0,007; SZC 10 g: MD=-0,5 mmol/l, p<0,001; 15. dzień - SZC 5 g: MD=-0,2 mmol/l, p=0,02; SZC 10 g: MD=-0,4 mmol/l, p<0,001).

W badaniu ZS-003 średnie zmiany poziomu potasu (odczytane z wykresu) w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej wyniosły ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g i 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 i ok. 0,60 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,50 mmol/l, p<0,05).

Mediana czasu do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w badaniu HARMONIZE (>5,5 mol/l) **była większa w grupie SZC 5 g** (14 dni) i **SZC 10 g** (28 dni) w porównaniu do placebo (7 dni) (odpowiednio: p=0,02 i p<0,01).

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach włączonych do analizy. W badaniu HARMONIZE dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (53% vs 32%) i ciężkich 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.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej SZC lub placebo w zakresie częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń pracy serca, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęków czy poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak zaparcia, biegunka, nudności oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zastoinowej niewydolności serca, niedrożności jelita cienkiego, hepatotoksyczności, zapalenia płuc, zawału mięśnia sercowego i zapalenia tkanki łącznej).

Dodatkowe dowody naukowe - faza wstępna leczenia

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

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

- 1,10 mmol/l [95% CI: -1,1 do -1,0] po 48 godzinach od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);

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

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

U 84% i u 98% pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania HARMONIZE poziom potasu w surowicy był w granicach normy odpowiednio po 24 godzinach i 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji poziomu potasu wyniosła 2,2 godziny (przedział międzykwartylowy: 1,0; 22,3). **W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi**, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). **Wyniki w analizowanej subpopulacji są spójne z wyniki w populacji ogólnej badania.**

Dodatkowe dowody naukowe – wyniki długoterminowe

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

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

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

Wnioski

Analiza skuteczności na podstawie przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. pacjenci z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (HARMONIZE i ZS-003) wskazuje na **korzyść kliniczną w przypadku stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy, odsetka pacjentów z normokaliemią** oraz **czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych na podstawie dodatkowych dowodów naukowych wskazują na **wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w zakresie normalizacji stężenia potasu w ciągu 48 godzin od**

rozpoczęcia leczenia oraz **utrzymania normokaliemii** (3,5-5,0 mmol/l) **przez okres 12 miesięcy** niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

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

Słowa kluczowe

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca** stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji.

Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.

W praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na **dysfunkcję nerek**, takich jak **zaawansowane stadia niewydolności serca** z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek oraz cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoaldosteronizm hiporeninemiczny (Pecoits-Filho 2019). Analiza bazy danych UK *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) wykazała, że **rosnące obciążenie chorobami współistniejącymi wiązało się ze wzrostem ryzyka hiperkaliemii** (Tafesse 2019).

Dowody naukowe wskazują, że wysokie stężenie potasu powoduje **2-5-krotnie większe ryzyko hospitalizacji oraz 1,25-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperkaliemią** w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (Palaka 2020). Ryzyko zgonu **wzrasta nawet 7-krotnie** wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy i jest najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi (Collins 2017).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania, co z kolei wiąże się z ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015, Tang 2023). **Ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii,** które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

W związku z powyższym, pacjenci z niewydolnością serca, którzy stosują inhibitory RAAS i/lub MRA stanowią populacje, która może odnieść wysokie korzyści z leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

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

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) w analizowanym wskazaniu przyjęto standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu hiperkaliemii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: [redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństw sodu cyrkonu cyklokrzemianu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. chronic kidney disease) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków; • przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. heart failure), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.
Interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
Komparator (C)	standardowe postępowanie (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności, na podstawie odpowiedzi na leczenie: • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym; • odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii. Ocena bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	• badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • badania wtórne; • dodatkowe dowody naukowe:

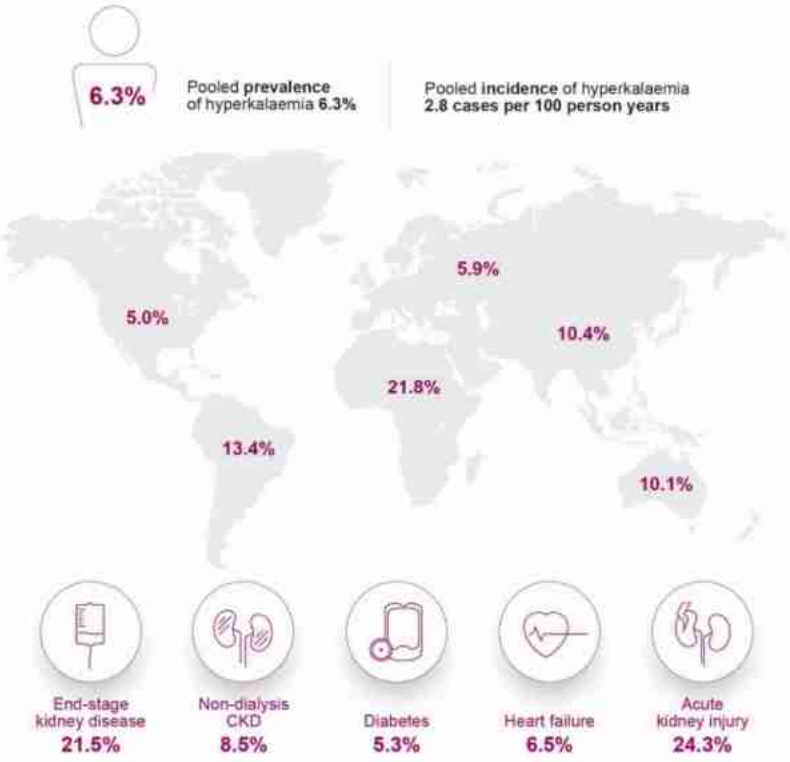
ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); ARNi – inhibitory receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (ang. *angiotensin receptor-neprilysin Inhibitor*); MRA - antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor antagonists)

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

2.1.1 Hiperkaliemia

Dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii są ograniczone. Dodatkowo częstość występowania hiperkaliemii wydaje się różnić w zależności od położenia geograficznego, warunków szpitalnych i różnych populacji pacjentów, a także stosowanej definicji hiperkaliemii (Larivée 2023, Humphrey 2022).

Ryc. 1. Podsumowanie częstości występowania i rozpowszechnienia hiperkaliemii u dorosłych w zależności od regionu geograficznego i chorób współistniejących (Humphrey 2022).



Hiperkaliemia w populacji ogólnej

W populacji ogólnej hiperkaliemia występuje rzadko, a ogólnoświatowa zachorowalność na hiperkaliemię jest trudna do oszacowania z powodu braku rutynowego monitorowania K^+ nawet w populacji pacjentów wysokiego ryzyka. Hiperkaliemia jest stanem przejściowym, dlatego nie ma prospektywnych badań monitorujących stężenie K^+ w surowicy, a co za tym idzie dokładne dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej są niejasne (Palmer 2021).

Według szacunków *National Kidney Foundation* (NKF) na podstawie danych literaturowych **częstość występowania hiperkaliemii w populacji ogólnej wynosi 2-3%,** przy czym w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może wynosić nawet 40-50% (NKF, Kovesdy 2014).

Przegląd systematyczny literatury (SLR) z 2022 r. zidentyfikował 542 badania podające globalną zapadalność i częstość występowania hiperkaliemii (Humphrey 2022). Szacowana częstość występowania hiperkaliemii (bez względu na definicję) we wszystkich badaniach z udziałem osób dorosłych wyniosła 6,3% [95%CI: 5,8; 6,8%], jednak w 258 badaniach z udziałem ≥ 1250 pacjentów częstość występowania wyniosła 4,8% [95%CI: 4,4; 5,2%], co sugeruje niewielkie odchylenie w badaniu. Łączny średni wskaźnik zapadalności wśród wszystkich badań dotyczących dorosłych wyniósł 2,8 [95%CI: 2,3; 3,3] przypadków na 100 osobolat. Częstość występowania w populacji ogólnej (tj. w badaniach przedstawiających pacjentów bez żadnych zdefiniowanych chorób współistniejących lub czynników ryzyka) oszacowano na 1,3% [95%CI: 1,0; 1,8%], podczas gdy częstość występowania wyniosła 0,4 [95%CI: 0,2; 0,8%) przypadków na 100 osobolat (Humphrey 2022).

Hiperkaliemia u pacjentów z chorobami współistniejącymi

Wyższą częstość występowania sK+ > 5 mmol/l obserwuje się u pacjentów z chorobami współistniejącymi, takimi jak **przewlekła choroba nerek niewymagająca dializ (14,6%), niewydolność serca (8,6%)**, cukrzyca (8,4%) i przewlekła choroba nerek (ESKD) (33,3%) (Humphrey 2022). Same w sobie są to choroby bardzo powszechne. Badanie SLR i metaanaliza badań obserwacyjnych szacujących częstość występowania PChN w populacjach ogólnych oszacowały globalną średnią częstość występowania PChN na 13,4% [95%CI 11,7; 15,1%) na podstawie 100 badań obejmujących 6 908 440 pacjentów (Hill 2016).

2.1.2 Przewlekła choroba nerek

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

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

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

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych

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

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

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

2.1.3 Niewydolność serca

Zgodnie z Mapami Potrzeb Zdrowotnych **chorobowość rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca"** (przewlekła, kody ICD-10 I50, I50.0, I50.1, I50.9) **w 2024 roku wynosiła 871 247**, co w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców dało 2 324 (MPZ 2024).

Obserwowana **liczba pacjentów z wykazanym rozpoznaniem niewydolności serca w latach 2014-2016 wyniosła ok. 630 tys./rok**. Szacuje się, ze liczba pacjentów z niewydolnością serca wynosi ok. 600-700 tys. osób (Łyszczarz 2017, HF Raport 2016).

Niewydolność jest jedyną jednostką chorobową układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości zachorowań (Łyszczarz 2017). **Zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Niewydolność serca" w 2024 roku wyniosła 163 537 przypadków w Polsce**. Natomiast współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tys. ludności wyniósł 436,23 (MPZ 2024).

Zgodnie z najnowszymi danymi Departamentu Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia obecnie na niewydolność serca choruje około 1,242 mln Polaków, a zapadalność w Polsce szacuje się na 127 tys. nowych przypadków rocznie (dane na 2018 r.) i od 2013 roku obserwuje się trend spadkowy (dane na 2013 rok mówiły o 182,441 tys. nowych przypadków) (MZ HF).

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

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Obwieszczenie MZ) obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w leczeniu hiperkaliemii, finansowany jest patiromer i sodu cyrkonu cyklokrzemian.

Patiromer (Veltassa®) i sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®) finansowane są w ramach grupy limitowej 270.0. Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii, w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-

5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny).

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

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

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

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja (P)[1]:

- dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu:
  - przewlekłej choroby w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
  - przewlekłej niewydolności serca u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Interwencja (I):

- sodu cyrkonu cyklokrzemianu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL)[2].

Komparatory (C):

- standardowe postępowanie w leczeniu hiperkaliemii[3].

Punkty końcowe (O):

W ramach oceny skuteczności:

---

[1] Ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych wyszukiwania wstępnie nie ograniczono do chorych z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca.

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

[3] W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań w porównaniu z placebo.

- średnia poziom potasu w surowicy / średnia zmiana poziomu potasu w surowicy[4];
- odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym (odstetek pacjentów z normokaliemią);
- optymalizacja leczenia RAASi i/lub MRA.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane.

Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych.

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

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),

[4] Głównym celem leczenia hiperkaliemii jest usunięcie nadmiaru potasu z organizmu (obniżenie poziomu potasu w surowicy), jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta oraz usuniecie przyczyny tego stanu (Szczeklik 2023, Drabczyk 2024), dlatego w pierwszej kolejności włączono badania, w których pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił średni poziom lub średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.

- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska[5],
- badania porównujące różne dawki (schematy) sodu cyrkonu cyklokrzemianu lub badania, w których sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany był tylko w dawkowaniu innym niż przedstawione w ChPL,
- badania, w których oceny skuteczności leczenia dokonywano przed upływem co najmniej 48 godzin[6],
- badania dotyczące leczenia ostrej hiperkaliemii (lub w warunkach szpitalnych);
- badania przeprowadzone u chorych z normokaliemią (bez ryzyka hiperkaliemii);
- badanie przeprowadzone u pacjentów dializowanych[7];
- badania przeprowadzone w populacji chorych z hiperkaliemią i innymi chorobami współistniejącymi bez współistniejącej choroby nerek lub niewydolności serca[8];
- nieadekwatny cel badania[9],
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski;
- liczebność populacji <500 chorych stosujących SZC w badaniach efektywności praktycznej.

3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04 listopada 2025 r.
- EMBASE z datą odcięcia 04 listopada 2025 r.
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 04 listopada 2025 r.
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 04 listopada 2025 r.

[5] wykluczono również badania, w których większość stanowili chorzy rasy innej niż kaukaska.

[6] zgodnie z ChPL, po podaniu zalecanej dawki początkowej (3 x10 g/d) normokaliemia zwykle jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny.

[7] pacjenci objęci aktualnym wskazaniem refundacyjnym dla SZC.

[8] wykluczono badania, w których nie określono, czy włączeni chorzy mieli współistniejącą chorobę nerek (lub określoną wartość eGFR) lub niewydolność serca.

[9] wykluczono badania, w których analizowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia SZC, a nie ich częstość występowania (bezpieczeństwo leczenia) - analizę zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia przedstawiono w rozdz. 9 na podstawie odpowiednich baz danych.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 05 listopada 2025 r.), w tym:

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (*clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 04 listopada 2025 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [redacted] W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, patrz Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, Tab. 5, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

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

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 04.11.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	hyperkalemia [MeSH Terms]	6 997
#2	hyperkalemia [tw]	11 975
#3	hyperpotassemia [tw]	156
#4	#1 OR #2 OR #3	12 038
#5	sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]	165
#6	sodium zirconium cyclosilicate [tw]	306
#7	Lokelma [tw]	20

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#8	#5 OR #6 OR #7	307
#9	**#4 AND #8**	**271**

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 04.11.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'hyperkalemia'/exp	32 504
#2	'hyperkalemia'	34 918
#3	'hyperpotassemia'	224
#4	#1 OR #2	34 918
#5	'sodium zirconium cyclosilicate'/exp	7450
#6	'sodium zirconium cyclosilicate'	789
#7	'Lokelma'	90
#8	#5 OR #6 OR #7	793
#9	**#4 AND #8**	**730**

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 04.11.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	373
#2	hyperkalemia	2 057
#3	hyperpotassemia	4
#4	#1 OR #2 OR #3	2 059
#5	sodium zirconium cyclosilicate	170
#6	Lokelma	30
#7	#5 OR #6	172
#9	**#4 AND #7**	**158**
#10	#9 in Cochrane Reviews	1
#11	#9 in Cochrane Protocols	1
#12	#9 in Trials	156

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 04.11.2025 r.

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

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

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

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad (Jada 1999) i COCHRANE (Higgins 2011), a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR (patrz aneksy 14.2, 14.3, 14.4).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

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

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

W aneksie 14.8 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

3.7 Analiza statystyczna

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

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

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

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

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

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

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 04 listopada 2025 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

Z uwagi na dużą ilość artykułów spełniających kryteria włączenia, wielokrotnie powtarzające się wyniki tych samych badań pierwotnych w odnalezionych przeglądach systematycznych, a także publikacje nowych dowodów naukowych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, zdecydowano o włączeniu do niniejszej analizy jedynie najbardziej aktualnych opracowań wtórnych, tj. opublikowanych po 2021 r.

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono łącznie 16 publikacji, spośród których 12 nie spełniało kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 0). Ostatecznie uwzględniono 4 opracowań wtórnych: Abuelazm 2024, Carvahlo 2023, Dong 2022 i Huang 2025.

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

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

Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Abuelazm 2024	ocena zastosowania nowych leków wiążących potas w optymalizacji terapii zalecanej w wytycznych u pacjentów z HF, u których rozwinęła się hiperkaliemia podczas stosowania terapii RAASi.	pacjenci z HF z rozpoznaną hiperkaliemią lub hiperkaliemią w przeszłości	leki wiążące potas, w tym SZC; komparator: placebo	badania RCT	• optymalizacja MRA zdefiniowana jako pacjenci z MRA przy dawce docelowej zgodnej z wytycznymi, • MRA <50% dawki docelowej, • epizody hiperkaliemii, • optymalizacja ACEi/ARB/ANRi, • zmianę stężenia potasu w surowicy, • bezpieczeństwo
Carvahlo 2023	ocena czy nowe leki wiążące potas są skuteczne i bezpieczne w promowaniu optymalizacji leczenia pacjentów z niewydolnością serca	pacjenci z HF z ryzykiem hiperkaliemii (np. z hiperkaliemią w wywiadzie, współistniejącą PChN, wcześniejszym odstawieniem/ zmniejszeniem dawki RAA lub obecnym stosowaniem RAASi);	leki wiążące potas, w tym SZC; komparator: placebo	badania RCT	• optymalizacja leczenia RAASi, • częstość występowania hiperkaliemii (zdefiniowanej jako K+> 5,5 mmol/l), • częstość występowania hipokaliemii (zdefiniowanej jako K+ < 3,5 mmol/l); • śmiertelność bez względu na przyczynę; • bezpieczeństwo
Dong 2022	ocena skuteczności bezpieczeństwa czterech środków wiążących potas bezpośrednio i pośrednio w celu znalezienia lepszych opcji leczenia hiperkaliemii i PChN	pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek	leki wiążące potas, w tym SZC; polistyrenosulfonian sou (SPS) i wapnia (CPS)	badania RCT	• zmiana poziomu potasu w surowicy, • bezpieczeństwo (zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność)

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Huang 2025	ocena częstości występowania hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca, którzy otrzymywali RAASi oraz skuteczność nowych leków wiążących potas w optymalizacji terapii RAASi	pacjenci z PChN i HF	leki wiążące potas, w tym SZC	część 1: wszystkie badania; część 2: badania RCT	• optymalizacja terapii RAASi z zastosowaniem leków wiążących potas; • częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących RAASi; • dostosowanie dawki RAASi po hiperkaliemii; • obniżenie poziomu potasu w surowicy; • częstość występowania hipokaliemii, • bezpieczeństwo

Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
Abuelazm 2024	MEDLINE (PubMed), Embase, Scopus, Web of Science i Cochrane z datą odcięcia do 26 kwietnia 2024 r.	Tak/tak/tak	6 badań, w tym HARMONIZE (Anker 2015), PRIORITIZE-HF	Optymalizacja MRA: RR=1,19 [95%CI: 0,89; 1,59], p=ns. MRA w dawce mniejszej niż docelowa: RR=0,61 [95%CI: 0,32; 1,13], p=ns Hiperkaliemia (>5,5 mmol/l): RR=0,19 [95%CI: 0,09; 0,40], p<0,05. Optymalizacja ACEi/ARB/ARNi: RR=0,98 [95%CI: 0,48; 1,99], p=ns Zmiana poziomu potasu: MD=-0,60 [95%CI: -0,81; -0,39], p<0,05 / MD=-0,25 [95%CI: -0,48; -0,02], p<0,05	Nowe leki wiążące potas, w tym SZC, mogą **skutecznie poprawić wyniki poprzez usprawnienie optymalizacji MRA i zmniejszenie liczby epizodów hiperkaliemii**, ze zwiększoną częstością występowania hipokaliemii, co wymaga regularnego monitorowania poziomu potasu w surowicy.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
				Zgon bez względu na przyczynę: RR=0,99 [95%CI: 0,06; 15,57], p=ns Zdarzenia niepożądane: RR=1,52 [95%CI: 0,85; 2,71], p=ns / RR=0,90 [95%CI: 0,67; 1,21], p=ns Ciężkie zdarzenia niepożądane: RR=1,38 [95%CI: 0,65; 2,95], p=ns Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: RR=0,34 [95%CI: 0,10; 1,17], p=ns / RR=1,48 [95%CI: 0,25; 8,67], p=ns Hipokaliemia: RR=3,92 [95%CI: 0,22; 70,28], p=ns / RR=14,84 [95%CI: 0,86; 255,99], p=ns	
Carvahlo 2023	MEDLINE, Cochrane i Embase z datą odcięcia do 23 grudnia 2022 r.	Tak/tak/tak	6 badań, w tym HARMONIZE (Anker 2015), PRIORITIZE-HF	Optymalizacja terapii RAASi: RR=1,19 [95%CI: 0,89; 1,59], p=ns Hiperkaliemia: RR=0,71 [95%C: 0,45; 1,1], p=ns Zgon bez względu na przyczynę: RR=0,99 [95%CI: 0,06; 15,57], p=ns Hipokaliemia: RR= RR=3,88 [95%CI: 0,22; 69,50], p=ns / RR=14,84 [95%CI: 0,86; 255,99], p=ns Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: RR=2,47 [95%CI: 0,49; 12,42], p=ns Zdarzenia niepożądane: RR=1,52 [95%CI: 0,85; 2,71], p=ns / RR=0,90 [95%CI: 0,67; 1,21], p=ns Zaparcia: RR=1,48 [95%CI: 0,25; 8,67], p=ns Nudności i wymioty: RR=2,97 [95%CI: 0,12; 71,88], p=ns Obrzęk: RR=2,93 [95%CI: 0,31; 27,69], p=ns / RR=3,41 [95%CI: 0,45; 25,90]	Zastosowanie nowych leków wiążących potas, w tym SZC, **zwiększyło wskaźniki optymalizacji terapii farmakologicznej** i zmniejszyło ryzyko hiperkaliemii, kosztem zwiększonej częstości występowania hipokaliemii.
Dong 2022	MEDLINE, EMBASE, Cochrane	Tak/tak/tak	13 badań, w tym ZS-002, ZS-003, HARMONIZE	Zmiana poziomu potasu w surowicy: MD=-0,37 [95%CI: -0,55; -0,21].	Ranking SUCRA wskazuje, że SZC jest **skutecznym środkiem obniżającym**

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski
	CENTRAL z datą odcięcia do 14 sierpnia 2021			Zmiana poziomu potasu w surowicy w ciągu 2 tygodni: MD=-0,35 [95%CI: -0,53; -0,18]. Zmiana poziomu potasu w surowicy w ciągu >2 tygodni: MD=-0,62 [95%CI: -1,1; -0,16]. Wśród wszystkich włączonych pacjentów odnotowano 5 gonów: 3 w grupie PLA i 2 w grupie SZC (brak związku z lekiem i hiperkaliemią). Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zaparć i nudności dla SZC vs PLA.	**poziom potasu w surowicy** (zbliżone wartości).
Huang 2025	PubMed, Medline, Embase i the Cochrane Library z datą odcięcia od 1 stycznia 2011 r. do 31 grudnia 2023 r.	Tak/tak/tak	83 badania w części 1 i 8 badań w części 2	<u>Metaanaliza:</u> Optymalizacja terapii RAASi: RR=1,60 [95%CI: 1,07; 2,40], p<0,05 Zdarzenia niepożądane: RR=0,98 [95%CI: 0,85; 1,13], p=ns Hipokaliemia: RR=9,59 [95%CI: 1,84; 50,05], p<0,05 Obrzęk: RR=3,10 [95%CI: 1,05; 9,22], p<0,05 <u>Pojedyncze badania:</u> Hiperkaliemia: RR=0,71 [95%C: 0,45; 1,11], p=ns Zaparcia: RR=1,48 [95%CI: 0,25; 8,67], p=ns Nudności i wymioty: RR=2,97 [95%CI: 0,12; 71,88], p=ns	Nowe leki obniżające potas skutecznie **zmniejszają częstość występowania hiperkaliemii** i **umożliwiają optymalizację RAASi**. Jednak ich stosowanie wymaga starannego rozważenia potencjalnych działań niepożądanych zwłaszcza hipokaliemii i obrzęków.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

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

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

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTRA 2, co spowodowane jest głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Abuelazm 2024	Carvalho 2023	Dong 2022	Huang 2025
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	tak	nie	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	nie	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiejkolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	nie	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie") i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie	tak	nie	tak

Ocena jakości badań wtórnych	Abuelazm 2024	Carvalho 2023	Dong 2022	Huang 2025
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	**niska**	**niska**	**niska**	**niska**

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

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

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

Do 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, w tym 3 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE, ZS-003 i ZS-002) oraz 2 badania w populacji pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K).

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

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

Tab. 9. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie.

Badanie/publikacja	Interwencja	Komparator	Populacja
badanie HARMONIZE	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z **hiperkaliemią** (K^+ >5,1 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (66% chorych włączonych do badania miało przewlekłą chorobą nerek i 36% chorych niewydolność serca)
badanie ZS-003	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z **hiperkaliemią** (K^+ 5,0-6,5 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (58-66% chorych włączonych do badania w zależności od ramienia badania miało przewlekłą chorobą nerek stanowili i 37-42% chorych niewydolność serca)
badanie ZS-002	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z łagodną lub umiarkowaną **hiperkaliemią** (K^+ 5,0-6,0 mmol/l) i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3
badanie PRIORITIZE-HF	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną **hiperkaliemią** lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami*
badanie REALIZE-K	sodu cyrkonu cyklokrzemian	placebo	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i **hiperkaliemią**** lub wysokim ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami***
badanie ZS-005	sodu cyrkonu cyklokrzemian	-	dorośli pacjenci z **hiperkaliemią** (K^+>5,1 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (chorzy z przewlekłą chorobą nerek stanowili 65% chorych włączonych do badania)

*eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią (K^+ > 5,0 mmol/l) w wyniku stosowania inhibitorów RAAS; **hiperkaliemia zdefiniowana jako K^+ 5,0-5,9 mmol/ i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; ***K^+ > 5,0 mmol/l w ciągu ostatnich 36 miesięcy i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 lub K^+ > 4,5-5,0 mmol/l z eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 lub wiek > 75 lat w momencie badania przesiewowego.

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

Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K **nie zostały włączone do części głównej analizy** ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów:

- badanie PRIORITIZE-HF: dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami:
    - eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub
    - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub
    - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią [K^+ >5,0 mmol/l] w wyniku stosowania inhibitorów RAAS[10];
- badanie REALIZE-K: dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF), którzy otrzymywali leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi), blokerem receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitorem receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNi) oraz blokerem receptora beta-adrenergicznego (o ile nie było przeciwwskazań), którzy mieli:
    - hiperkaliemię (zdefiniowaną jako K^+ w zakresie 5,1-5,9 mmol/l i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 w momencie włączenia do badania; kohorta 1);
    - wysokie ryzyko hiperkaliemii (zdefiniowane jako K^+ > 5,0 mmol/l w ciągu ostatnich 36 miesięcy i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 w momencie badania przesiewowego lub K^+ w zakresie 4,5-5,0 mmol/l i eGFR w zakresie 30-60 ml/min/1,73 m^2 lub wiek >75 lat w momencie badania przesiewowego; kohorta 2).

Do badań PRIORITIZE-HF i REALIZE-K włączeni zostali pacjenci z hiperkaliemią lub normokaliemią i ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (definiowanym jako współistniejąca przewlekła choroba nerek, wiek lub udokumentowane stosowanie odpowiednich leków), a więc nie spełniają w pełni kryteriów włączenia do przeglądu (nie wszyscy pacjenci w momencie włączenia do badania mieli hiperkaliemię). Dodatkowo pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach była optymalizacji terapii RAASi i/lub MRA – nie

[10] wg charakterystyki pacjentów do badania włączono jedynie 27% pacjentów z hiperkaliemią – średni poziom K^+ na początku badania wynosił 4,86 mmol/l.

analizowano zmian stężenia potasu w trakcie leczenia SZC. Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K zostały uwzględnione jako dodatkowe dowody naukowe (patrz rozdz. 8.1).

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

Ostatecznie, **do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 2 badania RCT** porównujące stosowanie SZC z placebo (HARMONIZE, ZS-003).

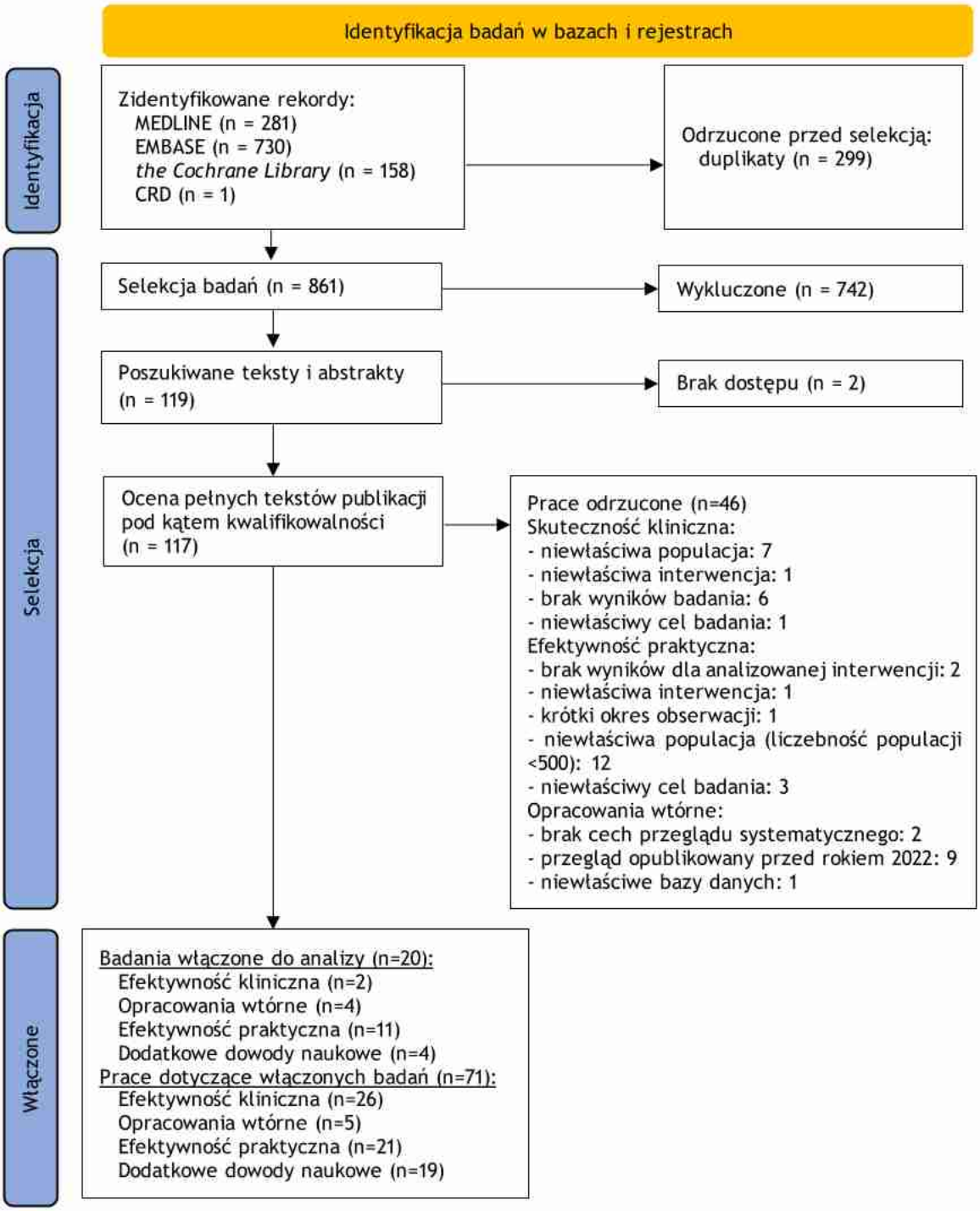
Badania ZS-005 to jednoramienne badanie niekwalifikujące się do części głównej przeglądu, w związku z tym zostało uwzględnione w analizie jako dodatkowe dowody naukowe.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 0.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (diagram PRISMA 2020).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

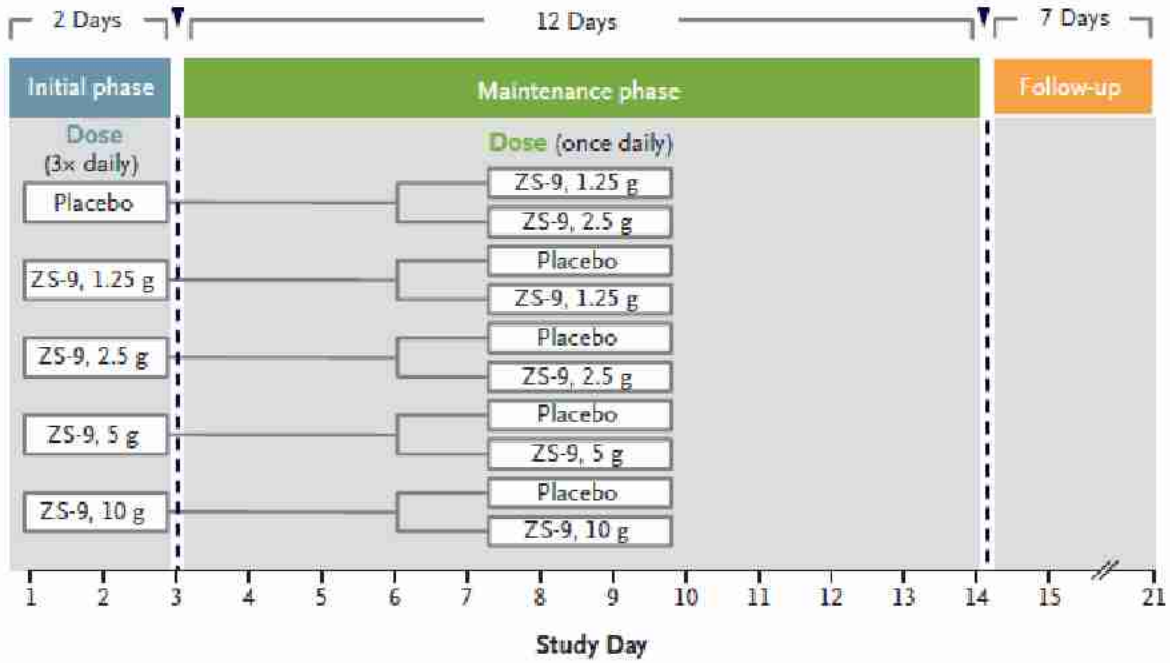
Do przeglądu włączono 2 randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z placebo w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m. in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003).

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, które składały się z dwóch faz: fazy wstępnej i fazy podtrzymującej.

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

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

Ryc. 3. Schemat badania ZS-003.



Analizę skuteczności w badaniach przeprowadzono w populacji wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia (oddzielnie dla faz wstępnych i faz podtrzymujących). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

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

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
HARMONIZE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	równoległe	44 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	Faza wstępna: 251 Faza randomizowana: 237	Faza wstępna: 48 godzin; Faza randomizowana: 28 dni Faza rozszerzona (jednoramienna): 11 miesięcy	dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+>5,1 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (w tym z przewlekłą chorobą nerek)	Faza wstępna - SZC 3x10g/d przez 48 h: 251 Faza randomizowana: • SZC 5g/d: 45; • SZC 10g/d: 51; • SZC 15 g/d: 56; • PLA: 85.
ZS-003	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	równoległe	65 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	Faza wstępna: 754 Faza podtrzymująca: 543	Faza wstępna: 48 godzin; Faza podtrzymująca: 12 dni	dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+ 5,0-6,5 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (w tym z przewlekłą chorobą nerek)	Faza wstępna*: • SZC 1,25 g: 154; • SZC2,5 g: 141; • SZC 5 g: 158; • SZC 10 g: 143 • PLA: 158. Faza podtrzymująca**: • SZC 1,25g/d: 46+49; • SZC 2,5 g/d: 50+54; • SZC 5 g/d: 65; • SZC 10 g/d: 63; • PLA: 41+46+68+61.

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian; PLA – placebo; *w fazie wstępnej SZC podawany w odpowiednich dawkach 3 razy na dobę; **w fazie wstępnej pacjentów przydzielono do jednej z grup: SZC 1,25g; SZC2,5 g; SZC 5 g; SZC 10 g i PLA, a następnie pacjenci otrzymujący SZC, którzy uzyskali normokaliemię (K^+ 3,5-

4,9 mmol/l) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: SZC (w dawce uprzednio stosowanej) lub PLA, a pacjenci w grupie PLA do jednej z dwóch następujących grup: SZC 1,25 g lub SZC 2,5 g.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
HARMONIZE	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę *ZS Pharma*.	tak*	H (domyślnie): *superiority*	tak
ZS-003	tak	opisane	Badanie sponsorowane przez firmę *ZS Pharma*.	tak**	H (domyślnie): *superiority*	bd

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian; PLA – placebo; bd – brak danych; *ocena skuteczności (faza wstępna) - populacja wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia; ocena skuteczności (faza randomizowana) – mITT (ang. *modified intent-to-treat*) populacja wszystkich chorych, którzy mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu w 8 lub kolejnym dniu fazy randomizowanej; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku; **ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar poziomu potasu po rozpoczęciu leczenia, oddzielnie dla fazy wstępnie i fazy podtrzymującej; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

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

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

Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością. Badanie HARMONIZE oceniono na 5 pkt., a badanie ZS-003 na 4 pkt. (brak opisu procesu randomizacji).

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

Analiza badań włączonych do analizy wskazuje na niskie lub nieznane ryzyko błędu systematycznego ze względu na brak opisu procesu randomizacji.

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

Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
HARMONIZE	2*	2	1	5	IIA
ZS-003	1**	2	1	4	IIA

*randomizacja blokowa/stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej; **brak opisu randomizacji.

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
HARMONIZE	niskie*	nieznane**	niskie^	nieznane	niskie^^	niskie	niskie^^^
ZS-003	niskie	nieznane***	niskie^	nieznane	niskie^^	niskie	niskie^^^

*randomizacja blokowa, stratyfikowana; **interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej; ***brak opisu randomizacji; ^badanie podwójnie zaślepione (zaślepienie badaczy i pacjentów); ^^różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%; ^^nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
HARMONIZE	• pacjenci w wieku ≥18 lat; • udokumentowana hiperkaliemia (K^+ od 5,1 do <6,5 mmol/l w dwóch pomiarach w odstępie 60 minut) • możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żył; • pisemna świadoma zgoda pacjent; • kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie formy medycznie dopuszczalnej antykoncepcji (co najmniej jedną metodę barierową) i mieć negatywny wynik testu ciążowego w 1. dniu badania; kobiety po sterylizacji chirurgicznej lub w okresie pomenopauzalnym od co najmniej 2 lat, nie są uważane za zdolne do posiadania potomstwa	• pseudohiperkaliemia; • pacjenci dializowani; • pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące; • pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanialnymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; • pacjenci z cukrzycową kwasicą ketonową; • obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych; • znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; • randomizacja do poprzednich badań ZS-002 lub ZS-003; • leczenie w ciągu ostatnich 30 dni, lekiem lub urządzeniem, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania; • pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia
ZS-003	• pacjenci w wieku ≥18 lat; • K^+ od 5,1 do <6,5 mmol/l; • możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żylnego; • pisemna świadoma zgoda pacjenta;	• pseudohiperkaliemia; • pacjenci dializowani; • pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące; • pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanialnymi

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń	antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu ostatnich 7 dni; • pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu ostatnich 7 dni; • osoby zakażone wirusem HIV; • osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; • pacjenci z kwasicą/kwasicą ketonową; • Obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych; • znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; • wcześniejsze leczenie SZC; • stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni leku lub wyrobu medycznego, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania; • pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia; • cukrzyca insulinozależna

ARNI - inhibitor neprylizyny (ang. *angiotensin receptor neprilysin inhibitor*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Populację w badaniach stanowili dorośli chorzy z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003). W części głównej przedstawiono charakterystyki w fazach randomizowanych (dodatkowe charakterystyki przedstawiono w rozdz. 8).

Średnia wieku chorych w badaniach włączonych do analizy wynosiła 62-67 lat w zależności od ramienia, a odsetek mężczyzn – 50-68%.

Większość populacji stanowili chorzy rasy białej (79-81%) podczas gdy chorzy rasy czarnej lub afroamerykańskiej oraz azjatyckiej stanowili maksymalnie 18%. Włączono również kilku pacjentów innej rasy.

Ponad połowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy (57-71% w zależności od ramienia) miało stwierdzoną PChN, 33-41% chorych miało współistniejącą niewydolność serca, inhibitory RAAS stosowało 59-73% chorych.

W badaniu HARMONIZE średni poziom potasu w surowicy wynosił 4,4-4,6 mg/dl. W badaniu ZS-003 prawie wszyscy pacjenci (98-100% w zależności od ramienia) mieli łagodną hiperkaliemię, tj. K^+ 5,0-5,5 mmol/l.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki populacji chorych włączonych do randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie. Przedstawiono jedynie ramiona uwzględnione w analizie (SZC 2,5g; 5 g lub 10g[11]).

[11] dawki SZC zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) stosowane w fazie podtrzymującej.

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy.

Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Potas w surowicy, średnia (SD)		eGFR, ml/min/1,73 m^2, średnia (SD)
							mg/dl	mmol/l	
HARMONIZE									
SZC 5g	45	61,5 (16,9)	27 (60)	36 (80)	8 (18)	0 (0)	4,5 (0,4)	bd	48,0 (30,7)
SZC 10 g	51	63,8 (10,0)	27 (53)	44 (86)	5 (10)	1 (2)	4,4 (0,4)	bd	44,7 (30,7)
PLA	85	64,3 (12,1)	44 (52)	73 (86)	10 (12)	3 (4)	4,6 (0,4)	bd	48,0 (28,8)
ZS-003 (2,5)*									
SZC 2,5 g	54	67,1 (11,3)	34 (63)	49 (91)	5 (9)	bd	bd	bd	bd
PLA	46	65,8 (11,1)	30 (65)	39 (85)	3 (7)	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (5)*									
SZC 2,5 g	65	64,6 (11,3)	32 (50)	56 (88)	7 (11)	bd	bd	bd	bd
PLA	68	65,0 (12,6)	46 (68)	54 (79)	10 (15)	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (10)*									
SZC 2,5 g	63	65,5 (12,2)	35 (56)	55 (87)	8 (13)	bd	bd	bd	bd
PLA	61	66,8 (12,5)	35 (57)	48 (79)	9 (15)	bd	bd	bd	bd

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

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd.

Badanie	Liczba chorych	Potas w surowicy, mmol/l, n (%)				eGFR, ml/min/1,73m^2, n (%)				
		<5,5	>5,5	5,5 do <6,0	≥6,0	≤15	15 do <30	30 do <45	45 do <60	≥60
HARMONIZE										
SZC 5g	45	0 (0)	23 (51)	17 (38)	5 (11)	31 (69)				12 (27)
SZC 10 g	51	0 (0)	19 (37)	23 (45)	9 (18)	38 (75)				13 (26)
PLA	85	0 (0)	43 (51)	30 (35)	12 (14)	52 (51)				28 (33)
ZS-003 (2,5)*		**								
SZC 2,5 g	54	54 (100)	0 (0			5 (9)	15 (28)	20 (37)		14 (26)
PLA	46	46 (100)	0 (0)			3 (7)	12 (26)	17 (37)		10 (22)

Badanie	Liczba chorych	Potas w surowicy, mmol/l, n (%)				eGFR, ml/min/1,73m^2, n (%)				
		<5,5	>5,5	5,5 do <6,0	≥6,0	≤15	15 do <30	30 do <45	45 do <60	≥60
ZS-003 (5)*		**								
SZC 2,5 g	65	63 (98)	1 (2)			5 (8)	18 (28)	20 (31)		19 (30)
PLA	68	67 (98)	1 (2)			2 (3)	19 (28)	29 (43)		17 (25)
ZS-003 (10)*		**								
SZC 2,5 g	63	62 (98)	1 (2)			3 (5)	23 (37)	20 (32)		17 (27)
PLA	61	31 (100)	0 (0)			5 (8)	17 (28)	24 (39)		15 (25)

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

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd 2.

Badanie	Liczba chorych	Choroby współistniejące, n (%)			RAASi, n (%)						
		PChN	HF	DM	Łącznie	ACE-I	ARB	MRA	Inhibitor reniny	Podwójna blokada RAAS	Maks. Dawka
SZC vs PLA											
HARMONIZE											
SZC 5g	45	29 (64)	18 (40)	26 (58)	33 (73)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
SZC 10 g	51	36 (71)	18 (35)	38 (75)	36 (71)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	85	50 (59)	26 (31)	54 (64)	61 (72)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (2,5)*											
SZC 2,5 g	54	33 (61)	22 (41)	30 (56)	36 (67)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	46	26 (57)	15 (33)	27 (59)	32 (70)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (5)*											
SZC 2,5 g	65	37 (58)	26 (41)	36 (56)	38 (59)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	68	42 (62)	28 (41)	48 (71)	45 (66)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
ZS-003 (10)*											
SZC 2,5 g	63	37 (59)	26 (41)	36 (57)	43 (68)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
PLA	61	36 (59)	23 (38)	37 (61)	40 (66)	bd	bd	bd	bd	bd	bd

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

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
HARMONIZE	Faza randomizowana: • średni poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej;	Faza wstępna: • zmiana stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich mierzonych odstępach czasu po rozpoczęciu leczenia, • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię po 24 i 48 godzinach; • czas do normalizacji stężenia potasu; • wykładnicza szybkość zmian stężenia potasu w surowicy; • bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, ciężkie zdarzenia niepożądane); Faza randomizowana: • odsetek pacjentów z normokaliemią 29. Dnia badania; • zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości początkowych fazy wstępnej i fazy randomizowanej; • odsetek pacjentów z normokaliemią w określonych odstępach czasu; • liczba dni z normokaliemią w dniach 8-29 fazy randomizowanej; • czas do pierwszego nawrotu hiperkaliemii (K^+ ≥5,1 mmol); • czas do powrotu do wyjściowego poziomu potasu w surowicy (fazy otwartej); • średnia zmiana stężenia aldosteronu w surowicy oraz reniny w osoczu pomiędzy wartością wyjściową fazy otwartej, a poziomem w 29. dniu (tylko w USA); • odsetek pacjentów ze średnim poziomem potasu poniżej 5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej; • bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, ciężkie zdarzenia niepożądane);
ZS-003	Faza wstępna: • wykładnicza szybkość zmian średniego poziomu potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia; Faza randomizowana: • średnia zmiana poziomu potasu w ciągu 12 dni fazy randomizowanej	Faza wstępna: • normalizacja poziomu potasu w surowicy; • bezpieczeństwo; Faza randomizowana: • utrzymanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy; • bezpieczeństwo

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Przyczyny nieukończenia leczenia/badania przedstawiono w poniższych tabelach (z podziałem na fazę wstępną i fazę podtrzymującą). Przedstawiono jedynie ramiona uwzględnione w analizie (SZC 2,5g; 5 g lub 10g[12]).

[12] dawki SZC zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Lokelma) stosowane w fazie podtrzymującej.

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (fazy podtrzymujące badań).

Badanie	ITT, N	Ukończenie leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia/ badania, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie/badanie, n (%)						
				Naruszenie protokołu*	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Wycofanie przez badacza	Inne
HARMONIZE										
PLA	85	75 (88,2)	10 (11,8)	2 (2,4)	3 (3,5)	0 (0,0)	2 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,5)
SZC 5g	45	50 (88,9)	5 (11,1)	1 (2,2)	3 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,2)
SZC 10 g	51	44 (86,3)	7 (13,7)	2 (3,9)	3 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,9)
ZS-003**										
PLA	46	44 (95,6)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 2,5 g	54	5 (98,2)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
ZS-003**										
PLA	68	67 (98,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 5 g	65	63 (96,9)	2 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ZS-003**										
PLA	61	59 (96,7)	2 (3,3)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 10 g	63	63 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

*w tym spełnienie kryteriów wykluczenia zgodnie z protokołem badania; **w badaniu ZS-003 przedstawiono wyniki dla grup SZC 2,5 g; 5 g i 10 g (wyniki przedstawione oddzielnie w zależności od ramienia fazy wstępnej).

Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli fazy wstępnej badania.

Badanie	Liczba pacjentów włączonych, N	Ukończenie fazy wstępnej, n (%)	Przerwanie fazy wstępnej, n (%)	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie, n (%)						
				Nieotrzymanie leczenia	COVID-19	Niepowodzenie leczenia	Naruszenie protokołu*	Zdarzenia niepożądane	Wycofanie zgody	Inne
HARMONIZE (SZC)	258	237 (92,9)	21 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	13 (5,0)	6 (2,3)	1 (0,4)
ZS-003**		***								
PLA	158	157 (99,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
SZC 2,5 g	141	137 (97,2)	4 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,1)	1 (0,7)	0 (0,0)
SZC 5 g	158	152 (96,2)	6 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	4 (2,5)	1 (0,6)
SZC 10 g	143	140 (97,9)	3 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)

*w tym spełnienie kryteriów wykluczenia zgodnie z protokołem badania; **nie przedstawiono wyników dla grupy SZC 1,25 g (dawkowanie niezgodne z ChPL); ***przedstawiono liczbę chorych wykluczonych z badania, cześć chorych pomimo ukończenia fazy wstępnej nie została zakwalifikowana do fazy podtrzymującej.

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

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

Tab. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie.

Przerwanie leczenia	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
HARMONIZE SZC 5 g vs PLA	45/85	0,94 [0,30; 2,93]	ns	-0,07 [-0,12; 0,11]	ns	na
HARMONIZE SZC 10 g vs PLA	51/85	1,19 [0,42; 3,36]	ns	0,02 [-0,10; 0,14]	ns	na
ZS-003* SZC 2,5 g vs PLA	143/158	3,36 [0,35; 32,72]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
ZS-003* SZC 5 g vs PLA	158/158	6,20 [0,74; 52,09]	ns	0,03 [-0,001; 0,06]	ns	na
ZS-003* SZC 10 g vs PLA	141/158	4,58 [0,51; 41,51]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
ZS-003** SZC 2,5 g vs PLA	54/46	0,42 [0,04; 4,73]	ns	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	na
ZS-003** SZC 5 g vs PLA	65/68	2,13 [0,19; 24,04]	ns	0,01 [-0,03; 0,07]	ns	na
ZS-003** SZC 10 g vs PLA	63/61	0,19 [0,01; 3,98]	ns	-0,03 [-0,09; 0,02]	ns	na

*randomizowana faza wstępna; ** randomizowana faza podtrzymująca.

4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca.

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

Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 03.11.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT02088073	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate Dosed for 28 Days in Hyperkalemia.	Badanie HARMONIZE włączone do przeglądu.
NCT02107092	Open-label Safety & Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate)10g qd to Extend Study ZS-004 in Hyperkalemia.	Badanie HARMONIZE-OLE włączone do przeglądu.*
NCT01737697	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Mild to Moderate Hyperkalemia	Badanie ZS-003 włączone do przeglądu.
NCT01493024	Safety & Efficacy of Zirconium Silicate in Chronic Kidney Disease or Moderate Kidney Dysfunction With Mild Hyperkalemia	Badanie ZS-002 włączone do przeglądu.*
NCT02163499	Open-label Safety and Efficacy of Sodium Zirconium Cyclosilicate for up to 12 Months.	Badanie ZS-005 włączone do przeglądu.*
NCT03532009	Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy With Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure (PRIORITIZE HF).	Badanie PRIORITIZE HF włączone do przeglądu*
NCT04676646	Study to Assess Efficacy and Safety of SZC for the Management of High Potassium in Patients With Symptomatic HFrEF Receiving Spironolactone (REALIZE-K)	Badanie REALIZE-K włączone do przeglądu*
Pozostałe badania		
NCT05347693	Continuing Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) After Discharge Study (CONTINUITY)	Badanie CONTINUITY wykluczone z przeglądu.**
NCT03303521	A Study to Test Whether ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate) Can Reduce the Incidence of Increased Blood Potassium Levels Among Dialized Patients. (DIALIZE)	Badanie DIALIZE wykluczone z przeglądu.
NCT04727528	Study of the Effect of SZC on Serum Potassium and Serum Bicarbonate in Patients With Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated With Chronic Kidney Disease (NEUTRALIZE)	Badanie NEUTRALIZE wykluczone z przeglądu.
NCT05056727	A Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Chronic Kidney Disease (CKD) Progression in Participants With CKD and Hyperkalaemia or at Risk of Hyperkalaemia (STABILIZE-CKD).	Badanie zakończone*** - brak wyników badania.
NCT02875834	A Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS in Patients With Hyperkalemia (HARMONIZE GL).	Badanie HARMONIZE Global wykluczone z przeglądu.
NCT05382988	Sodium Zirconium Cyclosilicate Lowers Hyperkalemia After Parathyroidectomy (SZC).	Niewłaściwa populacja (szczególna grupa pacjentów).
NCT03337477	A Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ZS) Among Patients With S-K ≥5.8 (ENERGIZE)	Badanie ENERGIZE wykluczone z przeglądu.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT04983979	The ORTIZ Study: Optimising RASi Therapy With SZC (ORTIZ)	Badanie zakończone - brak wyników badania.

*w ramach dodatkowych dowodów naukowych; **badanie wykluczone z przeglądu ze względu na brak wyników badań w publikacji zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego (na stronie clinicaltrials.gov przedstawiono jednak wyniki tego badania w związku z tym przedstawiono opis i wyniki badania poniżej); ***ze względu na brak odpowiedniej liczby chorych.

Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.11.2025 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2014-004555-31	A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia	Badanie ZS-005 włączone do przeglądu.*
2018-000175-33	A Phase II, Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group, Multicentre, Three Month Duration Potassium Reduction Initiative to Optimize RAAS Inhibition Therapy with Sodium Zirconium Cyclosilicate in Heart Failure (PRIORITIZE HF).	Badanie PRIORITIZE HF włączone do przeglądu*
2020-003312-27	Phase IV, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized-Withdrawal Trial Evaluating Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) for the Management of Hyperkalaemia in Patients with Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Receiving Spironolactone (REALIZE-K)	Badanie REALIZE-K włączone do przeglądu*
Pozostałe badania		
2021-003527-14	An Open-Label, Randomised, Phase 4 Study of Continuing Sodium Zirconium Cyclosilicate (SZC) after Discharge in Participants with Chronic Kidney Disease treated for Hyperkalaemia	Badanie CONTINUITY wykluczone z przeglądu (jw.)
2017-003029-14	A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebo controlled study to reduce incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE).	Badanie DIALIZE wykluczone z przeglądu
2021-001911-96	A Phase 3, International, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Chronic Kidney Disease (CKD) Progression in Participants with CKD and Hyperkalaemia or at Risk of Hyperkalaemia	Badanie zakończone*** - brak wyników badania.
2017-003955-50	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE)	Badanie ENERGIZE wykluczone z przeglądu.

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

4.3.1 Badanie CONTINUITY (NCT0534769)

Badanie CONTINUITY to otwarte, randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 4 prowadzone w grupach równoległych z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczonych z powodu hiperkaliemii (HK) w trakcie pobytu w szpitalu. Badanie porównuje SZC ze standardową opieką (SoC) w celu określenia:

- czy dalsze stosowanie SZC utrzymuje normokaliemię (NK) lepiej niż SoC po wypisie pacjenta ze szpitala;
- czy dalsze stosowanie SZC po wypisie zmniejszy wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej związanych z HK w porównaniu z SoC.

Pacjenci zostali poddani selekcji kwalifikacyjnej. Zaplanowano, że łącznie w badaniu weźmie udział maksymalnie 163 uczestników, co oznacza, że około 130 pacjentów zostanie wypisanych i zrandomizowanych, a 104 uczestników będzie podlegało ocenie (52 w każdej grupie).

W badaniu planowano włączenie mniej więcej takiej samej liczby uczestników z łagodną HK (stężenie K+ od > 5,0 do ≤ 5,5 mmol/l) i z umiarkowaną/ciężką HK (stężenie K+ od > 5,5 do ≤ 6,5 mmol/l), przy czym co najmniej 30% włączonych uczestników będzie w każdej z grup.

W fazie leczenia szpitalnego pacjenci stosowali SZC zgodnie z lokalnymi zaleceniami, rozpoczynając od wartości wyjściowej i na podstawie lokalnego pomiaru stężenia K+ uzyskanego w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia):

- pacjenci z HK (stężenie K+ od > 5,0 do ≤ 6,5 mmol/l) przerywali przyjmowanie leku wiążącego potas, jeśli był stosowany oraz otrzymywali dawkę korekcyjną SZC (pacjenci aktualnie stosujący SZC powinni kontynuować przyjmowanie dawki korekcyjnej SZC do 72 godzin)
- pacjenci aktualnie otrzymujący jakiekolwiek leczenie z powodu obecnego epizodu HK i mający już NK na początku badania (stężenie K+ ≤ 5,0 mmol/l): musieli przerwać przyjmowanie leku wiążącego potas, rozpocząć dawkę podtrzymującą SZC (pacjenci aktualnie stosujący dawkę podtrzymującą SZC powinni kontynuować przyjmowanie dawki podtrzymującej SZC).
- wszystkie decyzje dotyczące leczenia, w tym modyfikacja trwającej terapii HK, muszą być oparte na ocenie medycznej badacza dotyczącej najlepszego interesu uczestnika.

W momencie wypisu pacjenci z normokaliemią, którzy byli leczeni SZC przez 1–21 dni w szpitalu i rozpoczęli leczenie podtrzymujące SZC, zostaną zrandomizowani w stosunku 1:1 do jednego z następujących ramion:

- Ramię A: pacjenci wypisani z SZC, zgodnie z lokalnymi zaleceniami, w celu leczenia HK do końca fazy ambulatoryjnej.
- Ramię B: pacjenci wypisani z SoC, zgodnie z lokalną praktyką, w celu leczenia HK do końca badania.

Całkowity czas trwania badania dla każdego pacjenta miał wynosić około 6 miesięcy.

Tab. 24. Charakterystyka badania CONTINUITY.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
CONTINUITY	otwarte, randomizowane, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie fazy 4	równoległe	28 ośrodków w 6 krajach	137 pacjentów	6 miesięcy; faz leczenia szpitalnego, po której następuje randomizacja i faza leczenia ambulatoryjnego	dorośli chorzy pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczeni z powodu hiperkaliemii w trakcie pobytu w szpitalu.	• SZC: 68 • PLA: 69*

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian; PLA – placebo; 1 pacjent nie otrzymał zaplanowanego leczenia.

Tab. 25. Charakterystyka badania CONTINUITY.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. *intention to treat*)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
CONTINUITY	tak	bd	Badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca.	tak	bd	bd

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian; PLA – placebo; bd – brak danych;

Ostatecznie w okresie hospitalizacji 186 pacjentów otrzymywało SZC zgodnie z lokalną etykietą. W momencie wypisu (początek okresu ambulatoryjnego): 137 uczestników, którzy byli leczeni SZC przez 1-21 dni w szpitalu i rozpoczęli leczenie dawką podtrzymującą SZC, zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do ramienia A (68 pacjentów) lub B (69 pacjentów). 49 pacjentów nie zostało zrandomizowanych z powodu wycofania zgody, niespełnienia kryteriów włączenia/wykluczenia, niepowodzenia w badaniu przesiewowym, zgonu lub z innych przyczyn (np. omyłkowego przerwania badania lub wypisu bez powiadomienia badaczy).

Średnia wieku w badaniu wyniosła 72,5 lat (SD=10,59), a mężczyźni stanowili 70% chorych włączonych do badania.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poziom poziomem K+ w surowicy w zakresie 3,5-5,0 mmol/l po 180 dniach od wypisu. Brak odpowiedzi zdefiniowano jako: 1) stosowanie terapii ratunkowej w hiperkaliemii (HK) w okresie ambulatoryjnym; 2) zgon przed upływem 180 dni od wypisu; 3) brak oceny podczas wizyty 10; 4) brak obserwacji przed upływem 180 dni od wypisu; 5) zmniejszenie dawki (lub przerwanie stosowania) inhibitora RAAS.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwo przedstawione na stronie *clinicatrials.gov.*

Tab. 26. Wyniki skuteczności SZC vs PLA - badanie CONTINUITY.

Punkt końcowy	SZC (N=68)	PLA (N=69)
normokaliemia po 180 dniach - odpowiedź / brak odpowiedzi	21/47	25/44
czas do wystąpienia hospitalizacji z dowolnej przyczyny (z HK jako czynnikiem współistniejącym), gonu z dowolnej przyczyny lub zastosowania terapii ratunkowej w przypadku HK, dni, mediana [95%CI]	136 [60; NA]	NA [63; NA]
czas do wystąpienia hospitalizacji z dowolnej przyczyny (z HK jako czynnikiem współistniejącym), dni, mediana [95%CI]	NA [116; NA]	NA [123; NA]
czas do zmniejszenia dawki RAASi, dni, mediana [95%CI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Tab. 27. Wyniki skuteczności SZC vs PLA - badanie CONTINUITY.

Punkt końcowy	SZC (N=68)	PLA (N=69)
zgon, n (%)	6 (9)	2 (3)
ciężkie zdarzenia niepożądane	29 (43)	21 (31)
inne (nie-ciężkie) zdarzenia niepożądane	22 (32)	30 (44)

Wyniki badania należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na dużą i nierównomierną liczbę brakujących wyników stężenia potasu (K+) w laboratorium centralnym w 180. dniu / wizycie 10 (51,5% w grupie SZC i 36,2% w grupie SoC). W związku z tym wyniki przedstawiono jedynie w formie opisu, bez jednoznacznych wniosków.

5 Analiza skuteczności klinicznej

Do 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC, spośród których do części głównej analizy włączono 2 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003) (patrz rozdz. 4.2).

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie fazy randomizowanej badania HARMONIZE oraz drugiej fazy randomizowanej badania ZS-003, tj. faz podtrzymujących z dawkowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lokelma (Lokelma ChPL). Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania SZC vs PLA na podstawie faz wstępnych badań ZS-003 i HARMONIZE przedstawiono w ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 8.5 i 8.6).

W badaniu HARMONIZE pierwszorzędowym punktem końcowym był średni poziom potasu w surowicy od 8. do 29. dnia fazy randomizowanej. W badaniach ZS-003 pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu potasu w surowicy w trakcie leczenia w porównaniu z wartościami wyjściowymi. W badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Na podstawie badań klinicznych włączonych do przeglądu, w analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia (badanie HARMONIZE);
- średnia zmiana poziomu potasu w surowicy (badania HARMONIZE i ZS-003);
- odstetek pacjentów z normokaliemią (badania HARMONIZE);
- czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii ((badania HARMONIZE).

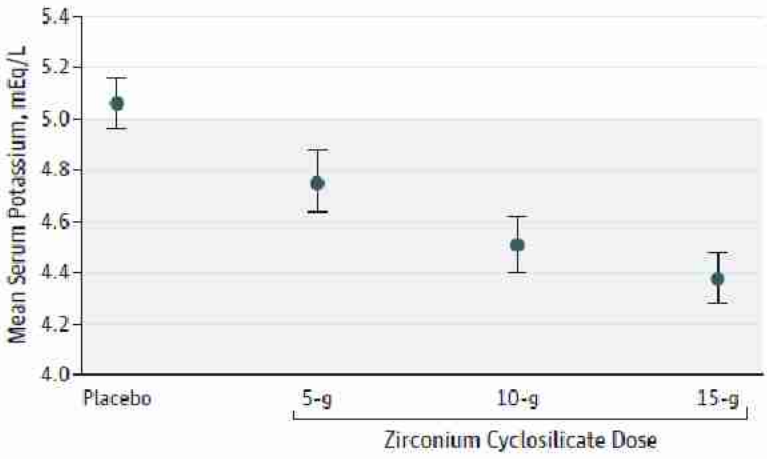
Należy jednak zaznaczyć, że raportowane w badaniach punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz sposób przedstawienia wyników w zakresie średniej zmiany stężenia potasu (jedyny punkt końcowe uwzględniony w obu badaniach) uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy. **Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności przedstawiono osobno wyniki dla obu badań.**

5.1 Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia

W badaniu HARMONIZE w populacji całkowitej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29 **było znacząco niższe we wszystkich grupach SZC** w porównaniu z placebo (SZC 5 g: 4,8 mmol/l [95% CI: 4,6; 4,9], SZC 10 g: 4,5 mmol/l [95% CI: 4,4; 4,6] i PLA: 5,1 mmol/l [95% CI: 5,0; 5,2]; p <0,001; Ryc. 4A). Efekt ten był spójny w całej fazie randomizowanej (Ryc. 4B).

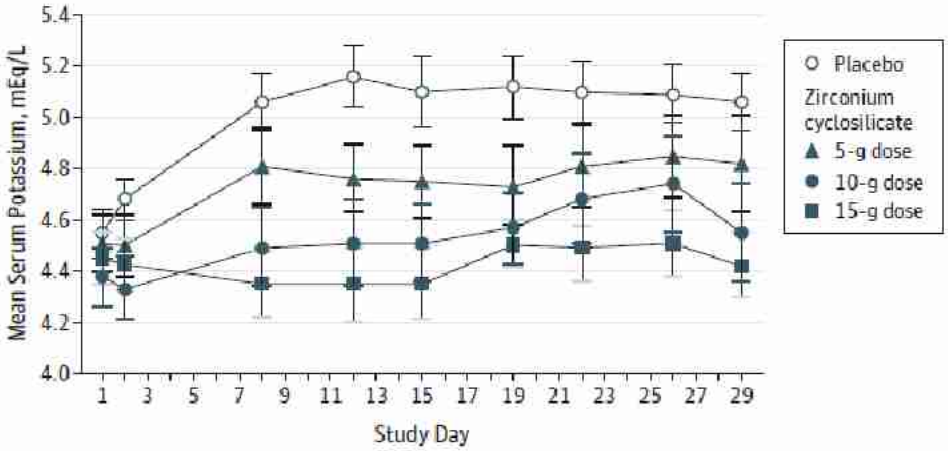
Ryc. 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w surowicy w fazie randomizowanej (A) i stężenie potasu w surowicy kolejnych dniach fazy randomizowanej (B).

A



No. of patients	82	45	50	54
Mean baseline potassium, mEq/L	5.55	5.53	5.58	5.55

B



No. of patients									
Placebo	82	81	81	80	80	78	77	74	73
5-g dose	45	45	45	44	44	43	43	42	39
10-g dose	50	49	50	47	47	47	45	45	38
15-g dose	54	54	54	53	52	51	51	51	43

Słupki błędów oznaczają 95% przedział ufności; obszar zacieniony oznacza prawidłowy zakres stężenia potasu.

W zakresie średniego poziomu potasu w surowicy **wyniki w subpopulacjach chorych były spójne z wynikami w populacji ogólnej**:

- subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (SZC 5g: ok. 4,7 mmol/l; SZC 10 g: ok. 4,4 mmol/l; PLA: ok. 5,1 mmol/l[13]);

[13] wartości odczytane z wykresów.

- subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi (SZC 5 g; 4,8 mmol/l; SZC 10 g: 4,5 mmol/l; PLA: 5,2 mmol/l) (HARMONIZE: Packham 2015);
- subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca (SZC 5g: ok. 4,7 mmol/l [95%CI: 4,5; 4,9]; SZC 10 g: ok. 4,5 mmol/l [95%CI: 4,3; 4,6]; PLA: ok. 5,2 mmol/l [95%CI: 5,0; 5,4]) (HARMONIZE: Anker 2015;
- subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca stosujących RAASi (SZC 5 g; 4,6 mmol/l; SZC 10 g: 4,5 mmol/l; PLA: 5,3 mmol/l) (HARMONIZE: Anker 2015 abstrakt).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnia poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia.

Badanie, grupa	N	Średni poziom potasu w surowicy w dnia 8-29, mmol/l, średnia [95%CI]	p
populacja ogólna*			
SZC 5 g	45	4,8 [4,6; 4,9]	<0,001
SZC 10 g	50	4,5 [4,4; 4,6]	<0,001
PLA	82	5,1 [5,0; 5,2];	-
subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**			
SZC 5 g	29	4,7 [-]	-
SZC 10 g	36	4,4 [-]	-
PLA	50	5,1 [-]	-
subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi***			
SZC 5 g	23	4,8 [-]	<0,05
SZC 10 g	25	4,5 [-]	<0,05
PLA	36	5,2 [-]	-
subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca^			
SZC 5 g	18	4,7 [4,5;4,9]	<0,001
SZC 10 g	18	4,5 [4,3; 4,6]	<0,001
PLA	25	5,2 [5,0; 5,4]	-
subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca stosujących RAASi^^			
SZC 5 g	11	4,6 [-]	<0,05
SZC 10 g	14	4,5 [-]	<0,05
PLA	21	5,3 [-]	-

*na podstawie publikacji Kosiborod 2015; **na podstawie suplementu do publikacji Kosiborod 2015 (wartości odczytane z wykresu; ***na podstawie abstraktu Packham 2015; ^na podstawie publikacji Anker 2015; ^^na podstawie abstraktu Anker 2015.

5.2 Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy

Wyniki dla porównania SZC vs PLA zarówno w badaniu HARMONIZE, jak i ZS-003 wskazują na **istotną statystycznie zmianę poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej u pacjentów stosujących SZC** w porównaniu do placebo:

- badanie HARMONIZE (15./29. dzień fazy randomizowanej):
  - SZC 5g: MD=-0,3, p=0,007 / MD=-0,2, p=0,02;

- SZC 10 g: -0,5, p<0,001 / MD=-0,4, p<0,01;

- badanie ZS-003 (15. dzień fazy podtrzymującej):
  - SZC 5g: MD=-0,15, p=0,05;
  - SZC 10 g: -0,50, p<0,05.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniach HARMONIZE i ZS-003: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej.

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l, średnia [95%CI]	MD, p
badanie HARMONIZE - populacja ogólna (15. dzień)			
SZC 5 g	45	0,3, [0,1; 0,4]	-0,2, p=0,02
SZC 10 g	50	0,1 [-0,1; 0,3]	-0,4, p<0,001
PLA	82	0,5 [0,4; 0,7]	-
badanie HARMONIZE - populacja ogólna (29. dzień)			
SZC 5 g	45	0,3 [0,1; 0,5]	-0,3, p=0,007
SZC 10 g	50	0,1 [-0,1; 0,3]	-0,5, p<0,001
PLA	82	0,6 [0,4; 0,7]	-
badanie ZS-003* - populacja ogólna (15. dzień)			
SZC 5 g	64	-0,10 [-]	-0,15, p<0,05
PLA	68	-0,25 [-]	
SZC 10 g	63	-0,10 [-]	-0,5, p<0,05
PLA	61	-0,60 [-]	

*wartości zmiany potasu w surowicy zostały odczytane z wykresu.

Dodatkowo, w badaniu HARMONIZE **w grupie pacjentów stosujących SZC** wykazano również **istotną statystycznie** w porównaniu do placebo **średnią zmianę poziomu potasu w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej**:

- w 15. dniu fazy randomizowanej:
  - SZC 5g: MD=-0,3, p=0,008;
  - SZC 10; MD=-0,6, p<0,001;
- w 29. dniu fazy randomizowanej:
  - SZC 5g: MD=-0,4, p=0,01;
  - SZC 10; MD=-0,7, p<0,001.

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu wartości wyjściowych fazy wstępnej.

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l, średnia [95%CI]	MD, p
badanie HARMONIZE - populacja ogólna (15. dzień)			
SZC 5 g	45	-0,8 [-0,9; -0,6]	-0,3, p=0,008
SZC 10 g	50	-1,1 [-1,3; -0,9]	-0,6, p<0,001
PLA	82	-0,5 [-0,6; -0,3]	-

Badanie, grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l, średnia [95%CI]	MD, p
badanie HARMONIZE - populacja ogólna (29. dzień)			
SZC 5 g	45	-0,8 [-0,9; -0,6]	-0,4, p=0,01
SZC 10 g	50	-1,1 [-1,3; -0,9]	-0,7, p<0,001
PLA	82	-0,4 [-0,6; -0,3]	-

5.3 Odstetek pacjentów z normokaliemią

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

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

W subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi, analogicznie jak w populacji ogólnej, obserwowano **istotnie statystycznie wyższe** niż w grupie placebo odsetki chorych utrzymujących normokaliemię w ciągu 28-dniowego okresu leczenia

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

W subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca, analogicznie jak w populacji ogólnej, obserwowano **istotnie statystycznie wyższe** niż w grupie placebo odsetki chorych ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l (w dniach 8-29 fazy randomizowanej):

- SZC 5 g: OR=7,50 [95%CI: 1,72; 32,80], p=0,007; RD=0,43 [95%CI: 0,18; 0,69], p=0,001; $NNT_{4\ tyg.}$=2 [95%CI: 1; 5];

- SZC 10 g: OR=12,00 [95%CI: 2,25; 63,98], p=0,004; RD=0,49 [95%CI: 0,25; 0,73], p=0,0001; $NNT_{4\ tyg.}$=2 [1; 4].

Autorzy publikacji Anker 2015 wskazują, że wyniki dotyczące skuteczności wśród pacjentów z niewydolnością serca były spójne niezależnie od kontynuowanego jednoczesnego stosowania leków z grupy RAAS.

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

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (populacja ogólna): SZC vs PLA. Normokaliemia.

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

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi): SZC vs PLA. Subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi. Normokaliemia.

Punkt końcowy/grupa	SZC	PLA	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z normokaliemią w okresie 28-dniowego leczenia, n/N (%)					
SZC 5g	18/23 (78)	13/36 (36)	6,37 [1,91; 21,18], p=0,0025	0,42 [0,19; 0,65], p=0,0003	2 [1; 5]
SZC10 g	23/25 (92)	13/36 (36)	20,35 [4,12; 100,47], p=0,0002	0,56 [0,37; 0,75], p<0,0001	1 [1; 2]

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca): SZC vs PLA. Normokaliemia.

Punkt końcowy/grupa	SZC	PLA	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej, n/N (%)					
SZC 5g	15/18 (83)	10/25 (40)	7,50 [1,72; 32,80], p=0,007	0,43 [0,18; 0,69], p=0,001	2 [1; 5]
SZC10 g	16/18 (89)	10/25 (40)	12,00 [2,25; 63,98], p=0,004	0,49 [0,25; 0,73], p=0,0001	2 [1; 4]

5.4 Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii

W badaniu HARMONIZE oceniano również czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,5 mol/l). Wyniki wskazują, że **u pacjentów stosujących SZC czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii jest istotnie statystycznie krótszy** niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,5 mmol/l).

Badanie, grupa	N	Czas do pierwszego zdarzeni hiperkaliemii, dni, mediana	p
badanie HARMONIZE - populacja ogólna			
SZC 5 g	45	14	p=0,02
SZC 10 g	50	28	p<0,01
PLA	82	7	-

6 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badań HARMONIZE i ZS-003 przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących okresów obserwacji:

- 2 tygodnie w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca),
- 4 tygodnie w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana),

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

W analizie bezpieczeństwa oceniano punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- zaburzenia pracy serca,
- obrzęk,
- hipokaliemia
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.

Na podstawie wyników w populacjach ogólnych badań HARMONIZE i ZS-003 wykazano:

- istotnie statystycznie większe w ramieniu SZC niż w ramieniu placebo częstości występowania:
  - zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie HARMONIZE SZC 5 g);
  - hipokaliemii (badanie HARMONIZE SZC 10 g);
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SZC i placebo w zakresie częstości występowania:
  - zdarzeń niepożądanych (badanie HARMONIZE SZC 10 g; badanie ZS-003: SZC 2,5 g; SZC 5 g i SZC 10 g);
  - zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń pracy serca i zakażenia dróg moczowych (badanie ZS-003: SZC 2,5 g; SZC 5 g i SZC 10 g);
  - zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęków i zaparć (badanie HARMONIZE SZC 5 g i SZC 10 g);
  - biegunki (badanie ZS-003: SZC 2,5 g i SZC 5 g);
  - nudności (badanie ZS-003: SZC 2,5 g i SZC 10 g);

- zastoinowej niewydolności serca, niedrożności jelita cienkiego, hepatotoksyczności i zapalenia płuc (badanie HARMONIZE SZC 5 g)
- zawału mięśnia sercowego i zapalenia tkanki łącznej (badanie HARMONIZE SZC 10 g).

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

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniach HARMONIZE i ZS-003 (populacje ogólne): SZC vs PLA.

Punkt końcowy	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	**Badanie HARMONIZE**						
	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]
	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						
	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
	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
Ciężkie zdarzenia niepożądane	**Badanie HARMONIZE**						
	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]
	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
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe*	**Badanie ZS-003**						
	2,5 g	54/46	4 (7)	2 (4)	1,76 [0,31; 10,08], p=ns	0,03 [-0,06; 0,12], p=ns	na
	5 g	65/68	5 (8)	5 (7)	1,05 [0,29; 3,81], p=ns	0,003 [-0,09; 0,09], p=ns	na
	10 g	63/61	3 (5)	0 (0)	7,12 [0,36; 140,71], p=ns	0,05 [-0,01; 0,11], p=ns	na
Zaburzenia pracy serca**	**Badanie ZS-003**						
	2,5 g	54/46	1 (2)	0 (0)	2,61 [0,10; 65,57], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	5 g	65/68	2 (3)	1 (2)	2,13 [0,19; 24,04], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	10 g	63/61	2 (3)	1 (2)	1,97 [0,17; 22,27], p=ns	0,02 [-0,04; 0,07], p=ns	na
Zakażenie dróg moczowych	**Badanie ZS-003**						
	2,5 g	54/46	1 (2)	0 (0)	2,61 [0,10; 65,57], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
	5 g	65/68	3 (5)	1 (2)	3,24 [0,33; 32,00], p=ns	0,03 [-0,03; 0,09], p=ns	na
	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
Zakażenie górnych dróg oddechowych	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	3 (6)	1 (1)	6,00 [0,61; 59,45], p=ns	0,05 [-0,02; 0,13], p=ns	na

Punkt końcowy	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
	10 g	51/85	1 (2)	1 (1)	1,68 [0,10; 27,46], p=ns	0,01 [-0,04; 0,05], p=ns	na
Obrzęk	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	1 (2)	2 (2)	0,94 [0,08; 10,69], p=ns	-0,01 [-0,06; 0,05], p=ns	na
	10 g	51/85	3 (6)	2 (2)	2,59 [0,42; 16,08], p=ns	0,04 [-0,04; 0,11], p=ns	na
Hipokaliemia	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	0 (0)	0 (0)			
	10 g	51/85	5 (10)	0 (0)	20,23 [,09; 373,91], p=0,0433	0,10 [0,01; 0,18], p=0,024	10 [5; 77]
Zaparcia	**Badanie HARMONIZE**						
	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
	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
Biegunka	**Badanie ZS-003**						
	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
	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
	10 g	63/61	0 (0)	0 (0)			
Nudności	**Badanie ZS-003**						
	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
	5 g	65/68	0 (0)	0 (0)			
	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
Zastoinowa niewydolność serca***	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na
Zawał mięśnia sercowego ***	**Badanie HARMONIZE**						
	10 g	63/61	1 (2)	0 (0)	5,08 [0,20; 127,06], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
Niedrożność jelita cienkiego***	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na
Hepatotoksyczność ***	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na

Punkt końcowy	SZC	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zapalenie tkanki łącznej***	**Badanie HARMONIZE**						
	10 g	63/61	1 (2)	0 (0)	5,08 [0,20; 127,06], p=ns	0,02 [-0,03; 0,07], p=ns	na
Zapalenie płuc***	**Badanie HARMONIZE**						
	5 g	45/85	1 (2)	0 (0)	5,76 [0,23; 144,42], p=ns	0,02 [-0,03; 0,08], p=ns	na

*w tym biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, wrzody żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka i częste wypróżnienia; **zaburzenia serca obejmowały migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, bradykardię, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, przedwczesny skurcz komorowy, lewostronny blok odnogi pęczka Hisa, zastoinową niewydolność serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dysfunkcja rozkurczowa i zespół długiego QT; ***ciężkie zdarzenia niepożądane.

7 Analiza efektywności praktycznej

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

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 04 listopada 2025 r. (patrz rozdz. 3.3). Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu.

Zidentyfikowano 23 prace, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.6.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 0.

Ostatecznie włączono 11 badań efektywności praktycznej (11 publikacji i 10 abstraktów). Ze względu na brak badań spełniających w pełni kryteriów włączenia głównie w zakresie populacji, zdecydowaniu o włączeniu badań w populacjach zbliżonych do analizowanej.

Skrótową charakterystykę badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 36. Główne wyniki badań zestawiono w Tab. 37, a wnioski autorów publikacji przedstawiono w Tab. 38. W przypadku badań, w których analizowano stosowanie innych środków wiązanych potas, przedstawiono wyniki jedynie dla SZC.

Ocenę jakości badań efektywności praktycznej przedstawiono w rozdz. 7.1.

Tab. 36. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Desai 2024	badanie kohortowe	retrospektywne	53 412 / 29 778 (przed i po dostosowaniu)*	180 dni	dorośli pacjenci rozpoczynający leczenie SZC lub patiromerem	SZC: 43 475 / 19 849
GALVANIZE	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	2 973	6 miesięcy	dorośli pacjenci, którzy otrzymali leczenie SZC podczas stosowania RAASi	CKD: 2 549 HF: 879 MRA: 395
GALVANIZE - Outcomes	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	6 266	6 miesięcy	dorośli pacjenci z HF lub dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego/nerkowego (zdefiniowaną jako PChN, ESKD lub niewydolność serca), którzy otrzymali leczenie SZC	SZC terapia krótkoterminowa: 3 133 SZC terapia długoterminowa: 3 133
Holleck 2025	badanie kohortowe	retrospektywne	3 144 960*	30 dni	dorośli pacjenci hospitalizowani przez maksymalnie 30 dni	SZC: 5 520 Brak terapii wiążącej potas: 3 105 650
OPTIME I	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	589	244,5 dnia (SD: 98,9 dni, mediana: 229,0 dni).	dorośli pacjenci z hiperkaliemią stosujący inhibitory RAAS, którzy rozpoczęli leczenie SZC w warunkach ambulatoryjnych	SZC: 589 Optymalizacja RAASi: 456 Brak optymalizacji RAASi: 133
Peacock 2025	badanie kohortowe	retrospektywne	18 248*	30 dni	dorośli pacjenci z hiperkaliemią leczenie SZC lub patiromerem	SZC: 11 768
Pollack 2025 (ZORA)	międzynarodowe, obserwacyjne badanie kohortowe	retrospektywne	7 980	6 miesięcy	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, którzy rozpoczęli stosowali SDZC podczas terapii RAASi	SZC: 7 980

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczebność populacji, N	Czas obserwacji	Populacja	Interwencje
Rastogi 2024 (ZORA)	międzynarodowe, obserwacyjne badanie kohortowe	retrospektywne	6 297	6 miesięcy	dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, u których wystąpiła hiperkaliemia	SZC: 1 397 Brak terapii wiążącej potas: 4 900
RECOGNIZE I	obserwacyjne, opisowe badanie kohortowe	retrospektywne	1 153	6 miesięcy	dorośli pacjenci, którzy otrzymali leczenie SZC	SZC terapia krótkoterminowa: 748 SZC terapia długoterminowa: 405
Shimada 2025	badanie kohortowe	retrospektywne	12 918*	12 miesięcy	dorośli pacjenci z HF i hiperkaliemią, którzy rozpoczęli leczenie SZC lub CPS	SZC: 1 779
Zhuo 2022	badanie kohortowe	retrospektywne	4 644 / 3 965 (przed i po dostosowaniu)*	średnia: 112 dni (SD=123); mediana: 58 dni (IQR: 43-123 dni)	dorośli pacjenci rozpoczynający leczenie SZC lub patiromerem	SZC: 1 259 / 1 126

ESKD- schyłkowa niewydolność nerek; *analizowano jedynie wyniki dla pacjentów otrzymujących SZC i pacjentów bez leku wiążącego potas (nie analizowano pacjentów otrzymujących patiromer lub żywice kationowymienne).

Tab. 37. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu.

Badanie	Główne wyniki
Desai 2024	Po dostosowaniem populacji (PSM) w grupie SZC (19 840 pacjentów) odnotowano 2 977 hospitalizacji z powodu HF (IR=0,0093/100), 2 433 hospitalizacji z rozpoznaniem HF (IR=0,0074/100), 1 954 zgonów (IR=0,054/100) i 522 obrzęki (IR=0,015/100). Zdarzenia te częściej występowały u pacjentów z wcześniejszą niewydolnością serca.
GALVANIZE	W 6-miesięcznym okresie obserwacji, średni (SD) czas stosowania SZC w całej grupie wynosił 107,0 (72,7) dni. Spośród 2973 pacjentów w grupie, 1894 **(63,7%) otrzymało zoptymalizowaną (≥ 50% docelowej) dawkę RAASi**, a 809 **(27,2%) otrzymało zmaksymalizowaną (≥ 100% docelowej) dawkę RAASi** w okresie obserwacji (patrz: Ryc. 5). U pacjentów z PChN i HF (średni czas obserwacji [SD]: odpowiednio 109,9 [71,8] i 104,3 [77,0] dni) zaobserwowano podobne wyniki - 63,5% pacjentów w podgrupie PChN i 63,9% pacjentów w podgrupie HF otrzymało zoptymalizowaną dawkę RAASi w okresie obserwacji, a odpowiednio 27,0% i 27,5% pacjentów otrzymało zmaksymalizowaną dawkę RAASi w okresie obserwacji. W podgrupie pacjentów leczonych

Badanie	Główne wyniki
	MRA (średni [SD] okres obserwacji: 112,2 [81,7] dni) zaobserwowano nieco większy odsetek pacjentów, u których zastosowano zoptymalizowaną dawkę RAASi (86,3%) i zmaksymalizowaną dawkę RAASi (32,7%) w okresie obserwacji niż w całej próbie.
GALVANIZE - Outcomes	Pacjenci z HF W okresie obserwacji pacjenci z niewydolnością serca stosujący długotrwale SZC mieli **o 36% niższy wskaźnik hospitalizacji lub wizyt na SOR-ze z powodu hiperkaliemii** niż pacjenci stosujący krótkotrwale SZC (krótkotrwale vs długotrwale: 1,95 PPY vs 1,24 PPY; IRR=0,64 [95%CI: 0,52; 0,78]) i **o 39% niższy wskaźnik hospitalizacji z powodu hiperkaliemii** (1,58 vs 0,96; IRR=0,61 [95%CI: 0,50; 0,75]) [oba p < 0,001]. Wskaźniki wizyt na SOR-ze z powodu hiperkaliemii (0,37 w porównaniu z 0,28; IRR=0,76 [95%CI: 0,52, 1,12]; p=0,162) i wizyt ambulatoryjnych z powodu hiperkaliemii były podobne u osób stosujących SZC krótkoterminowo i długoterminowo (2,75 w porównaniu z 2,52; IRR=0,92 [95%CI: 0,67; 1,26]; p=0,597) (Ryc. 6A). Odsetek hospitalizacji z wszystkich przyczyn i/lub wizyt na SOR-ze w okresie obserwacji był również istotnie niższy wśród osób długotrwale stosujących SZC w porównaniu z osobami krótkotrwale stosującymi SZC. W porównaniu z użytkownikami krótkoterminowymi, osoby stosujące SZC długoterminowo odnotowały **o 32% niższy wskaźnik hospitalizacji z wszystkich przyczyn lub wizyt na SOR** (krótkoterminowo vs długoterminowo: 5,38 PPY vs 3,67 PPY; IRR=0,68 [95%CI: 0,60; 0,78]), **o 35% niższy wskaźnik hospitalizacji z wszystkich przyczyn** (3,21 vs 2,09; IRR=0,65 [95%CI: 0,56; 0,75]) i **o 27% niższy wskaźnik wizyt na SOR z wszystkich przyczyn** (2,17 vs 1,59; IRR=0,73 [95%CI: 0,61, 0,89]) [wszystkie p < 0,01]. Odsetek wizyt ambulatoryjnych z wszystkich przyczyn był podobny u osób stosujących SZC krótkoterminowo i długoterminowo (28,51 vs. 30,01; IRR=1,05 [95%CI: 0,96; 1,16]; p = 0,295) (Ryc. 6B). Pacjenci z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego/nerkowego U pacjentów z dysfunkcją serca/nerek, stosujących długotrwale SZC, odnotowano istotnie niższe wskaźniki HRU związanego z hiperkaliemią w okresie obserwacji w porównaniu z pacjentami stosującymi krótkotrwale SZC (Ryc. 7A). W porównaniu z osobami stosującymi SZC przez krótki okres, osoby stosujące SZC przez długi okres miały **o 40% niższy wskaźnik hospitalizacji lub wizyt na SOR z powodu hiperkaliemii** niż osoby stosujące SZC przez krótki okres (krótkoterminowo vs długoterminowo: 1,26 PPY vs 0,75 PPY; IRR=0,60 [95%CI: 0,51; 0,69]), **o 37% niższy wskaźnik hospitalizacji z powodu hiperkaliemii** (0,92 vs 0,57; IRR=0,63 [95%CI: 0,54; 0,73]) i **o 49% niższy wskaźnik wizyt na SOR z powodu hiperkaliemii** (0,35 vs 0,18; IRR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71]) [wszystkie p < 0,001]. Odsetek wizyt ambulatoryjnych związanych z hiperkaliemią był podobny u osób stosujących SZC krótkoterminowo i długoterminowo (3,12 vs. 2,71; IRR=0,87 [95%CI: 0,73; 1,03]; p = 0,110) (Ryc. 7A). Te tendencje w grupie pacjentów z dysfunkcją serca/nerek utrzymywały się również w zakresie wskaźników HRU z wszystkich przyczyn (Ryc. 7B). Osoby długotrwale stosujące SZC miały **o 32% niższy wskaźnik hospitalizacji z wszystkich przyczyn lub wizyt na SOR** niż osoby krótkotrwale stosujące SZC (krótkotrwale vs długoterminowe: 3,54 PPY vs 2,41 PPY, IRR=0,68 [95%CI: 0,62; 0,75]), **o 34% niższy wskaźnik hospitalizacji z wszystkich przyczyn** (1,94 vs 1,28; IRR=0,66 [95%CI: 0,59; 0,73]) i **o 29% niższy wskaźnik wizyt na SOR z wszystkich przyczyn** (1,59 vs 1,14; IRR=0,71 [95%CI: 0,63; 0,81]) (wszystkie p < 0,001). Odsetki wizyt ambulatoryjnych z wszystkich przyczyn były podobne u osób stosujących SZC długoterminowo i krótkoterminowo (27,32 w porównaniu z 26,96; IRR=0,99 [95%CI: 0,93; 1,05]; p=0,657).
Holleck 2025	W ciągu 30-dniowej hospitalizacji niedokrwienie/zakrzepica jelit wystąpiły u 24/5520 (0,43%) pacjentów przyjętych z SZC w porównaniu z 6998/3 105 650 (0,23%) bez leku wiążącego potas w porównaniu z przewidywanym prawdopodobieństwami 0,39% dla SZC oraz 0,22%

Badanie	Główne wyniki
	dla przyjęć bez leku wiążącego potas (OR=1,78 [95%CI: 1,21; 2,63], p=0,004). Nie stwierdzono statystycznych różnic między żadnym nowym środkiem wiążącym potas w porównaniu do SPS. Złożony wynik ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego wystąpił u 144/5520 (2,61%) pacjentów z ekspozycją na SZC w porównaniu z 75 488/3 105 650 (2,43%) pacjentów bez substancji wiążącej potas (OR=1,08 [95%CI: 0,93; 1,27], p=0,320).
OPTIME I	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; • 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.
Peacock 2025	Szacunkowa częstość występowania pacjentów przyjętych na oddział szpitalny u pacjentów otrzymujących SZC wyniosła 91,9%, w tym 30-dniowa hospitalizacja bez względu an przyczynę wystąpiła zaledwie u 0,8% pacjentów, a 30 dniowa hospitalizacja związana z hiperkaliemia u 0,8%. Śmiertelność wewnątrzszpitalna podczas wizyty kontrolnej wyniosła 16,3% u pacjentów leczonych SZC.
Pollack 2025 (ZORA)	Odsetek pacjentów, którzy **kontynuowali terapię RAASi był wyższy wśród pacjentów podtrzymujących leczenie SZC w porównaniu ze wszystkimi pacjentami rozpoczynającymi leczenie SZC** (Rysunek 2), co było spójne we wszystkich krajach. Bezwzględne różnice w odsetkach pacjentów, którzy kontynuowali terapię RAASi między pacjentami podtrzymującymi leczenie SZC, pacjentami rozpoczynającymi terapię SZC, były statystycznie istotne po 60, 120 i 180 dniach w Stanach Zjednoczonych (wartości p w zakresie od p=0,008 do p<0,001) i Japonii (wartości p w zakresie od p=0,01 do p<0,001), ale nie w Hiszpanii. Co więcej, obserwowano tendencję do wzrostu bezwzględnych różnic w odsetku pacjentów z kontynuowaną terapią RAASi między pacjentami z podtrzymującą SZC, a pacjentami rozpoczynającymi SZC, na przykład między 60. a 180. dniem z 2,6% do 7,0% w Stanach Zjednoczonych, z 2,1% do 6,3% w Japonii i z 2,3% do 4,4% w Hiszpanii. Na Ryc. 8 przedstawia ważone krzywe Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa kontynuacji terapii RAASi do 180 dni dla każdego z sześciu różnych okresów leczenia SZC. W Stanach Zjednoczonych okresy leczenia SZC przekraczające 60 dni były konsekwentnie lepsze od najkrótszego okresu leczenia SZC (1–30 dni) w przypadku kontynuacji terapii RAASi w trakcie pełnych 180 dni obserwacji (wartości p w zakresie od p=0,02 do p<0,001). Po 120 dniach, prawdopodobieństwo pozostania na RAASi wynosiło 69%–70% dla strategii o dłuższym czasie trwania leczenia (powyżej 60 dni) w porównaniu z 59% dla strategii o najkrótszym czasie trwania (p < 0,001). Strategia leczenia trwająca 31–60 dni okazała się lepsza niż strategia trwająca 1–30 dni w przypadku kontynuacji terapii RAASi przez okres do 90 dni (p<0,001), ale nie później.
Rastogi 2024 (ZORA)	Odsetki pacjentów, **którzy kontynuowali jakąkolwiek terapie RAASi (tj. nie przerwali) po 180 dniach były istotnie statystycznie wyższe w kohortach SZC niż w kohortach niestosujących środka wiążącego K+** (USA: 80,2% vs 64,8%, p<0,0001; Japonia: 90,7% vs 64,8%, p<0,0001; Hiszpania: 82,1% vs 64,0%, p=0,0102). Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przerwali terapię RAASi były niższe w kohorcie SZC niż w kohorcie bez środka wiążącego K+ (14,8% vs 35,2%). Odsetek pacjentów, u których ograniczono terapię RAASi był podobny w kohortach SZC w porównaniu z kohortami

Badanie	Główne wyniki
	bez substancji wiążącej K+ (11,1% vs 11,4%). Wyższy odsetek pacjentów w kohorcie SZC niż w kohorcie bez środka wiążącego K+ miał ustabilizowaną (62,6% vs 43,8%) oraz rozszerzoną (10,9% vs 8,8%) terapią RAASi (patrz Ryc. 9). 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 razy większe w grupie SZC w porównaniu z kohortą niestosującą leków wiążących K+ (OR=2,56 [95%CI: 1,92; 3,41), p<0,0001).
RECOGNIZE I	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 oberwano różnic istotnych statystycznie pomiędzy krótko- i długoterminową terapią SZC. Wśród pacjentów hospitalizowanych z jakiejkolwiek przyczyny w trakcie okresu obserwacji, 45,1% (41/91) pacjentów, którzy byli w trakcie terapii długoterminowej i 51,6% (113/219) wśród osób poddawanych krótkoterminowej terapii miało co najmniej jedną hospitalizację z powodu hiperkaliemii.
Shimada 2025	Przed dostosowaniem kohort w ciągu rocznego okresu obserwacji, 148 z 1779 (8,3%) pacjentów w grupie SZC doświadczyło złożonego wyniku zgonu i hospitalizacji z powodu MACE, w tym 143 (8,0) pacjentów złożonego wyniku zgonu i hospitalizacji z powodu HF, u 58 (2,9%) pacjentów wystąpił zgon, 103 (5,7%) hospitalizacja z powodu HF. W odniesieniu do wyników wtórnych związanych z kontynuacją leczenia, w grupie SZC 70,4%, 83,4%, 85,6% i 70,1% pacjentów kontynuowało odpowiednio terapię ACEi, ARB, ARNi i MRA.
Zhuo 2022	Przed dostosowaniem populacji (PSM) w grupie SZC (1 259 pacjentów) odnotowano 97 hospitalizacji z powodu niewydolności serca (IR=35,0/100 pacjentolat). Po dostosowaniem populacji (PSM) w grupie SZC (1 126 pacjentów) odnotowano 88 hospitalizacji z powodu niewydolności serca (IR=35,8/100 pacjentolat), 31 hospitalizacji z rozpoznaniem HF (IR=12,2/100 pacjentolat), 24 zgony (IR=9,3/100 pacjentolat) i 18 obrzęków (IR=7,1/100 pacjentolat).

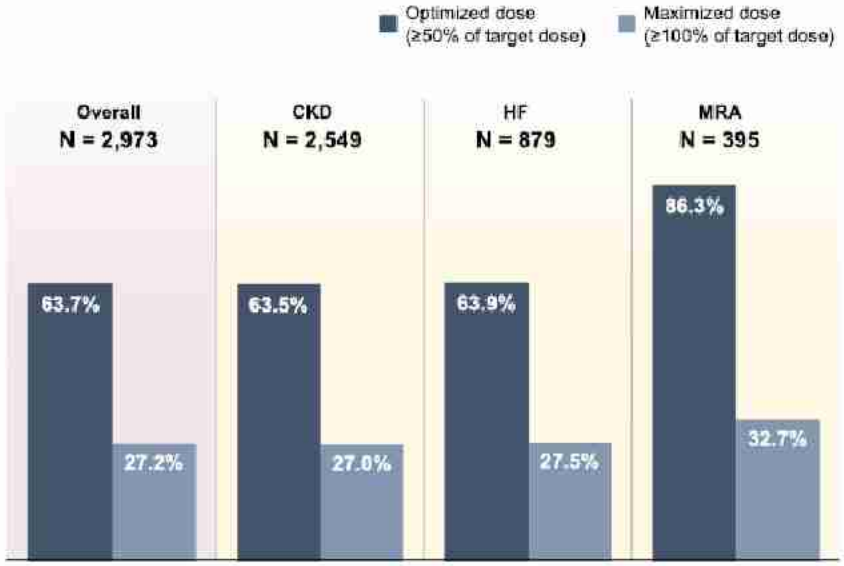
PPY – wskaźnik w przeliczeniu na pacjentolata.

Tab. 38. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Badanie	Wnioski
Desai 2024	Rozpoczęcie leczenia SZC jest związane z ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak dotyczą one <1% pacjentów leczonych SZC. 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.
GALVANIZE	W tym badaniu przeprowadzonym w warunkach rzeczywistych pacjentów, którzy nie przerwali stosowania RAASi po rozpoczęciu leczenia SZC w warunkach ambulatoryjnych, większość pacjentów otrzymała zoptymalizowaną (≥ 50% docelowej) dawkę RAASi, a ponad jedna czwarta pacjentów otrzymała zmaksymalizowaną (≥ 100% docelowej) dawkę RAASi w ciągu 6 miesięcy. Wyniki sugerują, że **stosowanie SZC jest związane z utrzymaniem optymalnej terapii RAASi**; jednakże konieczne są dalsze analizy porównawcze.
GALVANIZE - Outcomes	W tej retrospektywnej, dopasowanej analizie kohortowej pacjentów z niewydolnością serca i dysfunkcją serca/nerek, otrzymujących ambulatoryjną terapię SZC, **pacjenci stosujący SZC przez długi czas mieli niższy wskaźnik hospitalizacji i/lub wizyt na SOR-ze z powodu hiperkaliemii niż pacjenci stosujący SZC przez krótki czas**.
Holleck 2025	Stosowanie SZC u pacjentów hospitalizowanych wiązało się ze zwiększonym ryzykiem niedokrwienia/zakrzepicy jelit, nie powodowało jednak zwiększenia częstości występowania złożonego punktu końcowego związane z występowaniem ciężkich działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, obejmujących niedokrwienie/zakrzepicę jelit, wrzody/perforację oraz resekcję/stomię jelita. Należy jednak podkreślić, że stosowanie SZC u pacjentów hospitalizowanych wiązało się z niewielkim wzrostem ryzyka niedokrwienia/zakrzepicy jelit, a czystość występowania tych zdarzeń jest bardzo niska (<1%).
OPTIME I	Wyniki badania OPTIME I wskazują, że **rozpoczęcie terapii SZC pozwala u większości pacjentów na utrzymanie lub zwiększenie dawki stosowanych inhibitorów RAAS**, nawet u pacjentów z wysokim ryzykiem hiperkaliemii. Wyniki badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki z badań klinicznych (np. ZS-005), które wskazują na korzyści nowych terapii przeciwhiperkaliemicznych na optymalizację RAASi.
Peacock 2025	Stosowanie SZC jest związane z ryzykiem 30-dniowej hospitalizacji bez względu na przyczynę i ryzykiem 30-dniowej hospitalizacji z powodu hiperkaliemii, jednak dotyczą one <1% pacjentów leczonych SZC. Należy zaznaczyć, że analizowana w badaniu populacja nie pokrywa się w pełni z wnioskowaną populacją (wysoki odstetek pacjentów z ostrą niewydolnością nerek), a w badaniu nie podano dokładnych informacji odnośnie poziomu potasu w surowicy oraz dawkowania SZC u włączonych pacjentów.
Pollack 2025 (ZORA)	Wyniki badania Pollack 2025 wskazują, że **dłuższy czas trwania ciągłego leczenia SZC wiązał się z większym prawdopodobieństwem kontynuacji terapii RAASi.**
Rastogi 2024 (ZORA)	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.
RECOGNIZE I	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.

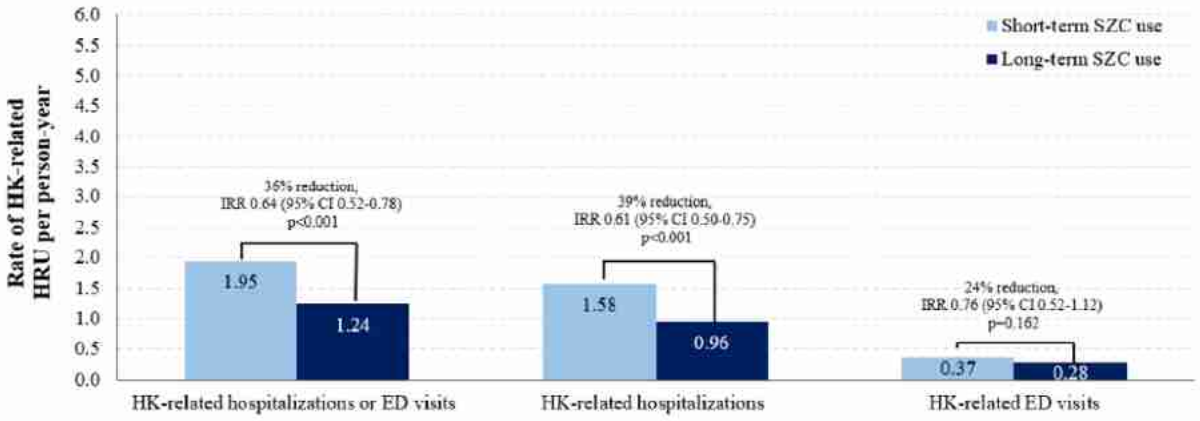
Badanie	Wnioski
Shimada 2025	W tym badaniu pacjentów z HF leczonych lekami wiążącymi potas zaobserwowano, że stosowanie SZC związane jest z ryzykiem zgonu lub hospitalizacji z powodu HF, jednak odsetki te nie były wyższy w porównaniu do terapii CPS. Jeśli chodzi o przestrzeganie zaleceń lekarskich, wskaźnik kontynuacji MRA był szczególnie wysoki w grupie SZC.
Zhuo 2022	Rozpoczęcie leczenia SZC jest związane z ryzykiem hospitalizacji z powodu niewydolności serca, jednak dotyczą one <1% pacjentów leczonych SZC. 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.

Ryc. 5. Odsetki pacjentów ze zoptymalizowaną lub zmaksymalizowaną dawką RAASi w okresie obserwacji w całej próbie oraz w podgrupach PChN, HF i MRA (badanie GALVANIZE).

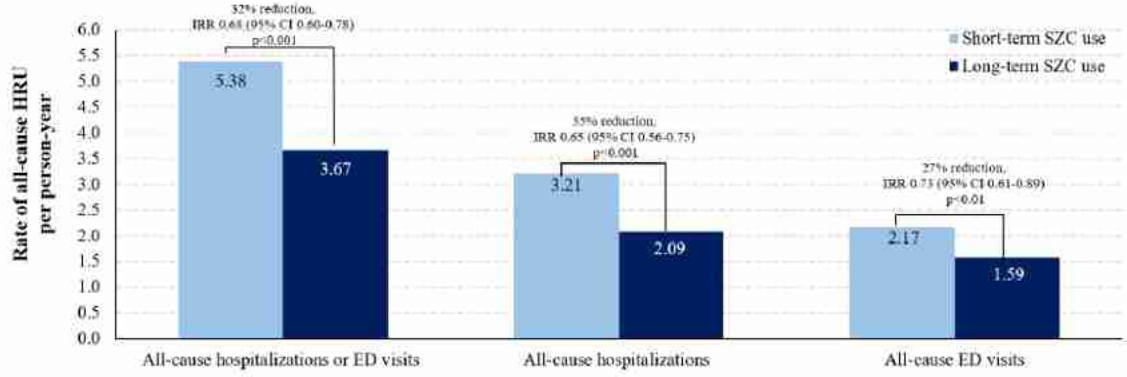


Ryc. 6. Porównanie wskaźników wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (HRU) w okresie obserwacji i czasu stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) u dobranych pacjentów z niewydolnością serca (HF).

a. Hyperkalemia -related HRU rates

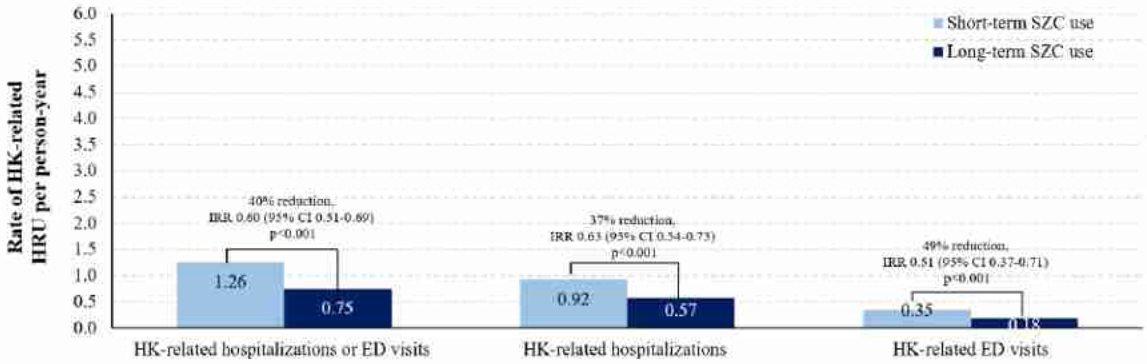


b. All-cause HRU rates

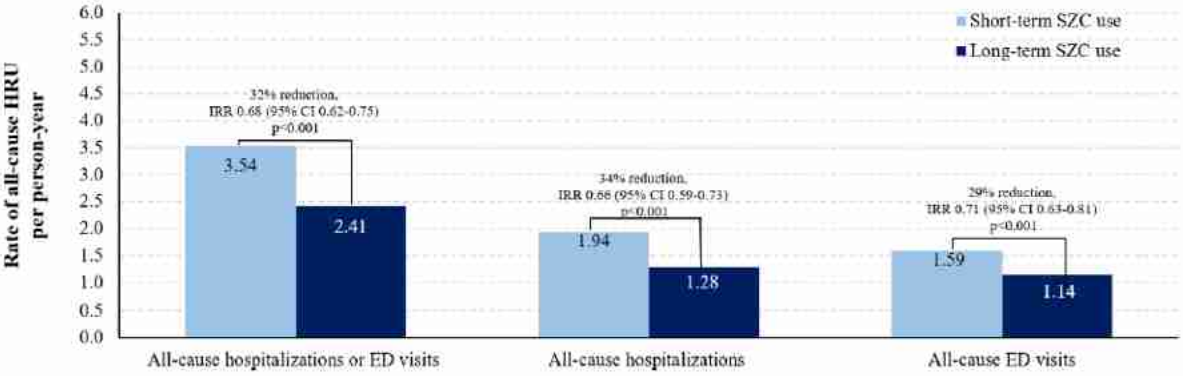


Ryc. 7. Porównanie wskaźników wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (HRU) w okresie obserwacji i czasu stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) u dobranych pacjentów z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego/nerkowego.

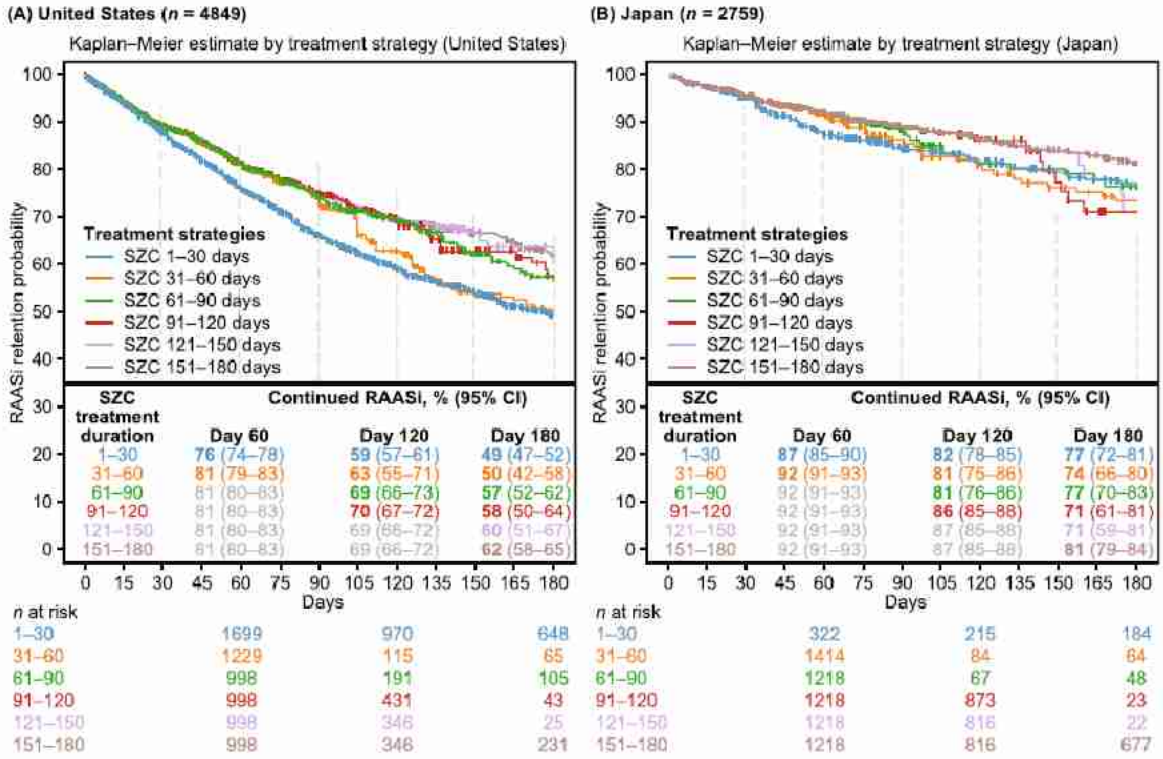
a. **Hyperkalemia -related HRU rates**



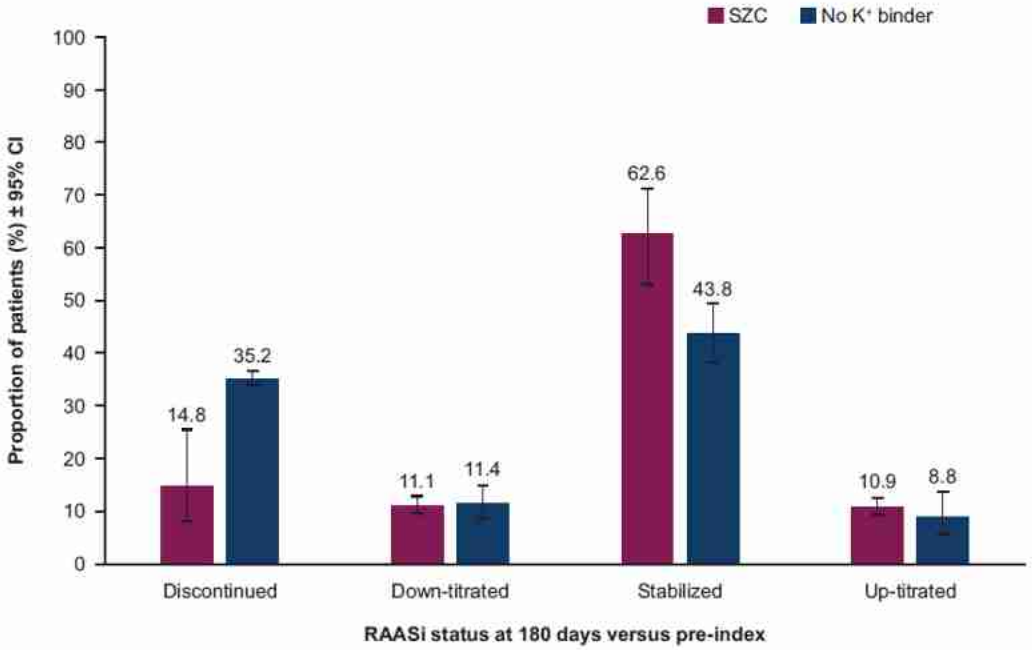
b. **All-cause HRU rates**



Ryc. 8. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii RAASi po 180 dniach w zależności od czasu trwania leczenia SZC w (A) Stanach Zjednoczonych i (B) Japonii (badanie Pollack 2025 - ZORA).



Ryc. 9. Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przerwali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem (badanie Rastogi 2024 - ZORA).



7.1 Ocena jakości badań

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

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

Tab. 39. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Desai 2024	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani w inny sposób	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących i stosowania RAASi (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (ok. 6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	7/9
GALVANIZE	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i stosowania RAASi (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
GALVANIZE -Outcomes	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
Holleck 2025	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów hospitalizowanych bez względu na przyczynę (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	charakterystyce pod względem chorób współistniejących i stosowania RAASi (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	nie	tak (a*)	7/9
OPTIME I	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (rok) (a*)	tak (a*)	8/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Peacock 2025	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani w inny sposób	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem większości chorób współistniejących^ (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	nie	tak (a*)	6/9
Pollack 2025 (ZORA)	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących^ (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
Rastogi 2024 (ZORA)	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem diagnozy hiperkaliemii i chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
RECOGNIZE I	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (6 miesięcy) (a*)	tak (a*)	8/9
Shimada 2025	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani w inny sposób	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących i stosowania RAASi (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (12 miesięcy) (a*)	tak (a*)	7/9

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Zhuo 2022	w sposób właściwy reprezentuje pacjentów poddanych terapii SZC (a*)	dobrani w inny sposób	wiarygodna dokumentacja (a*)	nie	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem chorób współistniejących (a*) oraz dodatkowych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (ok. 4 miesięcy - średnia) (a*)	tak (a*)	7/9

^dotyczy tylko dwóch z 3 kohort.

8 Dodatkowe dowody naukowe

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

- randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badanie PRIORITIZE-HF);
- randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu i placebo w populacji pacjentów z niewydolnością serca (HF) i hiperkaliemią lub wysokim ryzykiem hiperkaliemii (badanie REALIZE-K);
- randomizowane badanie kliniczne fazy II porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w dawkach: 0,3 g; 3 g i 10 g) i placebo u pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 w krótki okresie (badanie ZS-002);
- prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią (badanie ZS-005).

Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K **nie kwalifikują się do części głównej przeglądu** ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów (patrz rozdz. 4.2).

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

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

- randomizowanej fazy wstępnej badania ZS-003;
- otwartej jednoramiennej fazy wstępnej badania HARMONIZE;
- otwartej, jednoramiennej fazy rozszerzonej (OLE; ang. *open-label extension*) badania HARMONIZE.

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

Tab. 40. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje wraz z liczebnością grup (N)
PRIORITIZE-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	76 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Brazylii, Kanadzie, Bułgarii, Polsce, Rumunii, Rosji, na Słowacji i Węgrzech *	182	12 tygodni	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami**	• SZC 5 g***:92 • PLA***: 90
REALIZE-K	międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy IV przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	89 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Brazylii, Kanadzie, Czechach, Polsce, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii i na Węgrzech	366 (faz otwarta), 203 (faza randomizowana)	4-6 tygodni (faz otwarta), 6 miesięcy (faza randomizowana)	dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i hiperkaliemią^ lub wysokim ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami^^	Faza wstępna: • kohorta 1:95 • kohorta 2: 271 Faza randomizowana: • SZC: 102 • PLA: 101
ZS-002	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	9 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	90	6 dni obserwacji, w tym 2-4 dni leczenia w zależności od dawki	dorośli chorzy łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią z hiperkaliemia i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3	• SZC 0,3 g# : 12 • SZC 3 g## : 24 • SZC 0,3 g###: 24 • PLA^: 30
ZS-005	prospektywne, międzynarodowe, wieloośrodkowe,	jednoramienne	56 ośrodków w Stanach Zjednoczonych,	Faza wstępna: 751	Faza wstępna: 72 h	dorośli chorzy z hiperkaliemią	Faza wstępna: SZC - 751

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Interwencje wraz z liczebnością grup (N)
	otwarte badania kliniczne fazy III		Australii, Europie i Afryce Południowej	Faza podtrzymująca: 746	Faza podtrzymująca: 12 miesięcy		Faza podtrzymująca: SZC - 746

*na podstawie clinicaltrials.gov.; **eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią (K^+ > 5,0 mmol/l) w wyniku stosowania inhibitorów RAAS; ***pacjenci z poziome potasu >5,0 mmol/l otrzymali na początku SZC 10 g lub PLA 3 razy na dobę przez 2 dni; ^hiperkaliemia zdefiniowana jako K^+ 5,0-5,9 mmol/ i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2; ^^K^+ > 5,0 mmol/l w ciągu ostatnich 36 miesięcy i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 lub K^+ > 4,5-5,0 mmol/l z eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 lub wiek > 75 lat w momencie badania przesiewowego; #SZC w dawce 0,3 g i placebo podawano 3 razy na dobę do 4 dni; ##SZC w dawce 3 g podawano 3 razy na dobę do 3 dni; ###SZC w dawce 10 g podawano 3 razy na dobę przez 48 godzin.

8.1 Badania PRIORITIZE-HF

Badania PRIORITIZE-HF to międzynarodowe, wieloośrodkowe randomizowane, równoległe badanie kliniczne fazy II przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z placebo u pacjentów z udokumentowaną, objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (HFrEF; klasa czynnościowa II do IV według New York Heart Association; NYHA] i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami:

- eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub
- eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub
- eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią [K^+ >5,0 mmol/l] w wyniku stosowania inhibitorów RAAS.

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SZC w celu intensyfikacji terapii inhibitorami RAAS, u pacjentów z niewydolnością serca niedostatecznie leczonych inhibitorami ACE, ARB lub ARNI i MRA, bez wywoływania istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów po 12 tygodniach którzy:

- stosowali którykolwiek z inhibitorów ACE, ARB lub ARNI w dawce mniejszej niż dawka docelowa (w tym brak leczenia), bez MRA;
- stosowali którykolwiek z inhibitorów ACE, ARB lub ARNI w dawce docelowej, bez MRA;
- MRA w dawce mniejszej niż dawka docelowa;
- MRA w dawce docelowej.

Pozostałe parametry oceniane w badaniu były eksploracyjnymi punktami końcowymi.

Do badania włączono 182 dorosłych pacjentów, których losowo przydzielonych do grupy SZC 5 g (92 pacjentów) lub grupy placebo (90 pacjentów) przez 12 tygodni. Osoby ze stężeniem potasu w surowicy powyżej 5,0 mmol/l podczas ostatniej oceny przed randomizacją otrzymywały 10 g SZC lub placebo trzy razy dziennie przez pierwsze 2 dni, zgodnie z ich losowym przydziałem do grupy badanej. Większość pacjentów ukończyła badanie [SZC: 90 pacjentów (97,8%); placebo: 86 pacjentów (95,6%)].

Średni wiek pacjentów wynosił 71,9 lat, większość stanowili mężczyźni (59,3%), pacjenci rasy białek (98,4%) i w II klasie NYHA (64,8%). Większość pacjentów (62,1%) miała eGFR między 20, a 45 ml/min/1,73 m^2, a średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło 4,86 mmol/l na początku badania. U 73% pacjentów na początku badania stwierdzono normokaliemię. Charakterystykę populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 41. Charakterystyka pacjentów w badaniu PRIORITIZE-HF.

Charakterystyka	SZC (N=92)	PLA (N=90)
wiek, lata, średnia (SD)	72,9 (8,8)	71,0 (8,1)
Mężczyźni, n (%)	51 (55,4)	57 (63,3)
Rasa biała, n (%)	90 (97,8)	89 (98,9)
BMI, kg/m², średnia (SD)	29,6 (5,6)	30,2 (5,6)
LVEF, %, średnia (SD)	33,8 (5,8)	33,9 (6,1)
NT-proBNP, pmol/L), średnia (SD)	319,4 (428,3)	288,5 (399,6)
NYHA, n (%)		
II	61 (66,3)	57 (63,3)
III	31 (33,7)	33 (36,7)
K^+, mmol/l		
średnia (SD)	4,85 (0,37)	4,87 (0,33)
K^+ <5.0 mmol/l, n (%)	65 (70,7)	67 (74,4)
K^+ >5.0 mmol/l, n (%)	27 (29,3)	23 (25,6)
eGFR, ml/min/1,73 m²		
średnia (SD)	40,0 (11,0)	42,7 (11,5)
eGFR <20, n (%)	2 (2,2)	1 (1,1)
eGFR 20-<45, n (%)	60 (65,2)	53 (58,9)
eGFR 45-<60, n (%)	26 (28,3)	31 (34,4)
eGFR ≥60, n (%)	4 (4,3)	5 (5,6)
Choroby współistniejące, n (%)		
Cukrzyca	40 (43,5)	42 (46,7)
Migotanie przedsionków	42 (45,7)	42 (46,7)
Nadciśnienie	86 (93,5)	85 (94,4)

Czas trwania ekspozycji na lek badany był podobny w grupie SZC i grupie placebo (mediana czasu trwania odpowiednio 80,0 i 77,5 dnia). Średnia dawka dobowa leku badanego wynosiła 6,9 g w grupie SZC i 8,2 g w grupie placebo.

8.1.1 Skuteczność

Wyniki pierwotnej analizy skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w rozkładzie pacjentów według kategorii leczenia inhibitorami RAAS po 3 miesiącach (p=0,43). Odsetek pacjentów otrzymujących docelową dawkę MRA był numerycznie wyższy w grupie SZC w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 56,4% vs 47,0%).

Analizy podgrup przeprowadzono z uwzględnieniem stężenia potasu w surowicy przed randomizacją. U pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu wyższym niż 5,0 mmol/l, odsetek pacjentów przyjmujących docelową dawkę MRA wynosił 36,5% w grupie SZC i 24,5% w grupie placebo. U pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu równym lub niższym niż 5,0 mmol/l, odsetek pacjentów przyjmujących docelową dawkę MRA wynosił odpowiednio 65,6% i 55,0% w grupie SZC i placebo.

Tab. 42. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy kategorii leczenia inhibitorami RAAS po 3 miesiącach.

Grupa	N	n	brak ACEi/ARB/ARNI lub dawka poniżej dawki docelowej i brak MRA, %	ACEi/ARB/ARNI w dawce docelowej i brak MRA, %	MRA w dawce mniejszej* niż dawka docelowa, %	MRA w docelowej dawce* (50 mg/d), %	Test różnicy, p
SZC	92	89	14,7	14,7	14,2	56,4	0,43
PLA	90	87	13,5	15,1	24,5	47,0	

N-liczba pacjentów randomizowanych; n-liczba pacjentów w analizie; *niezależnie od dawki ACEi, ARB lub ARNi.

Większość pacjentów w obu grupach leczonych nie przyjmowała MRA na początku badania [wartość wynikowa 0; SZC: 78 pacjentów (84,8%); placebo: 74 pacjentów (82,2%)]. Po 3 miesiącach odsetek pacjentów, u których dawka docelowa MRA została dostosowana (wartość wynikowa: 3), wynosił 63,8% w grupie SZC i 51,0% w grupie placebo.

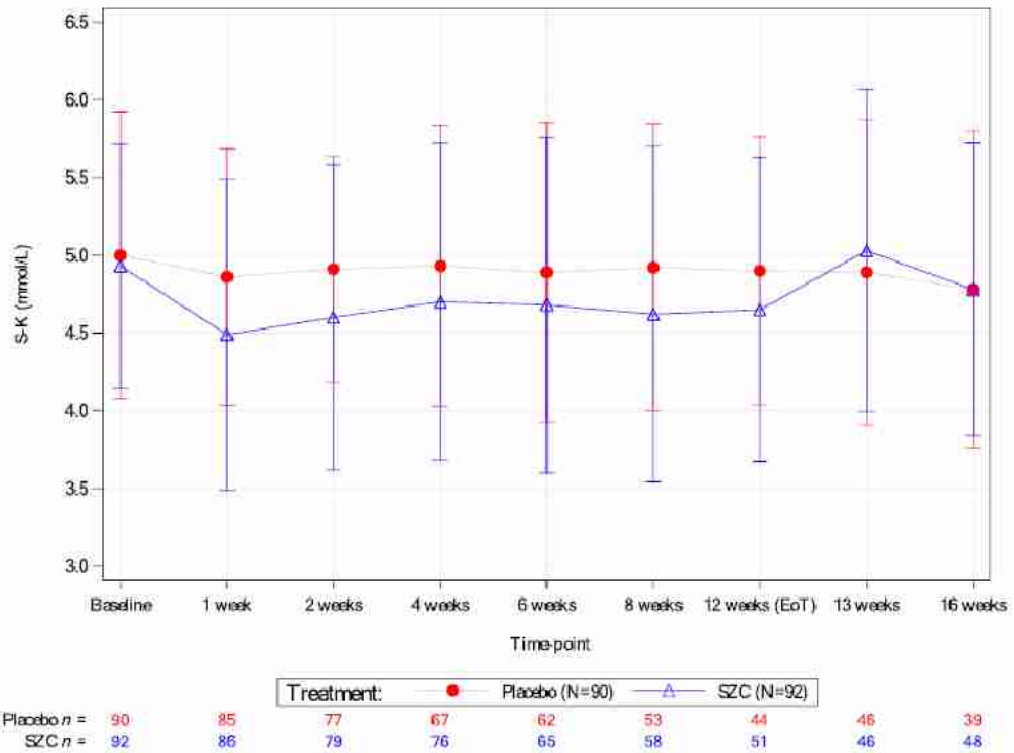
Pod koniec leczenia (12 tygodni) średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło 4,65 i 4,90 mmol/l odpowiednio w grupie SZC i placebo. Biorąc pod uwagę wartości wyjściowe w charakterystyce pacjentów, średni zmiana poziomu potasu w surowicy wyniosła -0,20 mmol/l w grupie SZC +0,03 mmol/l w grupie placebo. Wyniki wskazują na **korzyść analizowanej interwencji w porównaniu do placebo**. Średnie stężenie potasu w surowicy w okresie leczenia było numerycznie niższe u pacjentów przydzielonych losowo do grupy SZC niż w grupie placebo (Ryc. 10).

Tab. 43. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.

Grupa	N	Zmiana potasu w surowicy, mmol/l średnia	MD
SZC	92	-0,2*	-0,23
PLA	90	+0,03*	

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

Ryc. 10. Średnie stężenie potasu w surowicy w czasie (populacja ITT) w badaniu PRIORITIZE-HF.



Odsetki pacjentów z normokaliemią były numerycznie wyższe w grupie SZC w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych po rozpoczęciu leczenia. Na koniec leczenia 80% i 64% pacjentów odpowiednio w grupie SZC i placebo miało normokaliemię.

W poniższej tabeli przedstawiono odpowiadające sobie ogólne wyniki podsumowujące, całkowite wyniki objawów i kliniczne wyniki podsumowujące z kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy*. Średnie wyniki wykazały numerycznie większą poprawę od wartości wyjściowej do 3 miesięcy w grupie SZC w porównaniu z grupą placebo (OCS MD=5,20 [95%CI: -0,17, 10,57]).

Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Zmiana wyników w kwestionariuszu *Kansas City Cardiomyopathy* od wartości początkowej do 3 miesięcy.

Punkt końcowy	Grupa	Wartości początkowe		Zmiana po 3 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych		
		n	średnia (SD)	n	średnia (SD)	MD [95%CI]
OSC	SZC	90	57,69 (20,00)	53	9,94 (14,62)	5,20 [-0,17; 10,57]
	PLA	87	60,78 (21,10)	47	4,74 (12,12)	
TSS	SZC	90	61,21 (23,31)	53	10,36 (16,84)	3,28 [-3,59; 10,15]
	PLA	87	63,68 (23,11)	47	7,08 (17,77)	
CSS	SZC	90	57,56 (21,66)	53	9,54 (14,13)	6,04 [0,21; 11,88]
	PLA	87	62,72 (21,93)	47	3,50 (15,27)	

OSC - ogólny wynik podsumowujący (ang. *overall summary score*); TSS- całkowity wynik objawów (ang. *total symptom score*); CSS – kliniczny wynik podsumowujący (ang. Clinical summary score).

8.1.2 Bezpieczeństwo

Jeden pacjent (1,1%) w każdej grupie leczonej zmarł w trakcie badania, oba zdarzenia były zaburzeniami serca niezwiązanymi z badanym lekiem. Ogólnie rzecz biorąc, SZC było dobrze tolerowane w trakcie badania (Tab. 45). Częstość występowania działań niepożądanych wyniosła 47,3% w grupie SZC i 52,2% w grupie placebo. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych w obu grupach. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wyniosła 15,4% w grupie SZC i 11,1% w grupie placebo. Jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (obrzęk uogólniony) w grupie SZC uznano za związane z badanym lekiem i wystąpiło ono wraz z jednoczesnym zdarzeniem niepożądanym w postaci przewlekłej niewydolności serca po przypadkowym przedawkowaniu SZC, co doprowadziło do przerwania leczenia. Jedyne inne zdarzenie niepożądane (nudności) powodujące przerwanie leczenia badanym lekiem uznano za związane z badanym lekiem u jednego pacjenta z grupy SZC.

Zdarzenie niepożądane związane z obrzękiem wystąpiło u 3 pacjentów (3,3%) w grupie SZC i 1 pacjenta (1,1%) w grupie placebo. W grupie SZC było więcej pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie niewydolności serca [11 pacjentów (12,1%), z czego 9 pacjentów (9,9%) zgłosiło zdarzenia w trakcie leczenia] w porównaniu z grupą placebo [5 pacjentów (5,6%), z czego 4 pacjentów (4,4%) zgłosiło zdarzenia w trakcie leczenia]. Podobny odsetek pacjentów w obu grupach leczonych był hospitalizowany i otrzymywał dożylnie diuretyk (odpowiednio 4 i 3 pacjentów w grupie SZC i placebo, z czego 2 pacjentów w każdej grupie leczonej było leczonych). Stężenia potasu w surowicy >6,0 mmol/l zgłoszono u 3,3% i 4,4% pacjentów w grupie SZC i placebo. Siedmiu pacjentów (7,7%) w grupie SZC miało stężenie

potasu w surowicy <3,5 mmol/l. Żaden z pacjentów w badaniu nie miał poziomu potasu w surowicy <3,0 mmol/l.

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA.

Punkt końcowy	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zgon	91/90	1 (1)	1 (1)	0,99 [0,06; 16,06], p=ns	-0,0001 [-0,03; 0,03], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane	91/90	43 (47)	47 (52)	0,82 [0,46; 1,47], p=ns	-0,05 [-0,20; 0,10], p=ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane	91/90	14 (15)	10 (11)	1,45 [0,61; 3,47], p=ns	0,04 [-0,06; 0,14], p=ns	na
Hiperkaliemia (>6,0 mmol/l)	91/90	3 (3)	4 (4)	0,73 [0,16; 3,37], p=ns	-0,01 [-0,07; 0,04], p=ns	na
Hipokaliemia (<3,5 mmol/l)	91/90	7 (8)	0 (0)	16,07 [0,90; 285,64], p=ns	0,08 [0,02; 0,13], p=0,009	13 [7; 52]

Podsumowując, w eksploracyjnym badaniu PRIORITIZE-HF celem była ocena, czy schemat leczenia zawierający SZC umożliwiłby zwiększenie dawki inhibitorów RAAS do dawek docelowych u pacjentów z niewydolnością serca i podwyższonym stężeniem potasu w surowicy lub z wysokim ryzykiem wystąpienia podwyższonego stężenia potasu w surowicy.

Badanie to jednak nie wykazało dowodów na istnienie różnicy między grupami SZC i placebo w zakresie pierwotnego punktu końcowego, jakim był rozkład odsetków pacjentów w kategoriach leczenia inhibitorami RAAS po 3 miesiącach.

Możliwą przyczyną mniej pożądanego ułatwienia podawania inhibitorów RAA podczas badania jest to, że protokół zachęcał, ale nie nakazywał zwiększania dawek leków. Inne czynniki, które mogły się do tego przyczynić, to obawy badaczy (którzy nie wiedzieli, czy pacjenci otrzymywali SZC, czy placebo) dotyczące hiperkaliemii, czynności nerek i niedociśnienia tętniczego związanego z rozpoczęciem lub zwiększeniem dawki MRA i/lub zwiększeniem dawki ACEi/ARB/ARNI. U około 30% pacjentów nie zwiększono dawki ACEi/ARB/ARNI, a u około 14% pacjentów nie rozpoczęto podawania MRA ani nie zwiększono dawki w trakcie badania. Znalazło to odzwierciedlenie w zgłaszanych przez badaczy powodach niezwiększania dawki RAASi, gdzie obawy dotyczące hiperkaliemii były częstsze w grupie placebo, podczas gdy obawy dotyczące niedociśnienia tętniczego były bardziej widoczne w grupie SZC. Co więcej, mniejsza niż oczekiwano różnica między dwiema grupami leczonymi, w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli docelową dawkę MRA po 3 miesiącach (SZC: 56,4%; placebo: 47,0%), mogła wynikać z niższego niż przewidywano ryzyka rozwoju hiperkaliemii, co odzwierciedla wysoki odsetek pacjentów w grupie placebo, którzy byli w stanie osiągnąć dawkę MRA zalecaną w wytycznych bez rozwoju jawnej hiperkaliemii.

8.2 Badania REALIZE-K

Badanie REALIZE-K to międzynarodowe, wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie kliniczne fazy IV z odstawieniem leku, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby porównujące oceniające stosowanie SZC w umożliwieniu zoptymalizowanej terapii MRA u pacjentów z HFrEF, u których występuje hiperkaliemia lub występuje wysokie ryzyko jej wystąpienia.

Potencjalni uczestnicy badania, którzy podpisali świadomą zgodę, zostali włączeni do 2-tygodniowego okresu przesiewowego w celu ustalenia kwalifikowalności. Aby zakwalifikować się do badania, dorośli pacjenci musieli mieć potwierdzoną diagnozę HFrEF (frakcja wyrzutowa lewej komory <40%) i objawy klasy czynnościowej II-IV według NYHA przez co najmniej 3 miesiące oraz otrzymywać leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEI), blokerem receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitorem receptora angiotensyny neprylizyny (ARNI) i beta-blokerem. Do badania włączono pacjentów nieleczonych MRA lub otrzymujących MRA w małej dawce (<25 mg spironolaktonu dziennie lub eplerenonu) z powodu albo rozpoznanej hiperkaliemii (stężenie K^+ w surowicy w zakresie 5,1-5,9 mmol/l w badaniu przesiewowym i szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] ≥30 ml/min/1,73 m^2; kohorta 1) lub wysokiego ryzyka hiperkaliemii (udokumentowana historia hiperkaliemii K^+>5,0 mmol/l w ciągu ostatnich 36 miesięcy i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 lub K^+ w zakresie 4,5-5,0 mmol/l i eGFR 30-60 ml/min/1,73 m^2 lub wiek ≥75 lat; kohorta 2).

Pacjenci, którzy spełnili wszystkie kryteria kwalifikacyjne, zostali włączeni do otwartej fazy wstępnej. W kohorcie 1 (z dominującą hiperkaliemią w procesie przesiewowym) podczas 4

tygodniowego okresu pacjenci natychmiast rozpoczynali od SZC w 1. dniu w dawce 10 g 3 razy dziennie przez 48 godzin, aż do normalizacji stężenia potasu (3,5-5,0 mmol/l). Po normalizacji stężenia potasu, pacjenci kontynuowali przyjmowanie SZC w dawce 10 g dziennie, którą można było zmniejszać lub zwiększać w zakresie dawek od 5 g co drugi dzień do 15 g dziennie, aby utrzymać K^+ na poziomie 3,5-5,0 mmol/l zgodnie z protokołem. Podawanie spironolaktonu rozpoczynano lub zwiększano do dawki docelowej 50 mg na dobę, zgodnie z tolerancją, zgodnie z instrukcjami protokołu.

W kohorcie 2 (wysokie ryzyko hiperkaliemii) otwarta faza wstępna mogła zostać przedłużona o 6 tygodni. U kwalifikujących się pacjentów rozpoczęto lub zwiększono dawkę spironolaktonu począwszy od 1. dnia. Następnie dawkę spironolaktonu systematycznie zwiększano do dawki docelowej 50 mg na dobę, zgodnie z tolerancją zgodnie z instrukcjami protokołu. Pacjenci, u których wystąpiła hiperkaliemia w ciągu pierwszych 4 tygodni fazy wstępnej rozpoczęli leczenie SZC w dawce 10 g 3 razy dziennie przez 48 godzin, aż do normalizacji K^+ (3,5–5,0 mmol/l). U pacjentów, u których osiągnięto normokaliemię, kontynuowano leczenie SZC w dawce 10 g dziennie, którą można było zmniejszać lub zwiększać w zakresie dawek od 5 g co drugi dzień do 15 g dziennie, aby utrzymać normokaliemię zgodnie z instrukcjami protokołu

Pacjenci utrzymujący stężenie K^+ na poziomie 3,5–5 mmol/l podczas stosowania SZC i spironolaktonu w dawce 25 mg dziennie (zgodnie z zaleceniami wytycznych dotyczących niewydolności serca) pod koniec otwartej fazy wstępnej zostali następnie zrandomizowani w stosunku 1:1 w podwójnie ślepej próbie do kontynuacji SZC lub odstawienia SZC z zastąpieniem go odpowiadającym placebo, stratyfikowani zgodnie z ich początkową kohortą w badaniu otwartym (1 lub 2), kontynuując jednocześnie dawkę SZC/placebo i spironolaktonu, którą otrzymywali pod koniec otwartej fazy wstępnej. Po zakończeniu fazy randomizowanej, nastąpił 1-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa, w trakcie którego sprawdzano stężenie potasu po zaprzestaniu przyjmowania leku badanego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie optymalnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako stężenie K^+ w surowicy w zakresie prawidłowym (3,5–5,0 mmol/l) podczas stosowania spironolaktonu w dawce 25 mg/dobę (co jest zgodne z dawką zalecaną przez międzynarodowe wytyczne dotyczące niewydolności serca) i bez konieczności stosowania terapii ratunkowej w hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1-6 w fazie randomizowanej).

Kluczowymi drugorzędnymi punktami końcowymi były: występowanie normokaliemii po randomizowanej dawce spironolaktonu i bez terapii ratunkowej hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1-6); stosowanie dawki spironolaktonu ≥25 mg/dobę (miesiące 1-6); czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie K^+ w surowicy >5,0 mmol/l) w trakcie obserwacji; czas do pierwszego zmniejszenia lub przerwania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii w trakcie obserwacji; oraz różnica między grupami w zmianie od wartości początkowej do 6 miesięcy w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ-CSS).

W okresie od 5 kwietnia 2021 r. do 29 grudnia 2023 r. w badaniu wzięło udział 447 uczestników. Łącznie 366 uczestniczyło w otwartej fazie leczenia. Spośród nich 95 uczestników weszło w otwartą fazę wstępną z dominującą hiperkaliemią i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 (kohorta 1). Najczęstszym powodem nieprzechodzenia do randomizacji w tej grupie była utrzymująca się hiperkaliemia pod koniec fazy otwartej (n=11; 12%).

Pozostali uczestnicy (n=271), którzy weszli w otwartą fazę wstępną, byli narażeni na ryzyko hiperkaliemii. Dwoma najczęstszymi powodami nieprzystąpienia do randomizacji były brak hiperkaliemii (n=72; 27%) i utrzymująca się hiperkaliemia (n=33; 12%).

W sumie 203 pacjentów zostało zrandomizowanych i włączonych do pełnego zbioru danych (FAS, ang. *Full Analysis Set*), w tym 102 w grupie SZC i 101 w grupie PLA. Jeden pacjent został zrandomizowany błędnie (w grupie SZC), w związku z czym 202 pacjentów otrzymało leczenie. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 179 dni (Q1-Q3: 170-185 dni) w przypadku SZC i 177 dni (Q1-Q3: 170-184 dni) w przypadku placebo.

W populacji FAS większość stanowili mężczyźni (n=151; 74%) i chorzy rasy białek (n=185; 95%). Pacjenci mieli głównie HF w II klasie czynnościowej NYHA (n=170; 84%) w momencie włączenia do badania. Większość pacjentów (n=201; 99%) otrzymywała inhibitor konwertazy angiotensyny/bloker receptora angiotensyny/ARNi, 130 (64%) otrzymywało sakubitryl/walsartan, 143 (71%) otrzymywało inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), 194 (96%) otrzymywało beta-bloker, 115 (57%) otrzymywało diuretyki pętlowe, a 106 (53%) otrzymywało małą dawkę MRA. Charakterystykę populacji w badaniu REALIZE-K (faza randomizowana) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniu REALIZE-K (faza randomizowana).

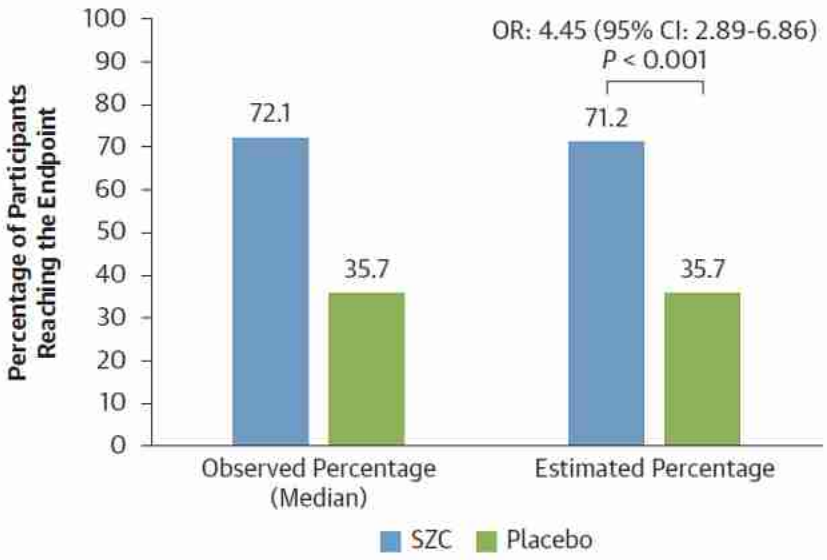
Charakterystyka	SZC (N=102)	PLA (N=101)
Wiek, lata, średnia (Q1; Q3)	73 (67;79)	69 (63; 76)
Mężczyźni, n (%)	76 (75)	75 (74)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	5 (5)	5 (5)
Rasa biała, n (%)	91 (89)	94 (93)
Cukrzyca typu 2, n (%)	27 (27)	25 (25)
Migotanie przedsionków, n (%)	36 (35)	36 (36)
Hospitalizacja z powodu HF w przeszłości, n (%)	48 (47)	51 (51)
BMI, kg/m^2, średnia (SD)	28 (5)	28 (5)
eGFR, ml/min, 1,73 m^2, średnia (Q1; Q3)	48 (26; 71)	60 (45; 74)
eGFR ≤60 ml/min, 1,73 m^2, n (%)	73 (73)	53 (54)
K^+ w surowicy, mmol/l	5,0 (0,5)	5,0 (0,5)
NYHA II, n (%)	85 (83)	85 (84)
NYHA III, n (%)	17 (17)	16 (16)
LVEF, %, średnia (Q1; Q3)	33 (28; 37)	33 (27; 37)
Leki stosowane w HF, n (%)		
ACEi	27 (27)	26 (26)
ARB	11 (11)	9 (9)
ARNi	63 (62)	67 (66)
ACEi/ARB/ARNi	101 (92)	100 (99)
Beta blokery	96 (95)	98 (97)
Inhibitory SGLT2	73 (72)	70 (69)
Niska dawka MRA	44 (44)	62 (61)
Diuretyki pętlowe	66 (65)	49 (48)
diuretyki	74 (73)	69 (68)

Charakterystyka	SZC (N=102)	PLA (N=101)
Dawka spironolaktonu w momencie randomizacji, n (%)		
12,5 mg	1 (1)	0
25 mg	24 (24)	15 (15)
37,5 mg	2 (2)	3 (3)
50 mg	75 (74)	83 (82)

8.2.1 Skuteczność

Pierwszorzędowy punkt końcowy (zdefiniowany jako utrzymanie stężenia K^+ w surowicy w zakresie normy [3,5-5,0 mEq/l] podczas stosowania spironolaktonu w dawce 25 mg/dobę i bez konieczności stosowania terapii ratunkowej w przypadku hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu) występował istotnie statystycznie częściej w ramieniu SZC w porównaniu z placebo (71% vs 36%; OR =4,45 [95%CI: 2,89; 6,86], p<0,001).

Ryc. 11. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy: wystąpienie normokaliemii (K^+ 3,5-5,0 mmol/l) przy dawce spironolaktonu 25 mg/dobę bez konieczności stosowania terapii ratunkowej hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1-6 po randomizacji).



Wyniki spójnie wskazywały na korzyść SZC w porównaniu do placebo podczas każdej z wizyt po randomizacji. W 18 wstępnie określonych analizach podgrup, stratyfikujących uczestników według demograficznych i klinicznie istotnych cech wyjściowych, stwierdzono istotne interakcje w następujących podgrupach: pacjenci starsi (w porównaniu z młodszymi), pacjenci z (w porównaniu z osobami bez) cukrzycy oraz z niższym (w porównaniu z wyższym) eGFR.

SZC (w porównaniu z placebo) poprawiło również pierwsze 4 z 5 hierarchicznie testowanych drugorzędnych punktów końcowych:

- występowanie normokaliemii po randomizowanej dawce spironolaktonu i bez terapii ratunkowej hiperkaliemia (58% vs 23%; OR =4,58 [95%CI: 2,78; 7,55; p<0,001);
- stosowanie dawki spironolaktonu ≥25 mg/dobę (81% vs 50%; OR= 4,33 [95% CI: 2,50; 7,52], p< 0,001);
- czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii, tj. stężenie K^+ w surowicy >5,0 mmol/l, (HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], p<0,001; Ryc. 13);
- czas do pierwszego zmniejszenia lub przerwania dawki spironolaktonu z powodu hiperkaliemii (HR=0,37 [95%CI: 0,17; 0,73; p=0,006; Ryc. 17).

Wyniki przedstawiono w Tab. 47.

Ogółem, 13 (13%) pacjentów w grupie SZC i 26 (26%) w grupie placebo miało zmniejszoną dawkę lub przerwane stosowanie spironolaktonu z powodu hiperkaliemii. Spośród nich, w grupie SZC i placebo, odpowiednio 5 (5%) i 17 (17%) pacjentów miało zmniejszoną dawkę spironolaktonu, podczas gdy 5 (5%) i 8 (8%) pacjentów miało przerwaną lub wycofaną terapię spironolaktonem z powodu hiperkaliemii (dodatkowo 2 uczestników w grupie SZC i 0 w grupie placebo miało przerwało spironolakton powodu wycofania z badania).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w KCCQ-CSS po 6 miesiącach w przypadku SZC w porównaniu z placebo (średnia różnica w leczeniu: -1,01 punktu [95%CI: -6,64; 4,63], p=ns).

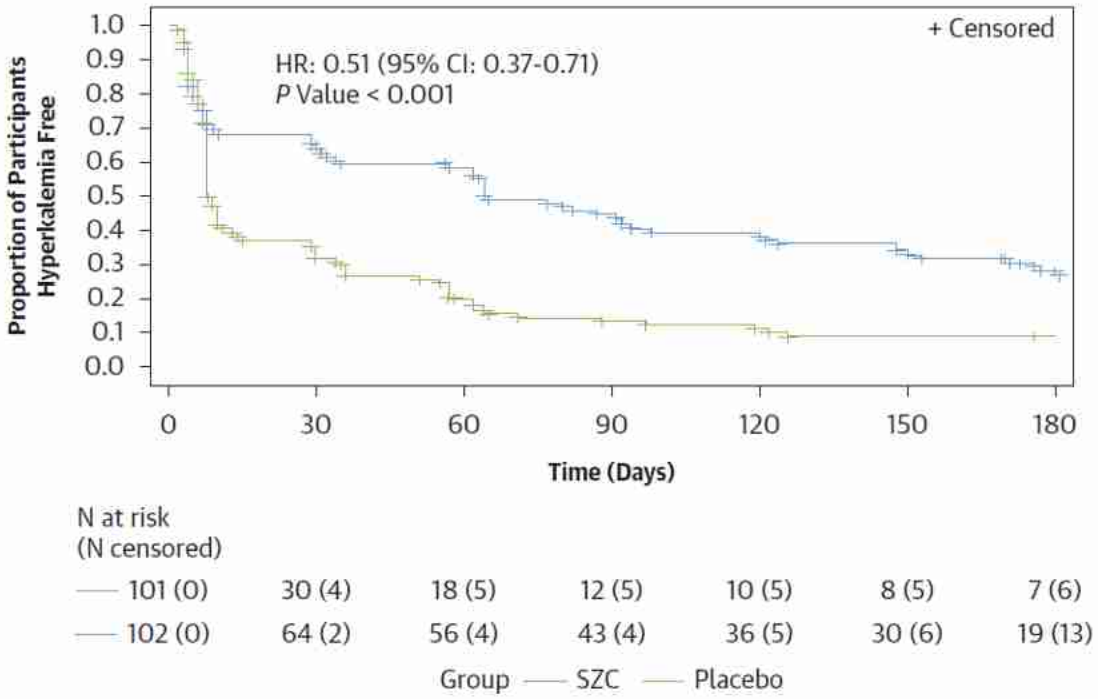
W analizach wrażliwości wyniki dotyczące głównego punktu końcowego były spójne, gdy wykluczono pacjentów otrzymujących dawkę 15 g SZC (lub odpowiadające placebo) i gdy normokaliemię zdefiniowano jako stężenie K^+ w surowicy 3,5-5,5 mEq/l zamiast 3,5-5,0 mEq/l. W analizie wrażliwości dla drugorzędnego punktu końcowego, jakim był czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii, w której zastosowano bardziej konserwatywny próg K^+ do zdefiniowania hiperkaliemii (K^+ ≤ 5,5 mEq/l zamiast > 5,0 mEq/l), wyniki były również zgodne z wynikami analizy głównej (HR=0,55 [95%CI: 0,35; 0,86], p=0,01).

Tab. 47. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy i drugorzędowe punkty końcowe.

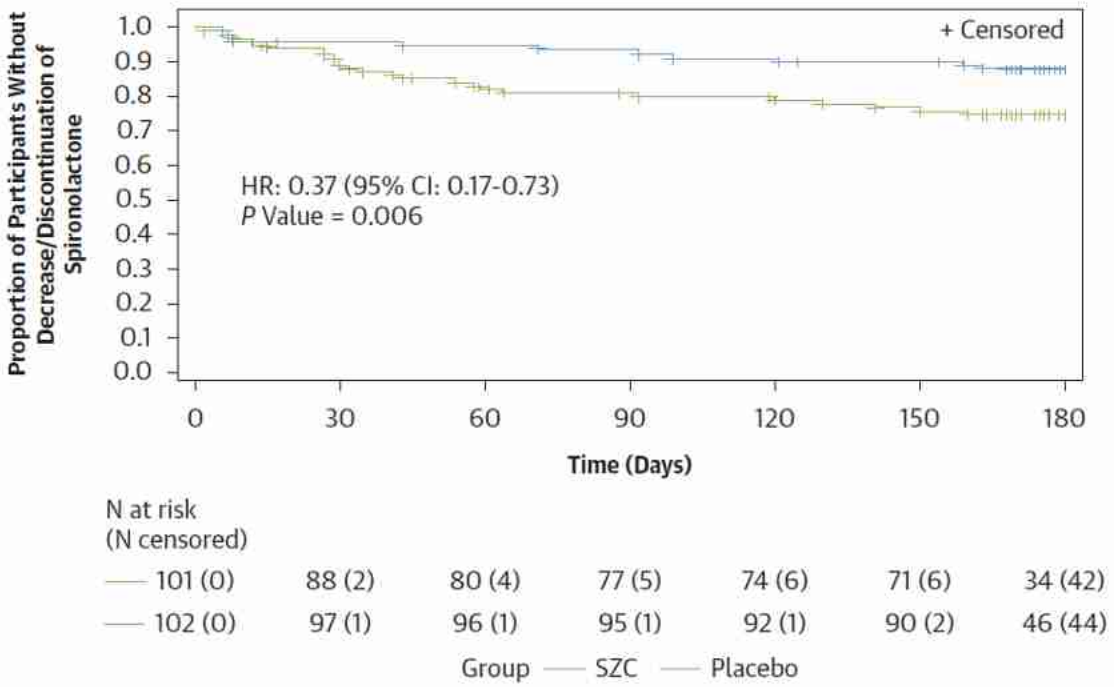
Grupa	SZC (N=102)	PLA (N=101)	SZC vs PLA
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odsetek pacjentów z normokaliemią*, spironolakton ≥25 mg/d i bez terapii ratunkowej od poprzedniej wizyty, miesiące 1-6 po randomizacji	71%	36%	OR=4,45 [95%CI: 2,89; 6,86],p <0,001
Drugorzędowe punkty końcowe			
Odsetek pacjentów z normokaliemią* przyjmujących taką samą dawkę spironolaktonu jak w randomizacji i bez terapii ratunkowej od poprzedniej wizyty, miesiące 1–6 po randomizacji	58%	23%	OR=4,48 [95%CI: 2,75; 7,55], p<0,001
Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce ≥25 mg/d w miesiącach 1–6 po randomizacji	81%	50%	OR=4,33 [95%CI: 2,50; 7,52], p<0,001
Czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie potasu w surowicy >5,0 mmol/l)	-	-	HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], p<0,001
Czas do pierwszego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii	-	-	HR=0,37 [95%CI: 0,17; 0,73], p=0,006
Zmiana w KCCQ-CSS po 6 miesiącach (N=72/59)	-	-	MD=-1,01 [95%CI: -6,64; 4,63], p=ns

*normokaliemia zdefiniowana jako K^+ 3,5-5,0 mmol/l.

Ryc. 12. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie potasu w surowicy >5,0 mmol/l).



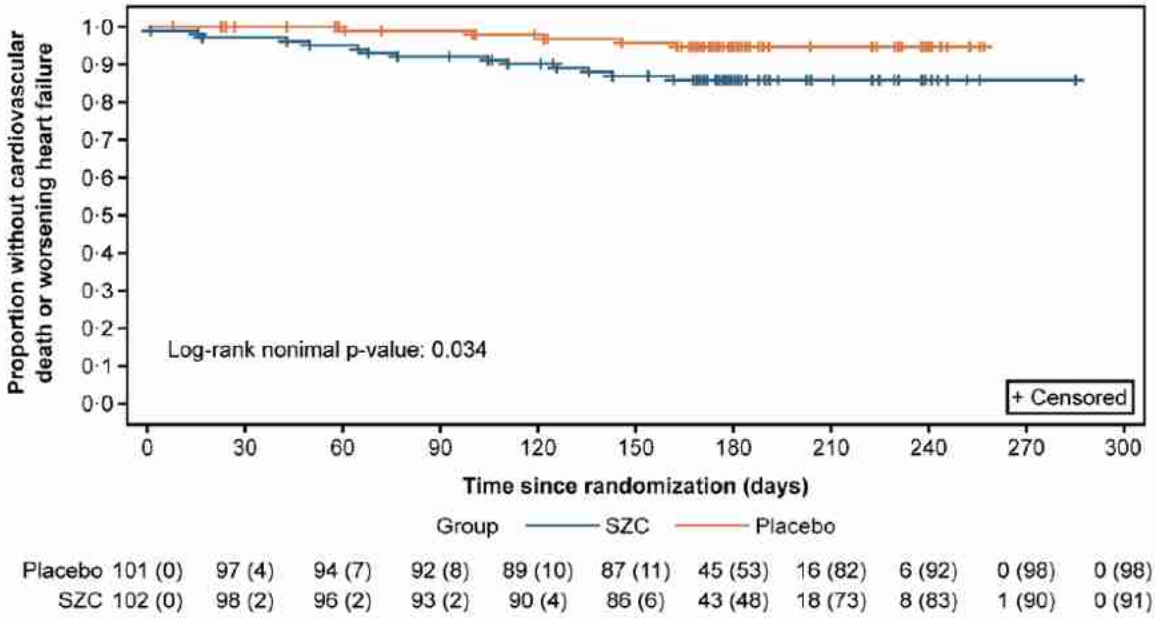
Ryc. 13. Czas do pierwszego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii.



Wybrane ekstrapolacyjne punkty końcowe

W analizie złożonego punktu końcowego, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pogorszenia niewydolności serca (HF), u 11 (11%) uczestników w grupie SZC i u 3 (3%) w grupie placebo wystąpiło zdarzenie (p=0,034; Ryc. 14) Nie stwierdzono różnicy między grupami w liczbie zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (1 zdarzenie w każdej grupie leczonej), a u większej liczby uczestników wystąpiło zdarzenie związane z HF (hospitalizacja lub pilna wizyta) w grupie SZC niż w grupie placebo (odpowiednio n=10 [10%] vs n=2 [2%]).

Ryc. 14. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pogorszenia niewydolności serca (ekstrapolacyjny punkt końcowy).



Placebo 101 (0)	97 (4)	94 (7)	92 (8)	89 (10)	87 (11)	45 (53)	16 (82)	6 (92)	0 (98)	0 (98)
SZC 102 (0)	98 (2)	96 (2)	93 (2)	90 (4)	86 (6)	43 (48)	18 (73)	8 (83)	1 (90)	0 (91)

Stężenie NT-proBNP po 6 miesiącach od randomizacji było wyższe w grupie SZC w porównaniu z placebo, ale różnica ta nie była statystycznie istotna (szacowany współczynnik leczenia: 1,26 [95%CI: 0,99; 1,61], p=ns). Nie było również statystycznie istotnej różnicy w dawce dobowej diuretyku pętlowego (równoważników furosemidu) między grupą SZC a placebo po 6 miesiącach od randomizacji (szacowana średnia różnica: 0,53 mg/dobę [95% CI: 9,70; 10,75 mg/dobę], p=ns).

W analizie eksploracyjnej *post hoc*, wśród uczestników z poziomami NT-proBNP >4000 pg/ml, rozpoznane zdarzenia związanego z HF wystąpiły u 7 z 24 pacjentów grupy SZC i u 1 z 16 pacjenta w grupie placebo; natomiast wśród uczestników z poziomami NT-proBNP >4000 pg/ml rozpoznane zdarzenia HF wystąpiły u 3 z 75 pacjentów w grupie SZC i u 1 z 80 uczestników w grupie placebo (Tab. 48).

Ponadto, autorzy badani wskazują, że badanie REALIZE-K nie było objęte mocą statystyczną dla twardych punktów końcowych / zdarzeń klinicznych (i dlatego też charakteryzowało się wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia błędu w eksploracyjnym punkcie końcowym dotyczącym ocenionych zdarzeń HF) i miało stosunkowo krótki czas trwania obserwacji. Dodatkowo, pomimo randomizacji, w badaniu stwierdzono różnice między grupą SZC,

a placebo w zakresie kilku cech wyjściowych. Pacjenci w grupie SZC vs placebo byli starsi (mediana: 73 vs. 69 lat) i mieli niższy eGFR (mediana: 48 vs. 60 ml/min/1,73 m^2). Pacjenci w grupie SZC mieli również wyższy poziom NT-proBNP (mediana: 1268 vs. 910 pg/ml) i częściej leczeni byli diuretykami pętlowymi (Tab. 46).

Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Analiza post-hoc: pacjenci ze zdarzeniami związanymi z HF według wyjściowego poziomu NT-proBNP.

	SZC (N=99)	PLA (N=96)
Zdarzenia pogorszenia HF u pacjentów z NT-proBNP ≤4000 pg/ml na początku badania	3/75 (4%)	1/80 (1%)
Zdarzenia pogorszenia HF u pacjentów z NT-proBNP >4000 pg/ml na początku badania	7/24 (29%)	1/16 (6%)

8.2.2 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem i ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (ogólnie i prowadzące do przerwania leczenia) były ogólnie zrównoważone pomiędzy grupą SZC i placebo. Występowały różnice w częstościach występowania z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w postaci niewydolności serca (n=12 [12%] [14 zdarzeń] vs n=4 [4%] [4 zdarzenia]) i zdarzeniami niepożądanymi w postaci obrzęku obwodowego (n=6 [6%] vs n=2 [2%]), odpowiednio w grupie SZC i placebo. Hipokaliemia wystąpiła u 7 (7%) pacjentów w grupie SZC (w tym 1 ciężkie zdarzenie niepożądane); nie odnotowano zdarzeń hipokaliemii w grupie placebo.

Tab. 49. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA.

Punkt końcowy	Ni/Nk	ni (%)	nk (%)	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	101/101	65 (64)	64 (63)	1,04 [0,59; 1,85], p=ns	0,01 [-0,12; 0,14], p=ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane	101/101	23 (23)	22 (22)	1,06 [0,55; 2,05], p=ns	0,01 [-0,10; 0,12], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	101/101	6 (6)	6 (6)	1,00 [0,31; 3,21], p=ns	0,00 [-0,07; 0,07], p=ns	na
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	101/101	3 (3)	2 (2)	1,52 [0,25; 9,27], p=ns	0,01 [-0,03; 0,05], p=ns	na
Obrzęk obwodowy	101/101	6 (6)	2 (2)	3,13 [0,62; 15,88], p=ns	0,04 [-0,01; 0,09], p=ns	na
Hipokaliemia	101/101	7 (7)	0 (0)	16,11 [0,91; 285,99], p=ns	0,07 [0,02; 0,12], p=ns	na
Zdarzenia niepożądane w niewydolności serca*	101/101	12 (12)	4 (4)	3,27 [1,02; 10,51], =0,047	0,08 [0,01; 0,15], p=0,035	12 [6; 180]

*wszystkie zdarzenia niewydolności serca w grupie SZC ustąpiły do końca badania.

Podsumowując, w pacjentów z objawową HFrEF i hiperkaliemią, **SZC doprowadziło do znacznej poprawy w optymalizacji stosowania i dawkowania MRA oraz poziomów K^+ przy jednocześnie mniejszym ryzyku hiperkaliemii i zmniejszenia lub przerwania podawania spironolaktonu.**

8.3 Badanie ZS-002

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było tempo spadku stężenia potasu w organizmie przez pierwsze 48 godzin, wykorzystując wszystkie dane K^+ po punkcie wyjściowym.

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

Tab. 50. Charakterystyka populacji w badaniu ZS-002.

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

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

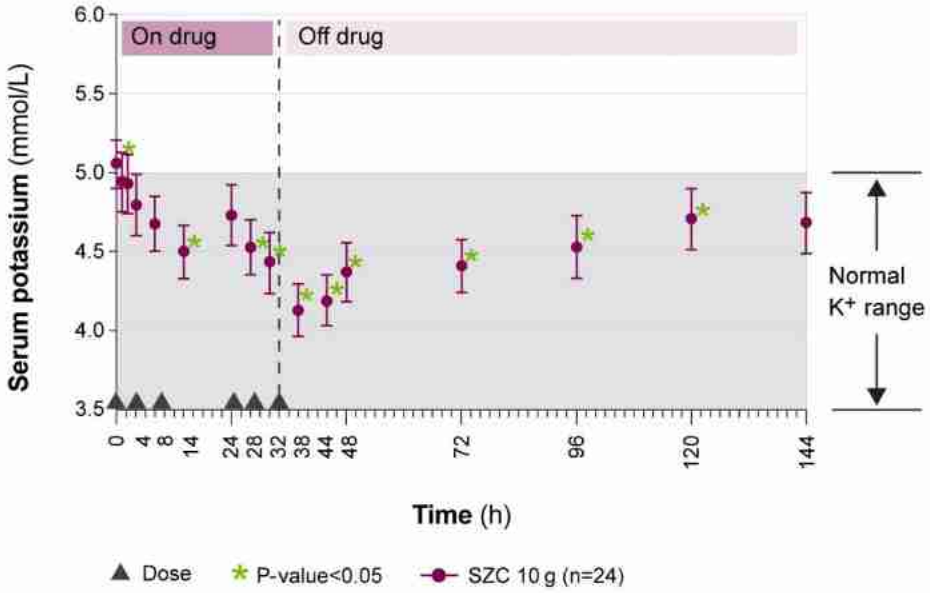
8.3.1 Skuteczność

Sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 10g 3x d obniża stężenie potasu w surowicy - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ZS-002 został osiągnięty w porównaniu z placebo ($p<0,0001$). Po 1 godzinie od podania SZC 10 g obserwowano znaczący spadek (0,11 mmol/l) stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych ($p=0,02$). Większe średnie redukcje stężenia potasu obserwowano w 2. dniu leczenia (od 28 do 48 godzin; SZC vs PLA,

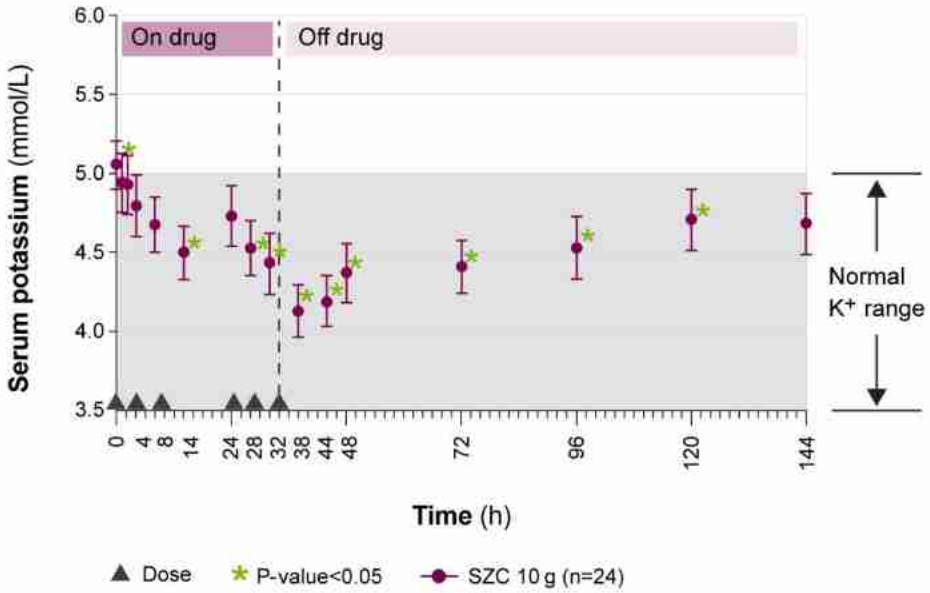
p<0,001), przy maksymalnej redukcji o 0,92 mmol/l po 38 godzinach (p<0,001 vs PLA). W 38. godzinie 41,7% pacjentów w grupie SZC 10 g porównaniu do 3,4% w grupie placebo miało spadek stężenia potasu o ponad 1 mmol/l. Ostatnią dawkę SZC 10 g podano w 2. dniu, a istotnie statystycznie mniejsze stężenie potasu w surowicy w porównaniu z placebo utrzymywało się jeszcze przez kolejne 3,5 dnia.

Wyniki w subpopulacji pacjentów stosujących RAASi były zgodne z wynikami dla populacji ogólnej - w grupie SZC 10 g został osiągnięty pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu z placebo (p<0,0001). Zmiana stężenia potasu wyniosła -1,05 mmol/l (SD=0,47) po 38 godzinach dla dawek SZC 10,0 g.

Ryc. 15. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-002: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w ciągu 6 dni w grupie SZC 10 g.



Ryc. 16. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-002: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w ciągu 6 dni w grupie SZC 10 g u pacjentów stosujących RAASi.



8.3.2 Bezpieczeństwo

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

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

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

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa badaniu ZS-002: SZC vs PLA.

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

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

8.4 Badanie ZS-005

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

Do badania włączono 751 pacjentów spełniających kryteria włączenia, tj. wiek ≥18 lat, K^+ ≥5,1 mmol/l (w Niemczech dodatkowo ≤6,5 mmol/l) w dwóch pomiarach dzień przed rozpoczęciem leczenia. Kryteria wykluczenia z badania ZS-005 były spójne z kryteriami wykluczenia we wcześniej przeprowadzonych badaniach RCT. Spośród 751 pacjentów włączonych do badania, 9 (1,2%) pacjentów nie miało pomiaru eGFR na początku badania, 289 (38,5%) pacjentów miało wyjściowy poziom eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 i 453 (60,3%) miało wyjściowy poziom eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2. W analizie *post hoc* do badania ZS-005 (publikacja Roger 2021) przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych.

Pacjenci w stadium 3a PChN mają eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2, w związku z tym poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2, jako populacji najbardziej zbliżonej do populacji wnioskowanej.

W Tab. 52 przedstawiono charakterystykę subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 z badania ZS-005.

Tab. 52. Charakterystyka pacjentów* w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.

Charakterystyka	eGFR≥30 ml/min/1,73 m^2 (N=289)
Wiek, lata, średnia (SD)	62,9 (13,1)
Mężczyźni, n (%)	277 (61)
Rasa biała, n (%)	394 (87)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	48 (11)
Rasa azjatycka, n (%)	8 (2)
RAASi, n (%)	279 (62)
Niewydolność serca, n (%)	54 (12)
Cukrzyca, n (%)	264 (58)
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	339 (75)
Potas w surowicy, mmol/l, średnia (SD)	5,6 (0,4)
K^+ <5,5 mmol/l, n (%)	193 (43)
K^+ 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	195 (43)
K^+ ≥6,0 mmol/l, n (%)	65 (14)
i-STAT K^+, mmol/l, średnia (zakres)	5,5 (5,1; 7,3)
K+ 5,1 do <5,5 mmol/l, n (%)	248 (55)

Charakterystyka	eGFR≥30 ml/min/1,73 m^2 (N=289)
K^+ 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	164 (36)
K^+ ≥6,0 mmol/l, n (%)	41 (9)
eGFR, ml/min/1,73 m^2, średnia (SD)	63,6 (31)
eGFR <15 ml/min/1,73 m^2	263 (58)
eGFR 15 do <30 ml/min/1,73 m^2	190 (42)

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

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

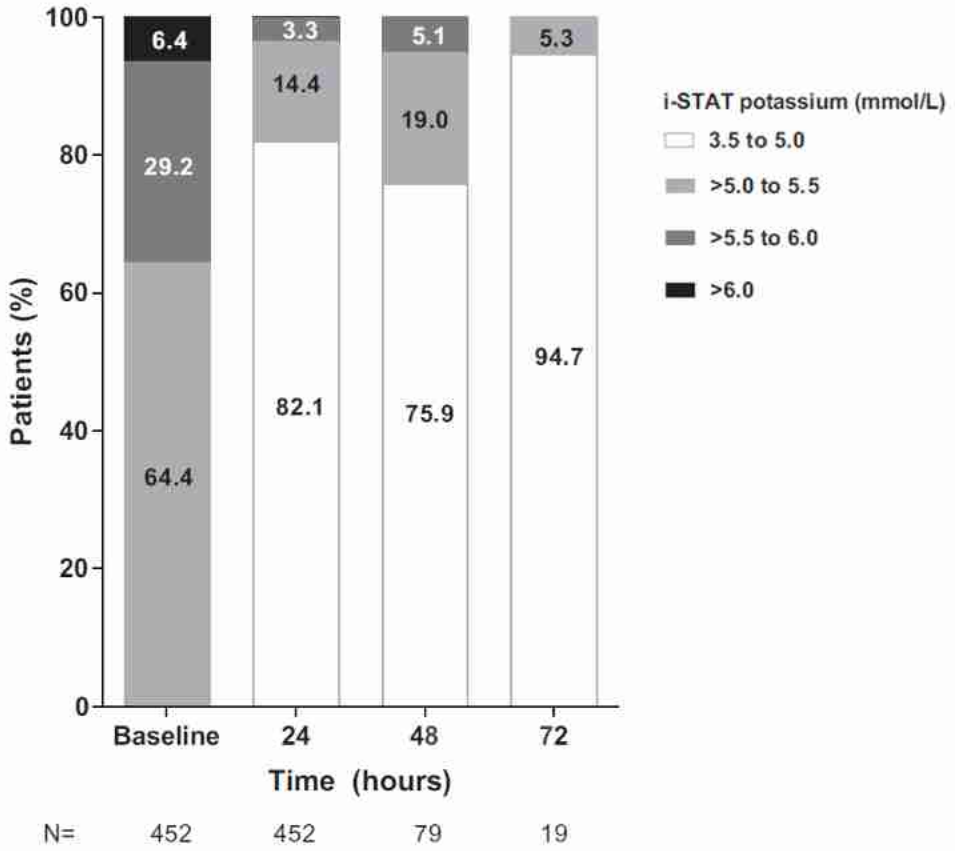
Pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie normokaliemii (3,5-5,0 mmol/l) podczas fazy wstępnej oraz utrzymanie poziomu potasu w surowicy ≤5,1 mmol/l oraz ≤5,5 mmol/l w fazie podtrzymującej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek pacjentów ze średnim K^+ w surowicy w zakresie 3,5–5,5 mmol/l od 3 do 12 miesiąca fazy podtrzymującej, średni K^+ w surowicy od 3 do 12 miesiąca, od 6 do 9 miesiąca i od 9 do 12 miesiąca fazy podtrzymującej, zmiana poziomu K^+ w surowicy w porównaniu z wartością wyjściową oraz bezpieczeństwo. W ramach analizy eksploracyjnej oceniano zmianę dawkowania RAASi.

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

8.4.1 Skuteczność

Na początku fazy wstępnej i-STAT K^+ wynosiło >6,0 mmol/l u 29 (7%) z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2. Podczas fazy wstępnej 82% chorych uzyskało normokaliemię (i-STAT K^+ 3,5-5,0 mmol/l) w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia SZC 10 g trzy razy na dobę i 95% w ciągu 72 godzin (patrz Ryc. 17). W trakcie fazy podtrzymującej odsetek pacjentów z normokaliemią wyniósł 88% i 90% odpowiednio 8. dnia i 365. dnia leczenia.

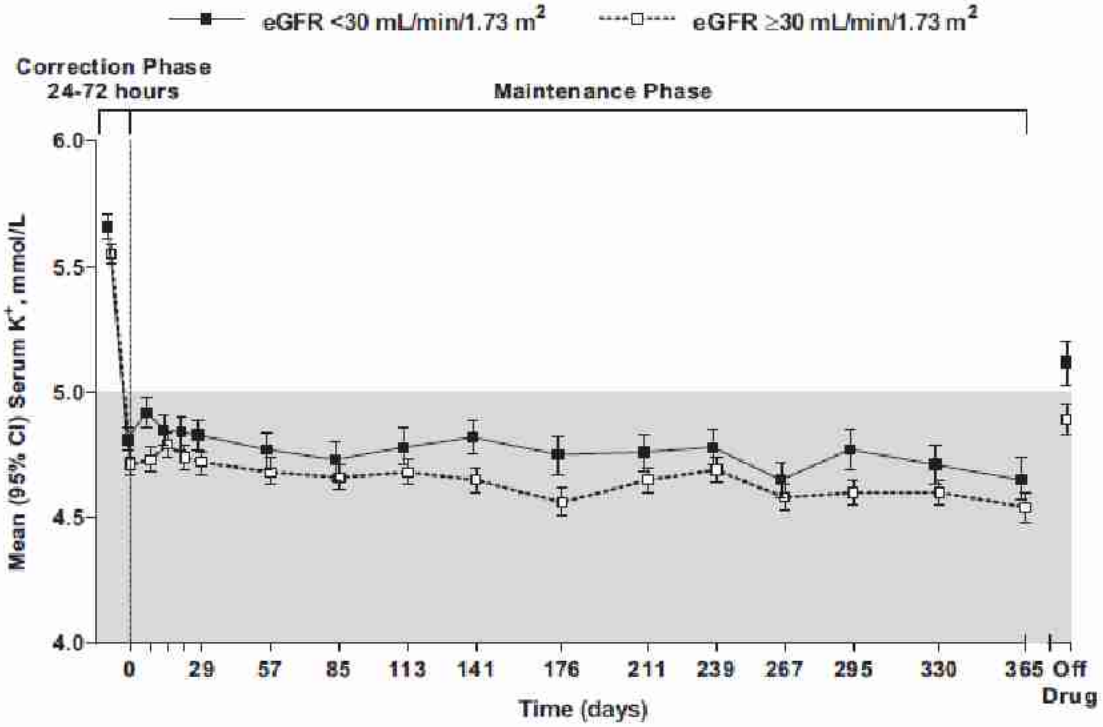
Ryc. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-005. Odsetek pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 uzyskujących normokaliemię podczas leczenia w fazie wstępnej w badaniu ZS-005.



Średni poziom potasu w surowicy na początku badania wynosił 5,6 (SD=0,4) mmol/l. Redukcja poziomu K^+ w surowicy została osiągnięta w trakcie leczenia w fazie wstępnej i utrzymywała się w trakcie fazy podtrzymującej. W dniach 8-365 średni poziom K^+ w surowicy wynosił 4,7 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 (p<0,001 w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu K^+ w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła -0,86 [95%CI: -0,91; -0,81] (p<0,001). Po zaprzestaniu leczenia SZC średni poziom K^+ w surowicy wzrósł od 4,5 do 4,9 mmol/l, pozostawał jednak wciąż obniżony w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej (średnia zmiana: 0,7 mmol/l, p<0,001).

Wyniki w zakresie średniego poziomu potasu w surowicy w trakcie leczenia SZC w badaniu ZS-005 wskazują na skuteczność leczenia zarówno u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2, jak i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.

Ryc. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-005. Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia w badaniu ZS-005.



Większość pacjentów (81-82%) w obu podgrupach eGFR osiągnęła normokaliemię po przyjęciu zaledwie 30 g SZC (podawanego jako trzy dawki 10 g) >24 h. Podczas fazy podtrzymującej, u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 średnia dzienna dawka SZC wynosiła 6,8 g (SD=2,5).

Ogólnie rzecz biorąc, większy odsetek pacjentów z wyjściowym eGFR <30 w porównaniu z ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 wymagał dawek 10 lub 15 g w celu utrzymania normokaliemii w miarę postępu podstawowej fazy podtrzymujące.

Spośród 275/451 (62%) pacjentów stosujących inhibitory RAAS na początku badania, 271 (78%) miało stabilną dawkę w trakcie leczenia SZC, u 35 (13%) i 29 (10%) pacjentów odpowiednio zwiększono i zmniejszoną dawkę (niektórzy pacjenci mieli zarówno zwiększoną, jak i zmniejszoną dawkę). Stosowanie RAASi przerwało łącznie 21 (8%) pacjentów. Wśród pacjentów niestosujących RAASi na początku fazy wstępnej (173/451; 38%) 8% pacjentów rozpoczęło leczenie inhibitorami RAAS.

8.4.2 Bezpieczeństwo

W subpopulacji pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie (83%) była większa niż u pacjentów w populacji ogólnej (66%) oraz u pacjentów z wyższym eGFR, tj. ≥30 ml/min/1,73 m^2 (54%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowe jelitowe (n=94; 34% u pacjentów z eGFR <30 i n=70; 16% u pacjentów z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2). W poniższej tabeli

Tab. 53. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.

Punkt końcowy	eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 (N=286)	eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2 (N=451)
Zdarzenia niepożądane*, n (%)	237 (83)	245 (54)
Obrzęk	60 (21)	51 (11)
Nadciśnienie tętnicze	42 (15)	36 (8)
Obrzęk obwodowy	36 (13)	35 (8)
Zakażenie dróg moczowych	33 (12)	25 (6)
Zaparcia	30 (11)	17 (4)
Nudności	30 (11)	26 (6)
Anemia	27 (9)	16 (4)
Ostra niewydolność nerek	23 (8)	10 (2)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	18 (6)	19 (4)
Wymioty	16 (6)	20 (4)
Ból głowy	15 (5)	8 (2)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem**, n (%)	43 (15)	50 (11)
Zaparcia	12 (4)	12 (3)
Nudności	5 (2)	9 (2)
Obrzęk obwodowy	5 (2)	9 (2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane**, n (%)	80 (31)	70 (16)
Zapalenie płuc	10 (4)	4 (1)
Ostra niewydolność nerek	7 (2)	1 (<1)
Ostra niewydolność oddechowa	5 (2)	0
Ból w klatce piersiowej	5 (2)	6 (1)
Ostry zawał mięśnia sercowego	4 (1)	1 (<1)
Zastoinowa niewydolność serca	4 (1)	6 (1)
Zapalenie tkanki łącznej	4 (1)	3 (1)
Niewydolność serca	3 (1)	1 (<1)
Zakażenie dróg moczowych	3 (1)	1 (<1)
Hipoglikemia	3 (1)	1 (<1)
Hiperkaliemia	3 (1)	1 (<1)
Obrzęk płuc	3 (1)	0
Przewlekła niewydolność nerek	3 (1)	1 (<1)
Zapalenie szpiku	2 (1)	6 (1)

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

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

8.5 Badanie ZS-003

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki badania ZS-003 nieuwzględnione w części głównej analizy, tj.: wyniki randomizowanej fazy wstępnej. Charakterystykę badania ZS-003 przedstawiono w głównej części analizy, w której uwzględniono wyniki drugiej, kontrolowanej, randomizowanej fazy badania (rozdz. 4.2.1).

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

Tab. 54. Charakterystyka pacjentów w badaniu ZS-003 (faza wstępna).

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

8.5.1 Skuteczność

Stosowanie SZC w dawkach 2,5 g, 5 g i 10 g wiązało się ze znacznym spadkiem stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej do 48 godzin. Po 48 godzinach średnie zmniejszenie stężenia potasu w stosunku do wartości wyjściowej (rozkład wykładniczy) wyniosło 0,16%/h

w grupie SZC 2,5 g; 0,21%/h w grupie SZC 5 g i 0,30%/h w grupie SZC 10 g w porównaniu do 0,096%/h w grupie placebo (p<0,001 dla wszystkich porównań).

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

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

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

Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.

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

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

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

8.5.2 Bezpieczeństwo

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

- zdarzeń niepożądanych:
  - SZC 2,5 g: OR=0,84 [95%CI: 0,39; 1,80], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,05], p=ns; NNH_{48h}=na;
  - SZC 5 g: OR=1,35 [95%CI: 0,69; 2,66], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns; NNH_{48h}=na;
  - SZC 10 g: OR=0,76 [95%CI: 0,35; 1,65], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,09; 0,04], p=ns; NNH_{48h}=na.

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

Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA.

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

*w tym biegunka, zaparcia, nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, wrzody żołądka, zapalenie błony śluzowej żołądka i częste wypróżnienia; **zaburzenia serca obejmowały migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, bradykardię, kołatanie serca, częstoskurcz zatokowy, przedwczesny skurcz komorowy, lewostronny blok odnogi pęczka Hisa, zastoinową niewydolność serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dysfunkcja rozkurczowa i zespół długiego QT.

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

8.6 Badanie HARMONIZE

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki badania HARMONIZE nieuwzględnione w części głównej analizy, tj.: wyniki otwartej jednoramiennej fazy wstępnej oraz wyniki otwartej, jednoramiennej fazy rozszerzonej (OLE). Charakterystykę badania HARMONIZE przedstawiono w głównej części analizy, w której uwzględniono wyniki drugiej, randomizowanej, kontrolowanej fazy badania (rozdz. 4.2.1).

8.6.1 Jednoramienna faza wstępna

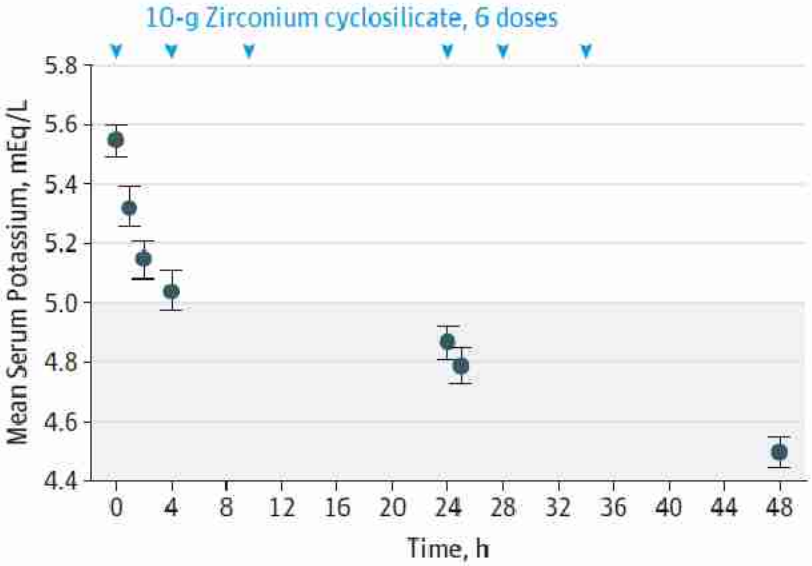
Do fazy wstępnej badania HARMONIE włączono 258 pacjentów z 425 ocenianych pod kątem kwalifikacji do badania. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wszystkich pacjentów włączonych do badania HARMONIZE (charakterystyka pacjentów włączonych do fazy randomizowanej została przedstawiona w rozdz.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

Tab. 57. Charakterystyka populacji w badaniu HARMONIZE (faza wstępna).

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

W fazie wstępnej badania HARMONIZE wykazano, że **sodu cyrkonu cyklokrzemian znacząco zmniejsza stężenie potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin** w porównaniu z wartością wyjściową (Ryc. 19).

Ryc. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HARMONIZE (faza wstępna). Poziom potasu w surowicy w fazie otwartej (48 godzin).



Istotną statystycznie redukcję poziomu potasu w surowicy odnotowano kolejno:

- po godzinie od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (-0,2 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2], p<0,001);
- po 2 godzinach od podania pierwszej dawki SZC (-0,4 mmol/l [95% CI: -0,5; -0,4], p<0,001);
- po 4 godzinach od podania pierwszej dawki SZC (-0,5 mmol/l [95% CI: -0,6; -0,5), p<0,001).

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

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

W subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). **Wyniki w analizowanych subpopulacjach są spójne z wyniki w populacji ogólnej.**

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

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

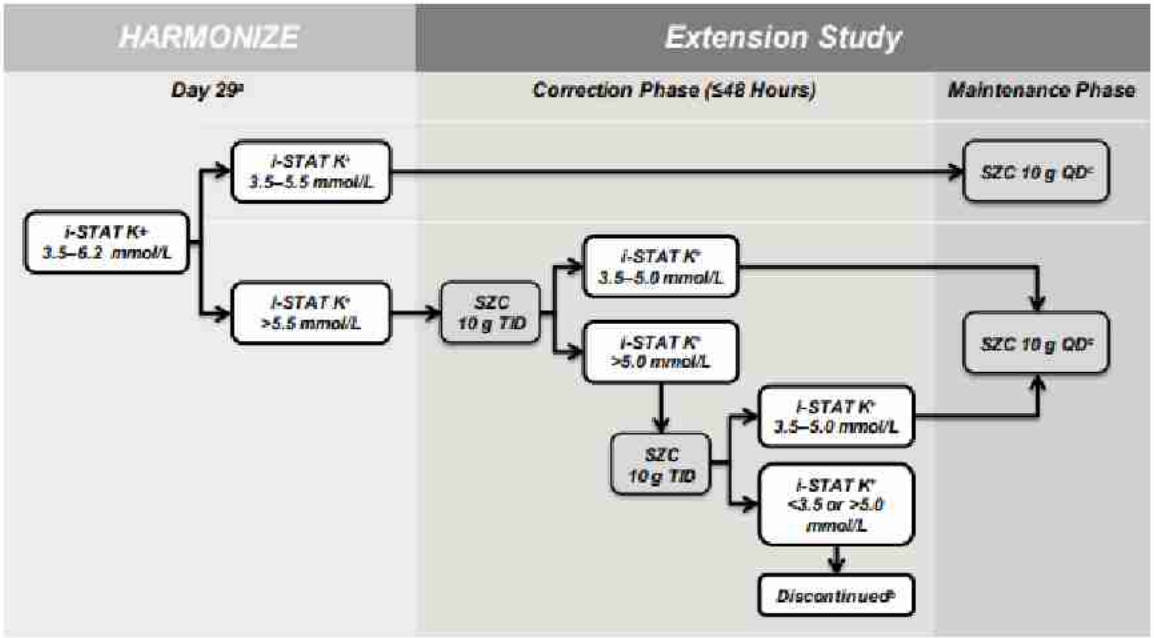
8.6.2 Jednoramienna faza rozszerzona (OLE)

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

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

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

Ryc. 20. Schemat badania HARMONIZE-OLE.



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

Do badania HARMONIZE-OLE zakwalifikowano łącznie 215, w tym 215 pacjentów, którzy ukończyli badanie HARMONIZE i 7/20 pacjentów, którzy wycofali się z leczenia z powodu hipokaliemii (n=6) lub hiperkaliemii (n=14). Spośród 215 pacjentów, do fazy OLE włączono 123 pacjentów (pozostali pacjenci zostali wykluczeni m. in. ze względu na brak zgody,

niespełnianie kryteriów włączenia, niedostępność leku; pełna lista pacjentów wykluczonych została przedstawiono 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. 58 przedstawiono charakterystykę populacji 121 pacjentów zakwalifikowanych bezpośrednio do OLE-MP. Dodatkowo przedstawiono charakterystykę tych pacjentów w momencie włączenia do badania HARMONIZE. Dane dla tych 2 pacjentów z OLE-CP nie zostały podsumowane; jednakże pacjenci zostali uwzględnieni w analizach.

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

Tab. 58. Charakterystyka pacjentów w badaniu HARMONIZE-OLE.

Charakterystyka	HARMONIZE CP (N=121)	HARMONIZE OLE MP (N=121)
Wiek, lata, średnia (SD)	63,7 (12,3)	63,7 (12,3)
Mężczyźni, n (%)	70 (58)	70 (58)
Rasa biała, n (%)	107 (88)	107 (88)
Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	11 (9)	11 (9)
Rasa azjatycka, n (%)	2 (2)	2 (2)
Potas w surowicy, mmol/l, średnia (min-max)	5,6 (4,8-6,6)	4,8 (3,6-6,6)
K^+ <5,5 mmol/l, n (%)	54 (45)	108 (89)
K^+ 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	53 (44)	11 (9)
K^+ ≥6,0 mmol/l, n (%)	14 (11)	2 (2)
i-STAT K^+, mmol/l, średnia (min-max)	5,4 (5,1-6,3)	4,5 (3,5-5,5)
K+ <5,5 mmol/l, n (%)	67 (56)	118 (98)
K^+ 5,5 do <6,0 mmol/l, n (%)	50 (41)	3 (2)
K^+ ≥6,0 mmol/l, n (%)	4 (3)	0 (0)
eGFR, ml/min/1,73 m^2, średnia (SD)	46,2 (31,8)	47,0 (32,6)
eGFR <15 ml/min/1,73 m^2	18 (15)	14 (12)
eGFR 15 do <30 ml/min/1,73 m^2	25 (21)	25 (21)
eGFR 30 do <45 ml/min/1,73 m^2	25 (21)	32 (26)
eGFR 45 do <60 ml/min/1,73 m^2	22 (18)	18 (15)
eGFR ≥60 ml/min/1,73 m^2	31 (26)	32 (26)
Przewlekła choroba nerek, n (%)	74 (61)	78 (65)
Niewydolność serca, n (%)	15 (12)	16 (13)
RAASi, n (%)	82 (68)	83 (69)

i-STAT – przenośne urządzenie diagnostyczne do analizy krwi.

8.6.2.1 Skuteczność

Na początku fazy OLE MP średni poziom potasu w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,5) mmol/l. W dniach 8-337 skorygowany odsetek pacjentów osiągających średni K^+ w surowicy ≤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 ≤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 ≤5,5 mmol/l. Podczas kolejnych wizyt studyjnych, u 91,4–98,5% pacjentów stężenie K^+ w surowicy wynosiło ≤5,5 mmol/l.

W dniach 8–337 normokaliemię osiągnęło 79,2% [95%CI: 70,8%; 86,0%]. Odsetek pacjentów z jakąkolwiek hipokaliemią wahał się od 0 do 1,9% podczas wizyt studyjnych (brak hipokaliemii-zgłoszono powiązane nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym). U jednego pacjenta stwierdzono ciężką hipokaliemię (K^+ < 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.

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 zwiększaną i zmniejszaną dawkę, 2 (2,4%) pacjentów zmieniło przyjmowany RAASi i 3 (3,6%) pacjentów przerwało leczenie RAAS. Dodatkowo, w trakcie leczenia SZC, 4 pacjentów rozpoczęło leczenie RAASi.

8.6.2.2 Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane zgłosiło łącznie 82 pacjentów (66,7%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (23; 18,7%). U ≥5% pacjentów raportowano: nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych i obrzęki obwodowe (patrz Tab. 59). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24 (19,5%) pacjentów. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były: przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby układu krążenia, zastoinowa niewydolność serca, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych.

Tab. 59. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE-OLE.

Punkt końcowy	SZC (N=123)
Zdarzenia niepożądane (>5%), n (%)	82 (66,7)
Zaparcia	7 (5,7)
Nadciśnienie tętnicze	15 (12,2)
Obrzęk obwodowy	10 (8,1)
Zakażenie dróg moczowych	11 (8,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)	24 (19,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	11 (8,9)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*, n (%)	6 (4,9)

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

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

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

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

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

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* - dostęp 07.11.2025 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (URPL) - dostęp 07.11.2025 r.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (EMA) - dostęp 07.11.2025 r.

W raporcie EPAR dotyczącym podjętych kroków proceduralnych i informacji naukowych po uzyskaniu zezwolenia wskazano, ze w ChPL dla produktu leczniczego Lokelma dodano

informacje dotyczące pogorszenia istniejącej wcześniej niewydolności serca na podstawie danych po wprowadzeniu produktu do obrotu (EMA EPAR 2025). Należy jednak podkreślić, że zgodnie z analizą post-hoc badania REALIZE-K większość zdarzeń pogorszenia HF dotyczyła pacjentów z zaawansowaną niewydolność serca (tj. wyjściowym poziomem NT-proBNP >4000 pg/ml) – patrz rozdz. 8.2.1.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2025) prowadzonej przez EMA - dostęp 07.11.2025 r.

Tab. 60. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	13	0	13
Zaburzenia serca	108	17	125
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	0	2
Zaburzenia ucha i błędnika	3	2	5
Zaburzenia endokrynologiczne	3	0	3
Zaburzenia oka	2	2	4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	162	5	177
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	148	26	174
Zaburzenia wątroby	7	1	8
Zaburzenia układu immunologicznego	1	0	1
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	45	2	47
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	97	22	119
Nieprawidłowe wyniki badań	131	31	162
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	216	11	227
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	27	8	35
Choroby nowotworowe	11	3	14
Zaburzenia układu nerwowego	33	14	47
Problemy związane z produktem	9	3	12
Zaburzenia psychiczne	10	4	14
Zaburzenia nerek i układu moczowego	62	16	78
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4	2	6
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	49	5	54
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	37	3	40
Sytuacje społeczne	0	2	2

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	4	0	4
Zaburzenia naczyniowe	19	7	26
Łącznie	**652**	**75**	**727**

Źródło: *EMA European Database of ADR*; dostęp 07.11.2025 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 8.2024 r. (FDA 2024), w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe u pacjentów z zaburzeniami motoryki;
- obrzęk;
- hipokaliemia u pacjentów dializowanych;
- Lokelma ma właściwości radioprzepuszczalne i dlatego może dawać wygląd typowy dla środka obrazowego podczas badań rentgenowskich jamy brzusznej.

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

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2024) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center – dostęp 07.11.2025 r.

Tab. 61. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	11
Zaburzenia serca	130
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	7
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia oka	28
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	282
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	925
Zaburzenia wątroby	8
Zaburzenia układu immunologicznego	10

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	60
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	184
Nieprawidłowe wyniki badań	261
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	179
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	65
Choroby nowotworowe	25
Zaburzenia układu nerwowego	119
Problemy związane z produktem	24
Zaburzenia psychiczne	33
Zaburzenia nerek i układu moczowego	141
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	56
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	66
Sytuacje społeczne	11
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	27
Zaburzenia naczyniowe	45
Łącznie	**2697**

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 07.11.2025 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Na podstawie wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, wskazań rejestracyjnych oraz refundacyjnych, jako komparator w analizowanym wskazaniu przyjęto standardowe postępowanie (SoC) w leczeniu hiperkaliemii, ze względu na brak terapii finansowanych ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Do dnia 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003), które włączono do części głównej analizy.

Włączone do analizy badania to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Badania włączone do analizy charakteryzowały się wysoką jakością (4-5/5 pkt) wg skali Jadad. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „ukrycie kodu randomizacji" oraz „zaślepienie oceny efektów", w których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak informacji odnośnie zaślepienie badaczy/komisji oceniającej efekty zdrowotne.

Populację w badaniach HARMONIZE i ZS-003 stanowili pacjenci z hiperkaliemią (odpowiednio: K^+>5,1 mmol/l i K^+ 5,0-6,5 mmol/l) i różnymi chorobami współistniejącymi (nie zdefiniowano w ramach kryteriów włączenia i wykluczenia) bez względu na stosowanie inhibitorów RAAS. Populacje w badaniach włączonych do przeglądu są zatem szersze niż analizowana populacja. Jednak ze względu na brak odpowiednich badań w pełni pokrywających wnioskowaną populację, zdecydowano o włączeniu do analizy badań przeprowadzonych w populacjach zbliżonych do analizowanej.

Raportowane w badaniach punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz sposób przedstawienia wyników w zakresie średniej zmiany stężenia potasu (jedyny punkt końcowe uwzględniony w obu badaniach) uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy. Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności przedstawiono osobno wyniki dla obu badań.

Wyniki badania HARMONIZE w subpopulacjach chorych najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej (chorzy z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujący RAASi, chorzy z hiperkaliemią i niewydolnością serca stosujący RAASi) były dostępne jedynie w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego. W badaniu ZS-003 wyników podtrzymującej fazy randomizowanej nie przedstawiono w odpowiednich subpopulacjach.

Ograniczenie analizy stanowi również brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównań SZC vs PLA w badaniach HARMONIZE i ZS-003 w subpopulacjach pacjentów najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej. W analizie przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa w populacjach całkowitych obu badań.

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

Włączone do przeglądu opracowania wtórne przedstawiały wyniki cząstkowe porównań SZC vs PLA na podstawie badań włączonych do niniejszego opracowania. Włączone do analizy opracowania wtórne charakteryzowała się niską jakością wg skali AMSTAR 2.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono 11 badań oceniających stosowanie SZC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączone badania nie spełniają w pełni kryteriów włączenia w zakresie populacji. W badaniach uwzględniono pacjentów stosujących SZC, w tym pacjentów z hiperkaliemią lub hiperkaliemią w wywiadzie oraz chorobami współistniejącymi, m. in. przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca.

11 Dyskusja

Hiperkaliemia **to zaburzenie elektrolitowe, które może mieć konsekwencje zagrażające życiu** (Franek 2023, Palmer 2021). Główną przyczyną zwiększenia stężenia potasu (prowadzącego do hiperkaliemii) jest pogorszenie czynności nerek i związane z nim zaburzenia (upośledzenie) wydalania potasu (Pecoits-Filho 2019), często w wyniku skojarzenia inhibitorów ACEI i spironolaktonu (Szczeklik 2023). W praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na dysfunkcję nerek, np. zaawansowane stadia niewydolności serca z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek (Pecoits-Filho 2019). Ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na **skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017). Dane literaturowe wskazują na istotną **potrzebę skutecznych metod leczenia, które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej** (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018). W związku z powyższym, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, którzy stosują inhibitory RAAS oraz pacjenci z niewydolnością serca, którzy stosując inhibitory RAAS i/lub MRA, stanowią populacje, które odniosą korzyści z leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu nie są finansowane żadne terapie. W związku z tym, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu przyjęto standardowe postępowanie (SoC) w leczeniu hiperkaliemii.

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

W ramach niniejszej analizy poszukiwano badań bezpośrednio porównujących stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego w analizowanej populacji chorych w porównaniu z placebo (brak aktywnego leczenia).

Do 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 5 randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo SZC (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, w różnych populacjach:

- dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+ >5,1 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (badanie HARMONIZE);
- dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+ 5,0-6,5 mmol/l) i chorobami współistniejącymi (badanie ZS-003);
- dorośli pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią (K^+ 5,0-6,0 mmol/l) i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 (badanie ZS-002);
- dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF) i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii zgodnie z określonymi kryteriami:
    - eGFR w zakresie 20-44 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,5 mmol/l lub
    - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 5,1-5,5 mmol/l lub
    - eGFR w zakresie 45-59 ml/min/1,73 m^2 i K^+ w zakresie 4,0-5,0 mmol/l z udokumentowaną hiperkaliemią [K^+ >5,0 mmol/l] w wyniku stosowania inhibitorów RAAS (badania PRIORITIZE-HF);
- dorośli pacjenci z niewydolnością serca (HF), którzy otrzymywali leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi), blokerem receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitorem receptora angiotensyny i neprylizyny (ARNi) oraz blokerem receptora beta-adrenergicznego (o ile nie było przeciwwskazań), którzy mieli:
    - hiperkaliemię (zdefiniowaną jako K^+ w zakresie 5,1-5,9 mmol/l i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 w momencie włączenia do badania; kohorta 1);
    - wysokie ryzyko hiperkaliemii (zdefiniowane jako K^+ > 5,0 mmol/l w ciągu ostatnich 36 miesięcy i eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 w momencie badania przesiewowego lub K^+ w zakresie 4,5-5,0 mmol/l i eGFR w zakresie 30-60 ml/min/1,73 m^2 lub wiek >75 lat w momencie badania przesiewowego; kohorta 2) (badanie REALIZE-K)

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

Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K **nie zostały włączone do części głównej analizy** ze względu na niewłaściwą populację pacjentów włączonych do badania, tj. pacjenci z hiperkaliemią lub ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii (według charakterystyk pacjentów do badania PRIORITIZE-HF włączono jedynie 27% pacjentów z hiperkaliemią, a średni poziom K^+ na początku badania wynosił 4,86 mmol/l; natomiast w badaniu REALIZE-K średni poziom K^+ na początku badania wynosił 4,8 mmol/l – 5,3 mmol w kohorcie 1 i 4,7 mmol/l w kohorcie

2). Dodatkowo pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach była optymalizacji terapii RAASi i/lub MRA – nie analizowano zmian stężenia potasu w trakcie leczenia SZC.

Badania HARMONIZE i ZS-003 również nie odpowiadają w pełni wnioskowanej populacji, ale **populacje pacjentów włączonych są zbliżone do analizowanej populacji**. W związku z tym, ze względu na brak odpowiednich badań w pełni pokrywających wnioskowaną populację, zdecydowano o włączeniu do analizy badań HARMONIZE i ZS-003.

Badania włączone do analizy to międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane, randomizowane, badania kliniczne charakteryzujące się wysoką jakością (4-5/5 pkt) wg skali Jadad. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg Cochrane badania charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen, z wyjątkiem domeny „ukrycie kodu randomizacji" oraz domeny „zaślepienie oceny efektów", w których ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak informacji odnośnie zaślepienie badaczy/komisji oceniającej efekty zdrowotne.

W analizie skuteczności uwzględniono wyniki populacji ITT włączonych badań oraz wyniki w subpopulacjach najbardziej zbliżonych do analizowanej populacji. Wyniki badania HARMONIZE w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dostępne były w subpopulacjach chorych najbardziej zbliżonych do populacji wnioskowanej (pacjenci z przewlekłą chorobą nerek ogólnie łącznie i stosujący RAASi oraz pacjenci z niewydolnością serca ogólnie łącznie i stosujący RAASi) oraz w zakresie drugorzędowego punktu końcowego w subpopulacji pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi oraz subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca) Z kolei w badaniu ZS-003 wyników podtrzymującej fazy randomizowanej badania nie przedstawiono w subpopulacjach chorych.

Raportowane w badaniach punkty końcowe dotyczące skuteczności (w badaniu HARMONIZE: średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia, średnia zmiana poziomu potasu w surowicy, odstetek pacjentów z normokaliemią i czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii; w badaniu ZS-003: średnia zmiana poziomu potasu w surowicy) oraz sposób przedstawienia wyników w zakresie średniej zmiany stężenia potasu (wartości z badania ZS-003 odczytane z wykresu bez przedziałów ufności lub odchylenia standardowego) uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy. **Z związku z powyższym w ramach analizy skuteczności przedstawiono osobno wyniki dla obu badań.**

W odpowiednich badaniach analiza skuteczności wykazała **istotną statystycznie przewagę sodu cyrkonu cyklokrzemianu** w zakresie średniego poziomu potasu w surowicy w trakcie leczenia, średniej zmiany poziomu potasu w surowicy i odsetka pacjentów z normokaliemią oraz **istotnie statystycznie krótszy czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii** (>5,5 mmol/l) **u pacjentów stosujących SZC** w porównaniu do placebo

Dostępne wyniki dla punktów końcowych raportowych j w badaniach HARMONIZE i ZS-003 zestawiono w postaci tabeli. Uwzględniono wyniki w odpowiednich ramionach, a także wyniki analiz opisujące różnice pomiędzy badanymi grupami.

Tab. 62. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA.

Badanie, grupa	N	Badanie HARMONIZE		Badanie ZS-003**		
Poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej, mmol/l, średnia [95%CI]; p						
SZC 5 g	45	4,8 [4,6; 4,9]	<0,001			
SZC 10 g	50	4,5 [4,4; 4,6]	<0,001			
PLA	82	5,1 [5,0; 5,2];	-			
Zmiana potasu w surowicy*, mmol/l, średnia [95%CI]; MD, p						
SZC 5 g	45	0,3 [0,1; 0,5]	-0,30, p=0,007	64	-0,10 [-]	0,15, p<0,05
PLA	82	0,6 [0,4; 0,7]		68	-0,25 [-]	
SZC 10 g	50	0,1 [-0,1; 0,3]	-0,50, p<0,001	63	-0,10 [-]	-0,5, p<0,05
PLA	82	0,6 [0,4; 0,7]		61	-0,60 [-]	
Odstetek pacjentów z normokaliemią 29. dnia fazy randomizowanej, n (%); OR/RD/NNT [95%CI]						
SZC 5 g	45	32 (71)	2,71 [1,25; 5,90], p=0,0118 0,24 [0,06; 0,41], p=0,0069 5 [3; 16]			
SZC 10 g	50	38 (76)	3,49 [1,60; 7,62], p=0,0017 0,28 [0,12; 0,44], p=0,0005 4 [3; 9]			
PLA	82	39 (48)	-			
Czas do pierwszego zdarzeni hiperkaliemii, dni, mediana						
SZC 5 g		14	p=0,02			
SZC 10 g		28	p<0,01			
PLA		7	-			

*w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej; **wartości zmiany potasu w surowicy zostały odczytane z wykresu.

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

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

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej SZC lub placebo w zakresie częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń pracy serca, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęków czy poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak zaparcia, biegunka, nudności oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zastoinowej niewydolności serca, niedrożności jelita cienkiego, hepatotoksyczności, zapalenia płuc, zawału mięśnia sercowego i zapalenia tkanki łącznej).

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

W badaniach PRIORITIZE-HF wykazano **wysoką skuteczność SZC w porównaniu z placebo** w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy (-0,2 mmol/l vs 0,03 mmol/l) oraz odsetków pacjentów z normokaliemią (80% vs 64%) przy **numerycznie mniejszej częstości występowania zdarzeń niepożądanych** (47% vs 52%) oraz **bez zwiększenia częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych** (15% vs 11%). Wykazano jednak istotnie statystycznie większą częstości występowania hipokaliemii (8% vs 0%).

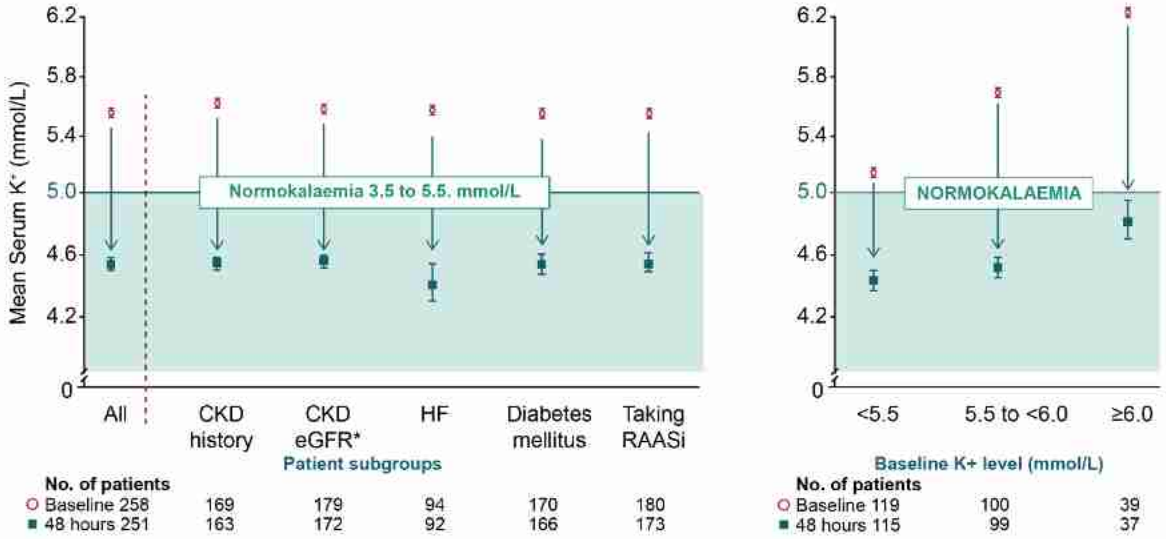
W badaniu REALIZE-K, **stosowanie SZC doprowadziło do znacznej poprawy w optymalizacji stosowania i dawkowania oraz poziomów K^+** - pierwszorzędowy punkt końcowy (zdefiniowany jako utrzymanie stężenia K^+ w surowicy w zakresie normy [3,5-5,0 mEq/l] podczas stosowania spironolaktonu w dawce 25 mg/dobę i bez konieczności stosowania terapii ratunkowej w przypadku hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu) występował istotnie statystycznie częściej w ramieniu SZC w porównaniu z placebo (71% vs 36%; OR=4,45 [95%CI: 2,89; 6,86], p<0,001). Wykazano również skuteczność SZC w porównaniu d o placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych: występowanie normokaliemii po randomizowanej dawce spironolaktonu i bez terapii ratunkowej hiperkaliemia (58% vs 23%; OR =4,58 [95%CI: 2,78; 7,55; p<0,001); stosowanie dawki spironolaktonu ≥25 mg/dobę (81% vs 50%; OR= 4,33 [95% CI: 2,50; 7,52], p< 0,001); czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii, tj. stężenie K^+ w surowicy >5,0 mmol/l, (HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], p<0,001) oraz czas do pierwszego zmniejszenia lub przerwania dawki spironolaktonu z powodu hiperkaliemii (HR=0,37 [95%CI: 0,17; 0,73; p=0,006; Ryc. 17).

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy między grupami w KCCQ-CSS po 6 miesiącach w przypadku SZC w porównaniu z placebo (średnia różnica w leczeniu: -1,01 punktu [95%CI: -6,64; 4,63], p=ns).

W badaniach RCT, które uwzględniono w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa SZC vs PLA w populacji „ogólnej" (w części głównej analizy), randomizowane fazy podtrzymujące poprzedzone były otwartymi lub częściowo zaślepionymi fazami wstępnymi, w których wszyscy pacjenci stosowali SZC (badanie HARMONIZE) lub SZC/PLA w zależności od przydziału podczas randomizacji (badanie ZS-003). Taki schemat badania wynika najprawdopodobniej ze względów etycznych i obaw wynikających z podawania placebo pacjentom w stanie zagrożenia życia (wysoki poziom potasu w surowicy zwiększa ryzyko zgonu bez względu na przyczynę; Collins 2017). Główne działanie SZC obserwowane jest bowiem w pierwszych godzinach stosowania leku, a dalsze stosowanie ma na celu utrzymanie pozytywnego efektu, jakim jest zmiana stężenia poziomu potasu i uzyskanie normokaliemii. W badaniach ZS-002, ZS-003 i HARMONIZE wykazano, że **sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawce 3x10 g/d skutecznie obniża poziom potasu w surowicy po 24 godzinach**, a po 48 godzinach ponad 70% pacjentów uzyskuje normokaliemię (badanie HARMONIZE). Skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w pierwszych 48 godzinach obserwowano bez względu na

wyjściowy poziom potasu w surowicy, zarówno w populacji ogólnej pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, jak również w subpopulacjach pacjentów, m. in. z przewlekłą chorobą nerek, przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-5 (eGFR <60 ml/min/1,73 m^2), niewydolnością serca czy subpopulacji pacjentów stosujących RAASi (Ryc. 21).

Ryc. 21. Redukcja poziomu potasu w surowicy po 48 godzinach leczenia SZC w badaniu HARMONIZE w zależności od chorób współistniejących lub wyjściowego poziomu potasu w surowicy.



* eGFR <60 ml/min/1,73 m^2.

Kluczowa **zaletą sodu cyrkonu cyklokrzemianu jest szybkość działania** - efekt terapeutyczny w postaci zmniejszenia stężenia potasu w surowicy **obserwowany jest już po godzinie od podania pierwszej dawki** (w fazie wstępnej badania HARMONIZE zmiana poziomu potasu w porównaniu z wartością wyjściową wyniosła -0,2 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2], p<0,001).

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

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

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

W badaniu ZS-005 w dniach 8-365 średni poziom K^+ w surowicy wynosił 4,8 (SD=0,4) mmol/l u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 (p<0,001 w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej). W trakcie fazy podtrzymującej (od 8 do 365 dnia) średnia zmiana poziomu K^+ w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy wstępnej wyniosła -0,87 [95%CI: -0,93; -0,82] (p<0,001). Po zaprzestaniu leczenia SZC średni poziom K^+ w surowicy wzrósł od 4,7 do 5,1 mmol/l, pozostawał jednak wciąż obniżony w porównaniu z wartością wyjściową fazy wstępnej (średnia zmiana: 0,6 mmol/l, p<0,001).

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

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

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

W przypadku analizy efektywności praktycznej, włączono 4 badania oceniające stosowanie SZC w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wyniki badań efektywności praktycznej wskazują, że **leczenie SZC u większości pacjentów pozwala na kontynuację terapii RAASi zgodnej z wytycznymi** (badania OPTIME I, Rastogi 2024, Pollack 2025, GALVANIZE), a **długotrwałe leczenie podtrzymujące SZC może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia hospitalizacji związanej z hiperkaliemią** w porównaniu z terapią krótkoterminową (badania RECOGNIZE I i GALVANIZE-Outcomes).

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek, w porównaniu ze standardowym postępowania w leczeniu hiperkaliemii (SoC) zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia. Ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej wnioskowanym wskazaniem populacji chorych wyszukiwania wstępnie nie ograniczono do chorych z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca.

Do 04 listopada 2025 r. zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (badania HARMONIZE i ZS-003), które włączono do części głównej analizy.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono również 3 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo sodu cyrkonu cyklokrzemianu (w różnych dawkach) w porównaniu z placebo, w tym 1 badanie przeprowadzone w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3 stadium (badanie ZS-002) oraz 2 2 badania w populacji pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K. Badanie ZS-002 nie kwalifikuje się do części głównej przeglądu ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie oraz krótki czas leczeni (48 godzin) i okres obserwacji (6 dni). Badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K wykluczono z części głównej przeglądu ze względu na niewłaściwe populacje włączonych pacjentów (chorzy z normokaliemią).

Dodatkowo zidentyfikowano prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III oceniające stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu u pacjentów z hiperkaliemią (ZS-005) w dłuższym horyzoncie czasowym (do 12 miesięcy).

Główne dowody naukowe - fazy randomizowane (podtrzymujące) leczenia

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

W badaniu HARMONIZE w populacji całkowitej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29 **było znacząco niższe we wszystkich grupach SZC** w porównaniu z placebo (SZC 5 g: 4,8 mmol/l [95% CI: 4,6; 4,9], SZC 10 g: 4,5 mmol/l [95% CI: 4,4; 4,6] i PLA: 5,1 mmol/l [95% CI: 5,0; 5,2]; p <0,001). Wyniki w zakresie średniego poziomu potasu w surowicy w trakcie trwania leczenia **w analizowanych subpopulacjach** (pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stosujący RAASi, pacjenci z niewydolnością serca i pacjenci z niewydolnością serca stosujący RAASi) **były spójne z wynikami w populacji ogólnej.**

W badaniu HARMONIZE średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej 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 29.dnia fazy podtrzymującej oraz 0,3 mmol/l [95%CI: 0,1; 0,4] w grupie SZC 5 g i 0,1 mmol/l [95%CI: -0,1; 0,3] w grupie SZC 10 g 15.dnia fazy podtrzymującej w porównaniu do odpowiednio 0,6 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] i 0,5 mmol/l [95%CI: 0,4; 0,7] w grupie placebo. **Różnice pomiędzy analizowanym grupami były istotne statystycznie bez względu na dawkę SZC czy dzień pomiaru stężenia potasu** (29. dzień - SZC 5 g: MD=-0,3 mmol/l, p=0,007; SZC 10 g: MD=-0,5 mmol/l, p<0,001; 15. dzień - SZC 5 g: MD=-0,2 mmol/l, p=0,02; SZC 10 g: MD=-0,4 mmol/l, p<0,001).

W badaniu ZS-003 średnie zmiany poziomu potasu (odczytane z wykresu) w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej wyniosły ok. 0,10 mmol/l w grupie SZC 5g i 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 i ok. 0,60 mmol/l w odpowiedniej grupie placebo (MD=-0,50 mmol/l, p<0,05).

Mediana czasu do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w badaniu HARMONIZE (>5,5 mol/l) **była większa w grupie SZC 5 g** (14 dni) i **SZC 10 g** (28 dni) w porównaniu do placebo (7 dni) (odpowiednio: p=0,02 i p<0,01).

W analizie bezpieczeństwa zestawiono wyniki dla punktów końcowych raportowanych w obu badaniach włączonych do analizy. W badaniu HARMONIZE dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu odnotowano większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych (53% vs 32%) i ciężkich 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.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w grupie leczonej SZC lub placebo w zakresie częstości występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń pracy serca, zakażenia dróg moczowych, zakażenia górnych dróg oddechowych, obrzęków czy poszczególnych zdarzeń niepożądanych takich jak zaparcia, biegunka, nudności oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zastoinowej niewydolności serca, niedrożności jelita cienkiego, hepatotoksyczności, zapalenia płuc, zawału mięśnia sercowego i zapalenia tkanki łącznej).

<u>Dodatkowe dowody naukowe - faza wstępna leczenia</u>

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

- 0,11 mmol/l po 1 godzinie od podania pierwszej dawki w stosunku do wartości wyjściowych (badanie ZS-002 i badanie ZS-003);
- 0,20 mmol/l [95% CI: -0,3; -0,2] po godzinie od podania pierwszej 10 g dawki SZC w porównaniu z wartością wyjściową (badanie HARMONIZE);

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

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

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

U 84% i u 98% pacjentów włączonych do fazy wstępnej badania HARMONIZE poziom potasu w surowicy był w granicach normy odpowiednio po 24 godzinach i 48 godzinach. Mediana czasu do normalizacji poziomu potasu wyniosła 2,2 godziny (przedział międzykwartylowy: 1,0; 22,3). **W subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi**, 84% i 98% pacjentów uzyskało normokaliemię odpowiednio po 24 i 48 godzinach (HARMONIZE: Packham 2015). **Wyniki w analizowanej subpopulacji są spójne z wyniki w populacji ogólnej badania.**

<u>Dodatkowe dowody naukowe - wyniki długoterminowe</u>

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

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

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

13 Wnioski

W badaniach HARMONIZE i ZS-003 włączonych do części głównej przeglądu systematycznego, przeprowadzonych w populacjach ogólnych, tj. u pacjentów z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (m. in. przewlekła choroba nerek i niewydolność serca) wykazano, że w odpowiednich grupach przerywających leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (placebo) po fazie wstępnej obserwowano **istotny wzrost poziomu potasu**, podczas gdy **w grupach kontynuujących leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem poziom potasu pozostawał obniżony.**

Analiza skuteczności na podstawie przeprowadzonych w populacji ogólnej, tj. pacjenci z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi (HARMONIZE i ZS-003) wskazuje na **korzyść kliniczną w przypadku stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do placebo w zakresie zmiany poziomu potasu w surowicy, odsetka pacjentów z normokaliemią** oraz **czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia hiperkaliemii.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej przeprowadzonych na podstawie dodatkowych dowodów naukowych wskazują na **wysoką skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w zakresie normalizacji stężenia potasu w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia** oraz **utrzymania normokaliemii** (3,5-5,0 mmol/l) **przez okres 12 miesięcy** niezależnie od stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek.

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

14 Aneks

14.1 Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF i REALIZE-K

Tab. 63. Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
PRIORITIZE-HF	• odsetek pacjentów po 12 tygodniach w następujących kategoriach: (i) ACEi, ARB lub ARNI w dawce mniejszej niż docelowa (w tym brak leczenia) oraz brak MRA; (ii) którykolwiek z ACEi, ARB lub ARNI w dawce docelowej bez MRA; (iii) MRA w dawce mniejszej niż docelowa; (iv) MRA w dawce docelowej.	<u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> • odsetki pacjentów w poszczególnych kategoriach (jak w pierwszorzędowym punkcie końcowym) według stężenia potasu w surowicy >5,0 mmol/l i ≤5,0 mmol/l w czasie randomizacji; • odsetek pacjentów leczonych MRA w dawkach docelowych po 12 tygodniach; • odsetek pacjentów przyjmujących wyższe dawki inhibitorów RAAS w porównaniu z wartością bazową; • wynik intensywności dawki; • zmiany w stosunku do wartości wyjściowych: - ciśnienia krwi*, - klasy NYHA, - wyniku kwestionariusza *Patient Global Impression of Change*, - ogólnego wyniku podsumowującego kwestionariusza *Kansas City Cardiomyopathy*, - NT-pro-BNP, - troponiny, - stosunku albuminy do kreatyniny w moczu u pacjentów z albuminurią na początku badania. Punkty końcowe bezpieczeństwa obejmowały działania niepożądane: • odsetek pacjentów z K^+ powyżej 5,5* i 6,0 mmol/l i mniej niż 3,5 i 3,0 mmol/l; • bezpieczeństwo
REALIZE-K	• wystąpienie optymalnej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako stężenie K+ w surowicy w zakresie prawidłowym (3,5-5,0 mmol/l) podczas stosowania spironolaktonu w dawce 25 mg/dobę i bez konieczności stosowania terapii ratunkowej w hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1-6 w fazie randomizowanej)	• bezpieczeństwo <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> • występowanie normokaliemii po randomizowanej dawce spironolaktonu i bez terapii ratunkowej hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1-6); • stosowanie dawki spironolaktonu ≥25 mg/dobę (miesiące 1-6);

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		• czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie K+ w surowicy >5,0 mmol/l) w trakcie obserwacji; • czas do pierwszego zmniejszenia lub przerwania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii w trakcie obserwacji; • różnica między grupami w zmianie od wartości początkowej do 6 miesięcy w kwestionariuszu Kansas City Cardiomyopathy (KCCQ-CSS). <u>Eksploracyjne punkty końcowe:</u> • czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV) lub zaostrzenia HF (hospitalizacji z powodu HF lub pilnych wizyt); • N-końcowy peptyd natriuretyczny typu B (NT-proBNP) po 6 miesiącach po randomizacji; • dobowa dawka diuretyku pętlowego (ekwiwalent furosemidu) po 6 miesiącach od randomizacji.

* nie przedstawiono wyników w badaniu.

14.2 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 64. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

14.3 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

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

- Randomizacja
    - właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;

- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

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

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

14.4 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

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

Ocena jakości badań wtórnych
Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni: przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, uzasadnić ograniczenia (np. język). Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również: przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, przeszukać rejestry badań, skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę", przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
Czy selekcja badań została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
Czy ekstrakcja danych została powtórzona? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" jedno z poniższych: co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie. Dla odpowiedzi „Częściowo tak" autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty: populacje, interwencje, komparatory, efekty zdrowotne, projekty badań. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy powinni także:

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

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

Ocena jakości badań wtórnych
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu? Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie. Dla odpowiedzi „Tak" autorzy: nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
Interpretacja wyniku: Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu. Krytyczne domeny AMSTAR 2: Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) Ocena ogólna przeglądu: Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. * Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.
Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 07.11.2025 r.]

14.5 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.5.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

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

Dobór pacjentów

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

Czynniki zakłócające

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

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
    a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✵
    b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy ✵
    c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
    d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
    e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
    a. tak ✵
    b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
    a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach ✵
    b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
    c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.5.2 Wersja dla badań kohortowych

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

Dobór pacjentów

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

Czynniki zakłócające

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

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
    a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✵
    b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✵
    c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
    d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
    a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✵
    b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
    a. tak ✵

b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ¤
c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
d. nie podano.

14.6 Spis badań włączonych

Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - SZC		
1	HARMONIZE (ZS-004) HARMONIZE-OLE	Publikacje pełnotekstowe: 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. 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. Anker, S. D., et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European Journal of Heart Failure. 2015; 17(10): 1050-1056. Abstrakty konferencyjne: Alpert, J. S., et al. Rapid onset of potassium: Lowering with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) across patients stratified by race, age, and comorbidities in the randomized, double: Blind, placebo: Controlled phase 3 harmonize study. Journal of the American College of Cardiology. 2016, 67(13): 1345. Anker, S. D., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for hyperkalaemia treatment: Efficacy and tolerability in heart failure patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASI) from a phase 3 study. European Heart Journal. 2015; 36: 673. De Francisco, A., et al. Achievement and maintenance of normokalaemia in patients with non-dialysis stage 5 chronic kidney disease. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii66-iii67. De Francisco, A., et al. Normalization of serum bicarbonate with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii6. Jadoul, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) on urinary potassium and sodium: an analysis of the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii66. Lerma, E., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for hyperkalemia in stage 4/5 CKD subgroup of the phase 3 harmonize study. American journal of kidney diseases. 2015, 65(4): A54. Levy, P., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for patients with severe hyperkalemia: subgroup analysis of the phase 3, international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize trial. Annals of emergency medicine. 2015, 66(4): S93. Mann, J., et al. Efficiency of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) increases with severity of hyperkalaemia: subgroup analysis of patients stratified by

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		baseline potassium in the phase 3 harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii68. Packham, D., et al. Maintenance of normal serum potassium with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in subgroup of patients with history of chronic kidney disease and on RAAS inhibitors from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii69. Peacock, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for severe hyperkalemia: a post-HOC analysis of the phase 3 harmonize trial. Academic emergency medicine. 2015, 22(5): S69. Qunibi, W., et al. Safety of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in Hyperkalemia: analysis of gi effects in the phase 3 harmonize study. American journal of kidney diseases. 2015, 65(4): A69. Qunibi, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in hyperkalemic patients with CKD on raas inhibitors: subgroup analysis of phase 3 harmonize study. American journal of kidney diseases. 2015, 65(4): A70. Roger, S. D., et al. Achievement of normal serum potassium with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in a subgroup of patients with stage 4/5 chronic kidney disease and baseline potassium ≥5.5 mmol/L from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled harmonize study. Nephrology dialysis transplantation. 2015, 30: iii68. Spinowitz, B., et al. The effectiveness of ZS-9 in achieving normokalemia during the open-label phase of the HARMONIZE trial. Journal of the American Society of Hypertension. 2015, 9(4): e56-e57. Spinowitz, B., et al. ZS-9 for treatment of hyperkalemia in black patients: Subgroup analysis from the phase 3 HARMONIZE study. Journal of the American Society of Hypertension. 2015, 9(4): e56. Zannad, F., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalaemia: analysis of patients on renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (RAASi) from the phase 3 harmonize study. Journal of hypertension. 2015, 33: e450-e451. Zannad, F., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) on aldosterone from the phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled HARMONIZE study. European journal of heart failure. 2015, 17: 342.
2	ZS-003	<u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Packham, D. K., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. New England journal of Medicine. 2015, 372(3): 222-231. <u>Abstrakty konferencyjne:</u> Qunibi, W., et al. ZS-9 maintains normokalemia in hyperkalemic patients despite continuing RAAS inhibitors: a subgroup analysis from a phase 3 multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Journal of the American College of Cardiology. 2015, 65(10): A792. Singh, B., et al. Achievement of normokalemia with ZS-9 across subgroups in a phase 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with hyperkalemia. Hypertension. 2014, 64. Singh, B., et al. Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of once-daily ZS-9 for treatment of hyperkalemia: Maintenance of serum K+ in subgroup analysis of patients on RAAS therapy. Hypertension. 2014; 64. Singh, B., et al. ZS-9 once-daily maintained serum K^+ in hyperkalemic subjects on RAAS therapy: Subgroup analysis from a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Journal of the American Society of Hypertension. 2014, 8: e4-e5.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Yang, A., et al. Placebo effect in clinical studies in Hyperkalemia: a double-blind, Randomized, Placebo-Controlled phase 3 study of Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9). American journal of kidney diseases. 2015, 65(4): A91.
Dodatkowe dowody naukowe - SZC		
1	ZS-002	Ash, S. R., et al. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. Kidney international. 2015, 88(2): 404-411.
2	ZS-005 Roger 2021	Publikacje pełnotekstowe: Spinowitz, B. S., et al. Sodium zirconium cyclosilicate among individuals with hyperkalemia: A 12-month phase 3 study. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2019, 14(6): 798-809. 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. Nephrology dialysis transplantation. 2021, 36(1): 137-150. Abstrakty konferencyjne: Fishbane, S., et al. Maintained efficacy and safety of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. Journal of the American Society of Nephrology. 2017, 28: 390. Fishbane, S., et al. odium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia in patients with diabetes mellitus: Retrospective analysis of a 12 month open label, phase 3 study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2018; 33: i489-i490. Packham, D., et al. Sodium zirconium cyclosilicate corrects hyperkalaemia within 72 hours among outpatients with severe hyperkalaemia (baseline serum potassium ≥6 mmol/l) regardless of renal function level or RAASI use: Post hoc subgroup analysis of a phase 3 trial. Nephrology dialysis transplantation. 2020, 35(SUPPL 3): iii491 . Packham, D. K., et al. Efficacy and safety of short-term treatment with Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for hyperkalemia: Open-label, phase 3 trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2017, 28: B8 . Packham, D. K., et al. Acute efficacy of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia in outpatients with potassium ≥6.0 mEq/l: Post-hoc subgroup analysis of a phase 3 trial. Journal of the American Society of Nephrology. 2017, 28: 390 . Pergola, P. E., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate Treatment for Hyperkalemia on Blood Pressure in a Long-Term Open-Label Phase 3 Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2016, 27: 202A. Roger, S., et al. Safety and efficacy of Sodium zirconium cyclosilicate for long-term treatment of hyperkalaemia in patients with chronic kidney disease: Results from an open-label, phase 3 study. Nephrology dialysis transplantation. 2018, 33: i72. Spinowitz, B. S., et al. Initial response rates for Sodium zirconium cyclosilicate treatment of hyperkalemia. American journal of kidney diseases. 2018, 71(4): 585-586. Spinowitz, B. S., et al. Long-Term Sodium zirconium cyclosilicate Treatment in Patients with Hyperkalemia: Interim Analysis of an Open-Label Phase 3 Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2016, 27: 201A-202A. Tumlin, J. A., et al. Long-Term (52-Week) Efficacy and Safety of ZS-9 in the Treatment of Hyperkalemia: interim Results From a Phase 3 Open-Label, Multi-Center, Multi-Dose Maintenance Study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2015, 26: B6.
3	PRIORITIZE-HF	Tardif, J. C., et al. Potassium reduction with Sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. ESC heart failure. 2023 10(2): 1066-1076.
4	REALIZE-K	Publikacje pełnotekstowe:

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Kosiborod, M. N., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for Management of Hyperkalemia During Spironolactone Optimization in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2025; 85(10): 971-984. Kosiborod, M. N., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in HFrEF and Hyperkalemia: REALIZE-K Design and Baseline Characteristics. JACC. Heart failure. 2024; 12(10): 1707-1716. Monzo, L., et al. Sodium zirconium cyclosilicate for MRAs optimization in HFrEF: lessons learned from the REALIZE-K trial. Heart Fail Rev. 2025; 30(3): 565-574. Petrie, M. C., et al. Sodium zirconium cyclosilicate, hyperkalaemia, and spironolactone optimization in heart failure with reduced ejection fraction: The REALIZE-K open-label run-in phase. European Journal of Heart Failure. 2025; 27(8): 1491-1495. Abstrakt konferencyjny: Kosiborod, M., et al. Design of phase iv, double-blind, placebo controlled, randomized-withdrawal trial evaluating sodium zirconium cyclosilicate for the management of hyperkalemia in patients with symptomatic heart failure with reduced ejection fraction (realize-k trial). Circulation. 2021 ; 144(SUPPL 1).
Opracowania wtórne		
1	Abuelazm 2024	Publikacja pełnotekstowa: Abuelazm, M., et al. The efficacy and safety of new potassium binders on renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor optimization in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. ESC heart failure, 2024, 11(1): 28-43. Abstrakt konferencyjny: Abuelazm, M. T., et al. The Efficacy and Safety of New Potassium Binders on RASSi Optimization in Hyperkalemic Patients With Heart Failure: A Systematic-Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Circulation. 2023; 148. Supplement 1
2	Dong 2022	Dong, L., et al. Efficacy and safety of potassium binders in the treatment of patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. European Journal of Pharmacology. 2022, 931. Article Number 175174.
3	Carvalho 2023	Carvalho, P. E. P., et al. Safety and efficacy of new potassium binders on hyperkalemia management in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Research in Cardiology. 2023, 112(7): 991-1002.
4	Huang 2025	Huang, N., et al. Novel Potassium Binders in Reduction of Hyperkalemia and Optimization of RAAS Inhibitors Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease or Heart Failure: A Systematic review and Meta-analysis. Drugs. 2025; 85(8): 1013-1031.
Efektywność praktyczna		
1	Desai 2024	Desai, N. R., et al. The Association of Heart Failure and Edema Events between Patients Initiating Sodium zirconium cyclosilicate or Patiromer. Kidney360. 2024; 5(12): 1835-1843.
2	GALVANIZE	Publikacja pełnotekstowa: Agiro, A., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dosing After Initiation of Outpatient Sodium zirconium cyclosilicate Therapy: The GALVANIZE RAASi Real-world Evidence Study. Adv Ther. 2025; 42(8): 3960-3977. Abstrakty konferencyjne: Agiro, A., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (RAASi) optimisation after initiating outpatient SZC therapy: the GALVANIZE RAASi real-world study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024; 39: i1161.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	GALVANIZE Outcomes	Publikacja pełnotekstowa: Agiro, A., et al. Sodium zirconium cyclosilicate Duration and Hyperkalemia-Related Healthcare Encounters in Patients with Heart Failure and Cardio/Renal Dysfunction: The GALVANIZE Outcome Study. Drugs Real World Outcomes. 2025. Online ahead of print. Abstrakty konferencyjne: Agiro, A., et al. Lower Rates Of Hyperkalemia-related Hospitalization With Long-term Outpatient Sodium zirconium cyclosilicate Therapy In Patients With Kidney Disease Or Heart Failure. 2025 31: 190. Agiro, A., et al. Reduced hospitalisation or emergency department visits with long- versus short-term SZC in patients with history of hyperkalaemia: GALVANIZE Outcomes. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024; 39: i80-i81. Colman, E., et al. Hyperkalemia-Related Hospitalization Associated with Short-Term vs. Long-Term Outpatient SZC Therapy Among RAASi Users: The GALVANIZE Outcome study. Circulation. 2024; 150. Malhotra, A., et al. Hyperkalemia-Related Health Care Resource Use (HRU) Associated with Short-Term vs. Long-Term Sodium zirconium cyclosilicate (SZC) Therapy in Patients with ESKD: The GALVANIZE Outcomes Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2024; 35: 203. Rhee, C., et al. Hyperkalemia related hospitalization associated with short-term vs long-term outpatient SZC therapy: the GALVANIZE Outcomes study. American Journal of Kidney Diseases. 2024; 83(4): S104.
4	Holleck 2025	Holleck, J. L., et al. Risk of Serious Adverse Gastrointestinal Events with Potassium Binders in Hospitalized Patients: A National Study. J Gen Intern Med 40(3): 518-524.
5	OPTIME I	Publikacja pełnotekstowa: 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. Abstrakty konferencyjne: Agiro, A., et al. RAASi optimization among patients initiating SZC, optimize i RWE study. American journal of kidney disease. 2023, 81(4): S82. Agiro, A., et al. Real-world RAAS inhibitor use and its predictors among patients initiating Sodium zirconium cyclosilicate. Journal of the American Society of Nephrology. 2021, 32: 373. Agiro, A., et al. Real-world use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with heart failure and hypertension initiating Sodium zirconium cyclosilicate : The optimize study. Circulation. 2021, 144(SUPPL 1).
6	Peacock 2025	Peacock, W. F., et al. Outcomes and Resource Utilization in Hyperkalemic Emergency Department Patients Treated With Patiromer or Sodium zirconium cyclosilicate. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2025; 6(4): 100158.
7	Pollack 2025	Pollack, C. V., Jr., et al. Duration of sodium zirconium cyclosilicate treatment and continuation of RAASi therapy after a hyperkalaemia episode. ESC Heart Fail. 2025; 12(3): 1776-1785.
8	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).
9	RECOGNIZE I	Pollack, C. V., et al. Impact on hospitalizations of long-term versus short-term therapy with Sodium zirconium cyclosilicate during routine outpatient care of patients with hyperkalemia: the recognize I study. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2023, 23(2): 241-250.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10	Shimada 2025	Shimada, H., et al. Comparative effectiveness of sodium zirconium cyclosilicate versus calcium polystyrene sulfonate for patients with heart failure. Heart Vessels. 2025. Article in Press
11	Zhuo 2022	Publikacja pełnotekstowa: Zhuo, M., et al. Risk of Hospitalization for Heart Failure in Patients With Hyperkalemia Treated With Sodium zirconium cyclosilicate Versus Patiromer. Journal of cardiac failure. 2022, 28(9): 1414-1423. Abstrakt konferencyjny: Zhuo, M., et al. Risk of heart failure in patients who initiated Sodium zirconium cyclosilicate vs. Patiromer. Journal of the American Society of Nephrology. 2021, 32: 373.

14.7 Spis badań wykluczonych

Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - SZC		
1	Ash, S. R., et al. Sodium zirconium cyclosilicate in CKD, Hyperkalemia, and Metabolic Acidosis: NEUTRALIZE Randomized Study. Kidney360. 2024; 5(6): 812-820.	Niewłaściwa populacja (szczególna grupa pacjentów, tj. chorzy z chorobą nerek, hiperkaliemią i kwasicą metaboliczną).
2	Ash, S. R., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on Serum Potassium and Bicarbonate in Patients with Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated with Chronic Kidney Disease: rationale and Design of the NEUTRALIZE Study. Nephron. 2022, 146(6): 599-609.	
3	Ash, S. R., et al. Impact of Sodium zirconium cyclosilicate on Serum Potassium and Bicarbonate in Patients with Hyperkalemia and Metabolic Acidosis Associated with CKD: NEUTRALIZE Study. Journal of the American Society of Nephrology. 2023; 34: 193-194.	
4	Brahmbhatt, Y., et al. 44 Effect of sodium zirconium cyclosilicate on serum potassium and bicarbonate in patients with hyperkalemia and metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: NEUTRALIZE study. American journal of kidney diseases. 2021, 77(4): 580.	
5	Burton, J. O., et al. Rationale and design of CONTINUITY: a Phase 4 randomized controlled trial of continued post-discharge Sodium zirconium cyclosilicate treatment versus standard of care for hyperkalemia in chronic kidney disease. Clinical kidney journal. 2023, 16(7): 1160-1169.	Opis i metodyka badania, brak wyników
6	Cañas, A. E., et al. A randomized study to compare oral potassium binders in the treatment of acute hyperkalemia. BMC nephrology. 2023, 24(1): 89.	Opis i metodyka badania, brak wyników.
7	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.	Niewłaściwa populacja (pacjenci dializowani)
8	Fishbane, S., et al. The randomized DIALIZE-Outcomes trial evaluated sodium zirconium cyclosilicate in hemodialysis. Kidney International. 2025; 108(4): 686-694.	

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Hironaka, J., et al. Non-inferiority of sodium zirconium cyclosilicate versus potassium-restricted diet in achieving normokalaemia in patients with type 2 diabetes mellitus: protocol for a multicentre, open-label, randomised controlled, two-arm clinical trial (SILVERSTAR study). BMJ Open. 2025 15(3): e089564.	Badanie w toku (brak wyników). Niewłaściwa populacja (pacjenci z hiperkaliemią i cukrzycą typu 2).
10	Kida, K., et al. Efficacy and Safety of Sodium zirconium cyclosilicate in the Management of Hyperkalemia in Patients with Heart Failure with Reduced and Mildly Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease Treated with Spironolactone: Rationale for and Design of the REGISTA-K Trial. J Card Fail. 2025; 31(10): 1526-1533.	Opis i metodyka badania, brak wyników.
11	Murphy, D., et al. The LIFT trial: study protocol for a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of K^+-binder Lokelma for maximisation of RAAS inhibition in CKD patients with heart failure. BMC nephrology. 2021, 22(1): 254.	Badanie w toku. W pełnym tekście przedstawiono opis i metodykę badania. Wyniki w abstrakcie przedstawiono dla kilku chorych, którzy do tej pory ukończyli badanie (bez podziału na ramię badania).
12	Ali, M. A., et al. WCN24-2370 Effect of initiation and rapid maximisation of RAASi in patients with CKD and heart failure with reduced ejection fraction – observations from the LIFT study, an ongoing trial. Kidney international reports. 2024, 9(4): S294.	
13	Peacock, W. F., et al. Emergency Potassium Normalization Treatment Including Sodium zirconium cyclosilicate : a Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (ENERGIZE). Academic emergency medicine. 2020, 27(6): 475-486.	Niewłaściwa interwencja (3 dawki w ciągu 10 h), ocena do 24 h
14	Wheeler, D. C., et al. Randomised, blinded, cross-over evaluation of the palatability of and preference for different potassium binders in participants with chronic hyperkalaemia in the USA, Canada and Europe: the APPETIZE study. BMJ open. 2024, 14(2): e074954.	Niewłaściwy cel badania (brak oceny skuteczności leczenia).
15	Zannad, F., et al. Efficacy and safety of Sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalaemia: the randomized, placebo-controlled HARMONIZE-Global study. ESC heart failure. 2020, 7(1): 54-64.	Niewłaściwa populacja (populacja azjatycka 85%).
Opracowania wtórne - publikacje opublikowany przed rokiem 2022		
1	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma). Clinical Review Report. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0612-lokelma-clinical-review-report.pdf [dostęp: 04.11.2025 r.]	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
2	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. Frontiers in Medicine. 2021, 8.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
3	Meaney, C. J., et al. Systematic review and Meta-analysis of Patiromer and Sodium zirconium cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. Pharmacotherapy. 2017, 37(4): 401-411.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
4	Montagnani, A., et al. Optimization of RAASi therapy with new potassium binders for patients with heart failure and hyperkalemia: Rapid review and meta-analysis. Journal of Clinical Medicine. 2021, 10(23).	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Natale, P., et al. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020, 6(6): Cd013165.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
6	Palaka, E., et al. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. International Journal of Clinical Practice. 2018, 72(2).	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
7	Shrestha, D. B., et al. Patiromer and Sodium zirconium cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic review and Meta-analysis. Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental. 2021, 95.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
8	Varallo, F. R., et al. Efficacy and safety of the pharmacotherapy used in the management of hyperkalemia: A systematic review. Pharmacy Practice. 2019, 17(1).	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
9	Zhang, Y., et al. Effects and Safety of a Novel Oral Potassium-Lowering Drug-Sodium zirconium cyclosilicate for the Treatment of Hyperkalemia: a Systematic review and Meta-analysis. Cardiovascular Drugs and Therapy. 2021, 35(5): 1057-1066.	Przegląd opublikowany przed rokiem 2022.
Opracowania wtórne - pozostałe publikacje wykluczone z przeglądu		
1	Beccari, M. V., Meaney C. J. Clinical utility of patiromer, Sodium zirconium cyclosilicate , and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: An evidence-based review. Core Evidence. 2017, 12: 11-24.	Brak cech przeglądu systematycznego.
2	Gruver, J., et al. Therapeutic update on oral potassium exchange resin use in chronic kidney disease patients: a systematic review of randomized controlled clinical trials. Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques. 2023, 26: 11892.	Brak cech przeglądu systematycznego (jedna baza).
3	Paolillo, S., et al. Novel potassium binders to optimize RAASi therapy in heart failure: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2024; 119: 109-117.	Niewłaściwe bazy danych.
Efektywność praktyczna		
1	Bjune T., et al., Hyperkalemia and the Use of New Potassium Binders a Single Center Experience from Vestfold Norway (The PotBind Study). Int J Nephrol Renovasc Dis. 2023 Mar 16:16:73-82.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.
2	Chen, J., et al. Post-marketing safety associated with sodium zirconium cyclosilicate: a pharmacovigilance study based on the FDA reporting system. Expert Opin Drug. 2025; Saf: 1-8.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
3	Fang, Y., et al. Adverse drug events associated with sodium zirconium cyclosilicate: A real-world pharmacovigilance study based on the FAERS database. PLoS One. 2025; 20(9): e0330340.	Niewłaściwy cel badania (analiza zdarzeń niepożądanych).
4	Gnesi, M., et al. The role of sodium zirconium cyclosilicate drug utilization in managing hyperkalemia: impact on healthcare resource utilization and on maintenance of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor therapy in Italian clinical practice. J Med Econ. 2025; 28(1): 576-585.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
5	Gonzalez-Ortiz, A., et al. Evaluation of the introduction of novel potassium binders in routine care; the Stockholm creatinine measurements (SCREAM) project. Journal of Nephrology. 2024, 37(4): 961-972.	Brak wyników dla analizowanej interwencji.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Hasara, S., et al. Sodium polystyrene sulfonate versus Sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia in the emergency department. American Journal of Emergency Medicine. 2023, 65: 59-64.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
7	Hida, Y., et al. Constipation as a Drug-Related Adverse Effect in Patients with Hyperkalemia: Sodium zirconium cyclosilicate versus Conventional Potassium Binders. Journal of Clinical Medicine. 2023, 12(18).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
8	Huda, A. B., et al. Hyperkalaemia and potassium binders: retrospective observational analysis looking at the efficacy and cost effectiveness of calcium polystyrene sulfonate and Sodium zirconium cyclosilicate. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2022, 47(12): 2170-2175.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
9	Imamura, T., et al. Impact of Sodium zirconium cyclosilicate Therapy on Nutrition Status in Patients with Hyperkalemia. J Clin Med. 2022, 12(1).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
10	Imamura, T., et al. Risk Factors for Rapid Recurrence of Hyperkalemia following Cessation of Sodium zirconium cyclosilicate. Journal of Clinical Medicine. 2022, 11(23).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
11	Imamura, T., et al. Impact of Sodium zirconium cyclosilicate Therapy Cessation in Patients with Systolic Heart Failure. Journal of Clinical Medicine. 2022, 11(18).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
12	Jia, X., et al. Real-world study of adverse events associated with sodium zirconium cyclosilicate based on FDA adverse event reporting system and VigiAccess database. PLoS One. 2025 ; 20(10): e0333692.	Niewłaściwy cel badania (analiza zdarzeń niepożądanych).
13	Kimura, W., et al. Sodium zirconium cyclosilicate reconciles management of hyperkalemia and continuity of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: a retrospective observational study. J Nephrol. 2024, 37(1): 171-179.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
14	Lewis, H., et al. Serum potassium response to single-dose Sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of asymptomatic hyperkalemia in hospitalized patients. Pharmacotherapy. 2024, 44(1): 13-21.	Niewłaściwa interwencja (jedna dawka SZC).
15	Lin, Y. and Q. Hong The anti-hyperkalemic, sodium zirconium cyclosilicate: Adverse events and analysis of the FAERS database. Int J Clin Pharmacol Ther. 2025; 63(6): 248-256.	Brak dostępu do pełnego tekstu
16	Nakayama, T., et al. Compared effectiveness of Sodium zirconium cyclosilicate and calcium polystyrene sulfonate on hyperkalemia in patients with chronic kidney disease. Frontiers in Medicine. 2023, 10.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
17	Onogi, C., et al. Mortality and hyperkalaemia-associated hospitalisation in patients with chronic kidney disease: comparison of Sodium zirconium cyclosilicate and sodium/calcium polystyrene sulfonate. Clinical kidney journal. 2024,17(2).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
18	Oshima, A., et al. Management of hyperkalemia in chronic heart failure using Sodium zirconium cyclosilicate. Clinical Cardiology. 2021, 44(9): 1272-1275.	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
19	Sullivan, E., et al. Comparison of effectiveness and safety of sodium polystyrene sulfonate and Sodium zirconium cyclosilicate for treatment of hyperkalemia in hospitalized patients. American Journal of Health-System Pharmacy. 2023, 80(18): 1238-1246.	Krótki okres obserwacji (24 godziny).

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
20	Yao, L., et al. Effects of different potassium-lowering regimens on acute hyperkalemia in hemodialysis patients: a real-world, retrospective study. Journal of Translational Medicine. 2022, 20(1).	Niewłaściwa populacja (liczebność populacji <500).
21	Yu, Y., et al. Safety assessment of sodium zirconium cyclosilicate: A FAERS-based disproportionality analysis. PLoS One. 2025; 20(3): e0320585.	Niewłaściwy cel badania (analiza zdarzeń niepożądanych).

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

14.8 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

BADANIA PIERWOTNE

Tab. 68. Krytyczna ocena badania HARMONIZE.

HARMONIZE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy*)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby składające się z 2 etapów	44 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+>5,1 mmol/l) i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (faza wstępna: 48 godzin; faza randomizowana: 28 dni)	Faza wstępna - SZC 3x10g/d przez 48 h: 251 Faza randomizowana: • SZC 5g/d: 45; • SZC 10g/d: 51; • SZC 15 g/d: 56; • PLA: 85.	<u>Faza wstępna:</u> • zmiana stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowych we wszystkich mierzonych odstępach czasu po rozpoczęciu leczenia, • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię po 24 i 48 godzinach; • czas do normalizacji stężenia potasu; • wykładnicza szybkość zmian stężenia potasu w surowicy; • bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, ciężkie zdarzenia niepożądane); <u>Faza randomizowana:</u> • średni poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej; • odsetek pacjentów z normokaliemią 29. dnia badania; • zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości początkowych fazy wstępnej i fazy randomizowanej; • odsetek pacjentów z normokaliemią w określonych odstępach czasu; • liczba dni z normokaliemią w dniach 8-29 fazy randomizowanej; • czas do pierwszego nawrotu hiperkaliemii (K^+ ≥5,1 mmol); • czas do powrotu do wyjściowego poziomu potasu w surowicy (fazy otwartej); • średnia zmiana stężenia aldosteronu w surowicy oraz reniny w osoczu pomiędzy wartością wyjściową fazy otwartej, a poziomem w 29. dniu (tylko w USA); • odsetek pacjentów ze średnim poziomem potasu poniżej 5,1 mmol/l w dniach 8-29 fazy randomizowanej;	AOTMiT: IIA Jadad: 5

HARMONIZE					
				• bezpieczeństwo (zdarzenia nieporządne, ciężkie zdarzenia niepożądane);	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• pacjenci w wieku ≥18 lat; • udokumentowana hiperkaliemia (K^+ od 5,1 do <6,5 mmol/l w dwóch pomiarach w odstępie 60 minut) • możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żył; • pisemna świadoma zgoda pacjent; • kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie formy medycznie dopuszczalnej antykoncepcji (co najmniej jedną metodę barierową) i mieć negatywny wynik testu ciążowego w 1. dniu badania; kobiety po sterylizacji chirurgicznej lub w okresie pomenopauzalnym od co najmniej 2 lat, nie są uważane za zdolne do posiadania potomstwa			• pseudohiperkaliemia; • pacjenci dializowani; • pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące; • pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanialnymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; • osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; • pacjenci z cukrzycową kwasicą ketonową; • obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych; • znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; • randomizacja do poprzednich badań ZS-002 lub ZS-003; • leczenie w ciągu ostatnich 30 dni, lekiem lub urządzeniem, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania; • pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia		
Komentarz:					
-					

Tab. 69. Krytyczna ocena badania ZS-003.

ZS-003					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	65 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Australii i Południowej Afryce	dorośli pacjenci z hiperkaliemią (K^+ 5,0-6,5 mmol/l) i chorobami współistniejącymi, w tym z przewlekłą chorobą nerek (faza wstępna: 48 godzin; faza podtrzymująca: 12 dni)	Faza wstępna*: • SZC 1,25 g: 154; • SZC2,5 g: 141; • SZC 5 g: 158; • SZC 10 g: 143 • PLA: 158. Faza podtrzymująca**: • SZC 1,25g/d: 46+49;	<u>Faza wstępna:</u> • wykładnicza szybkość zmian średniego poziomu potasu w surowicy w ciągu pierwszych 48 godzin leczenia; • normalizacja poziomu potasu w surowicy; • bezpieczeństwo <u>Faza randomizowana:</u>	AOTMiT: IIA Jadad: 4

ZS-003					
składające się z 2 etapów			• SZC 2,5 g/d: 50+54; • SZC 5 g/d: 65; • SZC 10 g/d: 63; • PLA: 41+46+68+61.	• średnia zmiana poziomu potasu w ciągu 12 dni fazy randomizowanej • utrzymanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy; • bezpieczeństwo	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
• pacjenci w wieku ≥18 lat; • K^+ od 5,1 do <6,5 mmol/l; • możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żylnego; • pisemna świadoma zgoda pacjenta; • kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń			• pseudohiperkaliemia; • pacjenci dializowani; • pacjenci z przewidywaną długość życia krótszą niż 3 miesiące; • pacjenci leczeni laktulozą, rifaksyminą lub innymi niewchłanialnymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu ostatnich 7 dni; • pacjenci leczeni żywicami (takimi jak octan sewelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu ostatnich 7 dni; • osoby zakażone wirusem HIV; • osoby niesprawne fizycznie lub psychicznie oraz które w opinii badacza nie są w stanie wykonywać zadań objętych protokołem; • kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; • pacjenci z kwasicą/kwasicą ketonową; • Obecność jakiegokolwiek warunku, który w opinii badacza naraża osobę na nadmierne ryzyko lub potencjalnie zagraża jakości generowanych danych; • znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; • wcześniejsze leczenie SZC; • stosowanie w ciągu ostatnich 30 dni leku lub wyrobu medycznego, które nie uzyskało zgody organów regulacyjnych w momencie włączenia do badania; • pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia; • cukrzyca insulinozależna		
Komentarz:					
*w fazie wstępnej SZC podawany w odpowiednich dawkach 3 razy na dobę; **w fazie wstępnej pacjentów przydzielono do jednej z grup: SZC 1,25g; SZC2,5 g; SZC 5 g; SZC 10 g i PLA, a następnie pacjenci otrzymujący SZC, którzy uzyskali normokaliemię (K^+ 3,5-4,9 mmol/l) zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup: SZC (w dawce uprzednio stosowanej) lub PLA, a pacjenci w grupie PLA do jednej z dwóch następujących grup: SZC 1,25 g lub SZC 2,5 g					

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Abuelazm 2024.

Abuelazm 2024				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z HF z rozpoznaną hiperkaliemią lub hiperkaliemią w przeszłości	leki wiążące potas, w tym SZC; komparator: placebo	• optymalizacja MRA zdefiniowana jako pacjenci z MRA przy dawce docelowej zgodnej z wytycznymi, • MRA <50% dawki docelowej, • epizody hiperkaliemii, • optymalizacja ACEi/ARB/ANRi, • zmianę stężenia potasu w surowicy, • bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia				Włączone badania
MEDLINE (PubMed), Embase, Scopus, Web of Science i Cochrane z datą odcięcia do 26 kwietnia 2024 r.				6 badań, w tym HARMONIZE (Anker 2015), PRIORITIZE-HF

Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Carvahlo 2023.

Carvahlo 2023				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z HF z ryzykiem hiperkaliemii (np. z hiperkaliemią w wywiadzie, współistniejącą PChN, wcześniejszym odstawieniem/ zmniejszeniem dawki RAA lub obecnym stosowaniem RAASi)	leki wiążące potas, w tym SZC; komparator: placebo	• optymalizacja leczenia RAASi, • częstość występowania hiperkaliemii (zdefiniowanej jako K+> 5,5 mmol/l), • częstość występowania hipokaliemii (zdefiniowanej jako K+ < 3,5 mmol/l); • śmiertelność bez względu na przyczynę; • bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, Cochrane i Embase z datą odcięcia do 23 grudnia 2022 r.			6 badań, w tym HARMONIZE (Anker 2015), PRIORITIZE-HF	

Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Dong 2022.

Dong 2022				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	badania RCT	pacjenci z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek	leki wiążące potas, w tym SZC; polistyrenosulfonian sou (SPS) i wapnia (CPS)	• zmiana poziomu potasu w surowicy, • bezpieczeństwo (zaparcia, nudności, wymioty, biegunka, zdarzenia sercowo-naczyniowe i śmiertelność)

Dong 2022	
Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Włączone badania
MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL z datą odcięcia do 14 sierpnia 2021	13 badań, w tym badania ZS-002, ZS-003, HARMONIZE

Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Huang 2025.

Huang 2025					
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje	Oceniane punkty końcowe	
przegląd systematyczny z metaanalizą	część 1: wszystkie badania; część 2: badania RCT	pacjenci z PChN i HF	leki wiążące potas, w tym SZC	• optymalizacja terapii RAASi z zastosowaniem leków wiążących potas; • częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących RAASi; • dostosowanie dawki RAASi po hiperkaliemii; • obniżenie poziomu potasu w surowicy; • częstość występowania hipokaliemii, • bezpieczeństwo	
Przeszukane bazy danych, data odcięcia					Włączone badania
PubMed, Medline, Embase i the Cochrane Library z datą odcięcia od 1 stycznia 2011 r. do 31 grudnia 2023 r.					83 badania w części 1 i 8 badań w części 2

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 74. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczaniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie braku refundowanych technologii opcjonalnych,	2.2, 3.1.1, 4.2,	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.6	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2.1	tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1, 4.2.2	tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,		tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?		tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Podsumowanie częstości występowania i rozpowszechnienia hiperkaliemii u dorosłych w zależności od regionu geograficznego i chorób współistniejących (Humphrey 2022). 16

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (diagram PRISMA 2020). 39

Ryc. 3. Schemat badania ZS-003. 40

Ryc. 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w surowicy w fazie randomizowanej (A) i stężenie potasu w surowicy kolejnych dniach fazy randomizowanej (B). 63

Ryc. 5. Odsetki pacjentów ze zoptymalizowaną lub zmaksymalizowaną dawką RAASi w okresie obserwacji w całej próbie oraz w podgrupach PChN, HF i MRA (badanie GALVANIZE). 83

Ryc. 6. Porównanie wskaźników wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (HRU) w okresie obserwacji i czasu stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) u dobranych pacjentów z niewydolnością serca (HF). 83

Ryc. 7. Porównanie wskaźników wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej (HRU) w okresie obserwacji i czasu stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) u dobranych pacjentów z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego/nerkowego. 84

Ryc. 8. Prawdopodobieństwo kontynuacji terapii RAASi po 180 dniach w zależności od czasu trwania leczenia SZC w (A) Stanach Zjednoczonych i (B) Japonii (badanie Pollack 2025 - ZORA). 85

Ryc. 9. Zmetaanalizowane odsetki pacjentów, którzy przerwali, zmniejszyli, ustabilizowali i zwiększyli RAASi po dacie indeksowania w porównaniu przed indeksowaniem (badanie Rastogi 2024 – ZORA). 85

Ryc. 10. Średnie stężenie potasu w surowicy w czasie (populacja ITT) w badaniu PRIORITIZE-HF. 96

Ryc. 11. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy: wystąpienie normokaliemii (K^+ 3,5–5,0 mmol/l) przy dawce spironolaktonu 25 mg/dobę bez konieczności stosowania terapii ratunkowej hiperkaliemii od poprzedniej wizyty w badaniu (miesiące 1–6 po randomizacji). 103

Ryc. 12. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie potasu w surowicy >5,0 mmol/l). 106

Ryc. 13. Czas do pierwszego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii. 106

Ryc. 14. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pogorszenia niewydolności serca (ekstrapolacyjny punkt końcowy). 107

Ryc. 15. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-002: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w ciągu 6 dni w grupie SZC 10 g. 111

Ryc. 16. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-002: SZC vs PLA. Średnie stężenie potasu w ciągu 6 dni w grupie SZC 10 g u pacjentów stosujących RAASi. 111

Ryc. 17. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-005. Odsetek pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 uzyskujących normokaliemię podczas leczenia w fazie wstępnej w badaniu ZS-005. 115

Ryc. 18. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu ZS-005. Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia w badaniu ZS-005. 116

Ryc. 19. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu HARMONIZE (faza wstępna). Poziom potasu w surowicy w fazie otwartej (48 godzin). 123

Ryc. 20. Schemat badania HARMONIZE-OLE. 124

Ryc. 21. Redukcja poziomu potasu w surowicy po 48 godzinach leczenia SZC w badaniu HARMONIZE w zależności od chorób współistniejących lub wyjściowego poziomu potasu w surowicy. 138

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). 15

Tab. 2. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 04.11.2025 r. 23

Tab. 3. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 04.11.2025 r. 24

Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 04.11.2025 r. 24

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD); dane na dzień 04.11.2025 r. 24

Tab. 6. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania. 28

Tab. 7. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki. 29

Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. 33

Tab. 9. Zestawienie odnalezionych badań/publikacji dla analizowanej interwencji oraz komparatorów wybranych w niniejszej analizie. 36

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.1. 42

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego włączonego do opracowania, cz.2. 43

Tab. 12. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. 44

Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. 45

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. 46

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy. 49

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd. 49

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy, cd 2. ... 50

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. 52

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia (fazy podtrzymujące badań). 54

Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli fazy wstępnej badania. 55

Tab. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie. 56

Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 03.11.2025 r. 57

Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 03.11.2025 r. 58

Tab. 24. Charakterystyka badania CONTINUITY. 60

Tab. 25. Charakterystyka badania CONTINUITY. 60

Tab. 26. Wyniki skuteczności SZC vs PLA – badanie CONTINUITY. 61

Tab. 27. Wyniki skuteczności SZC vs PLA – badanie CONTINUITY.....61

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnia poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia. 64

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniach HARMONIZE i ZS-003: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do wartości wyjściowych fazy podtrzymującej.65

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu wartości wyjściowych fazy wstępnej. 65

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (populacja ogólna): SZC vs PLA. Normokaliemia..... 68

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi): SZC vs PLA. Subpopulacja pacjentów z przewlekłą chorobą stosujących RAASi. Normokaliemia. 68

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca): SZC vs PLA. Normokaliemia..... 68

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu HARMONIZE: SZC vs PLA. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii (>5,5 mmol/l). 69

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniach HARMONIZE i ZS-003 (populacje ogólne): SZC vs PLA. 72

Tab. 36. Charakterystyka badań efektywności praktycznej, włączonych do przeglądu. ... 76

Tab. 37. Najważniejsze wyniki i wnioski z badań efektywności praktycznej włączonych do przeglądu. 77

Tab. 38. Wnioski autorów publikacji włączonych do przeglądu badań efektywności praktycznej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu. 81

Tab. 39. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS)... 87

Tab. 40. Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych.....91

Tab. 41. Charakterystyka pacjentów w badaniu PRIORITIZE-HF..... 94

Tab. 42. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy kategorii leczenia inhibitorami RAAS po 3 miesiącach. . 95

Tab. 43. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy..... 96

Tab. 44. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA. Zmiana wyników w kwestionariuszu *Kansas City Cardiomyopathy* od wartości początkowej do 3 miesięcy..... 97

Tab. 45. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLA..... 99

Tab. 46. Charakterystyka populacji w badaniu REALIZE-K (faza randomizowana)..... 102

Tab. 47. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy i drugorzędowe punkty końcowe..... 105

Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. Analiza post-hoc: pacjenci ze zdarzeniami związanymi z HF według wyjściowego poziomu NT-proBNP..... 108

Tab. 49. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLA. 109

Tab. 50. Charakterystyka populacji w badaniu ZS-002.....110

Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa badaniu ZS-002: SZC vs PLA. 112

Tab. 52. Charakterystyka pacjentów* w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.....113

Tab. 53. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu ZS-005. Subpopulacja chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 i eGFR ≥30 ml/min/1,73 m^2.....117

Tab. 54. Charakterystyka pacjentów w badaniu ZS-003 (faza wstępna). 118

Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy. 119

Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu ZS-003 (faza wstępna): SZC vs PLA. 121

Tab. 57. Charakterystyka populacji w badaniu HARMONIZE (faza wstępna). 122

Tab. 58. Charakterystyka pacjentów w badaniu HARMONIZE-OLE. 125

Tab. 59. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu HARMONIZE-OLE..... 126

Tab. 60. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu. 128

Tab. 61. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących sodu cyrkonu cyklokrzemianu. 129

Tab. 62. Wyniki dotyczące skuteczności SZC vs PLA..... 136

Tab. 63. Zestawienie punktów końcowych w badaniach PRIORITIZE-HF. 144

Tab. 64. Arkusz oceny badania wg Jadad. 145

Tab. 65. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2..... 147

Tab. 66. Spis badań włączonych do przeglądu..... 154

Tab. 67. Spis badań wykluczonych z przeglądu..... 159

Tab. 68. Krytyczna ocena badania HARMONIZE..... 164

Tab. 69. Krytyczna ocena badania ZS-003. 165

Tab. 70. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Abuelazm 2024. 167

Tab. 71. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Carvahlo 2023. 167

Tab. 72. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Dong 2022. 167

Tab. 73. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Huang 2025..... 168

Tab. 74. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ 2023). 169

Bibliografia

Analiza problemu decyzyjnego [redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.

AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

Bikbov 2020 Bikbov, B et al. Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990–2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709–733.,doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.

Collins 2017 Collins AJ, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol 2017;46:213–221.

Clase 2020 Clase CM, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020 Jan;97(1):42-61.

EMA 2018 European Medicines Agency (EMA). EPAR-Summary for the public. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/lokelma-epar-summary-public_en.pdf [dostęp: 07.11.2025 r.]

EMA EPAR 2025 European Medicines Agency (EMA). Lokelma. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lokelma-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 07.11.2025 r.]

Epstein 2015 Epstein M, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. The American journal of managed care. 2015;21(11 Suppl):S212-20.

Evans 2019 Evans M, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. British Medical Council Nephrolology 2019;20:31.

FDA 2018 U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 207078Orig1s000. Summary Review https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207078Orig1s000SumR.pdf [dostęp: 07.11.2025.]

FDA 2021 Food and Drug Administration (FDA). April - June 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event [dostęp: 07.11.2025 r.]

FDA 2024 Food and Drug Administration (FDA). Lokelma Label. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/207078s010lbl.pdf [dostęp: 07.11.2025 r.]

Franek 2023 Franek E., Drabczyk R., Kokot F., Hiperkaliemia. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Data weryfikacji: 10 sierpnia 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.4.2. [dostęp: 07.11.2025 r.]

Fraser 2019 Fraser, S., Roderick, P., 2019. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. Nature Reviews Nephrology 15.

Fudim 2018 Fudim M, et al. Hyperkalemia in Heart Failure: Probably Not O"K". Journal of the American Heart Association. 2018;7(11)pii:e009429.

Furuland 2018 Furuland H, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. BMC Nephrology. 2018;19(1):211.

GBD 2020 GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.

Gellert 2018 Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. Nefron. Warszawa, grudzień 2018.

Gellert 2021 Gellert R, et al. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. Neprol Dial Pol. 2021;25:33-40.

HF Raport 2016 Niewydolność serca w Polsce -raport 2016. Materiały informacyjne Sekcji Niewydolności Serca PTK.

Hill 2016 Hill NR, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.

Humphrey 2022 Humphrey T, et al. How common is hyperkalaemia? A systematic review and metaanalysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. Clin Kidney J. 2022;15(4):727–37.

Kovesdy 2014 Kovesdy CP. Management of hyperkalaemia in chronic kidney disease. Nature reviews Nephrology. 2014;10(11):653-62.

Kovesdy 2018 Kovesdy CP, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. European heart journal. 2018;39(17):1535-42.

Larivée 2023 Larivée NL, et al. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. Cardiol Ther. 2023 Mar;12(1):35-63.

Lokelma ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.11.2025 r.]

Łyszczarz 2017 Łyszczarz B. i in. Ocena kosztów niewydolności serca w Polsce z perspektywy gospodarki państwa. Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, lipiec 2017.

MPZ 2024 Mapy Potrzeb Zdrowotnych 2022. Epidemiologia - wersja polska (GUS i NFZ). https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gus-i-nfz/ [dostęp 04.11.2025 r.]

MZ HF Analiza problemów zdrowotnych - Niewydolność Serca. Departament Analiz i Strategii MZ. https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/niewydolnosc-serca/ [dostęp: 04.11.2025 r.]

NFZ PChN Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek [dostęp: 13.05.2024 r.].

NKF National Kidney Foundation. Facts About High Potassium in Patients with Kidney Disease. https://www.kidney.org/atoz/content/hyperkalemia/facts [dostęp: 03.11.2025 r.]

Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 01.10.2025 r.]

Pecoits-Filho 2019 Pecoits-Filho R, et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019. 21(7): p. 991-1001.

Palaka 2020 Palaka E, et al. A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. International journal of clinical practice. 2020;74:e13421.

Palmer 2021 Palmer BF, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc. 2021 Mar;96(3):744-762.

PRISMA PRISMA 2020. PRISMA flow diagram. https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram [dostęp: 10.07.2024 r.]

Rosano 2018 Rosano GMC, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies. 2018 1;4(3):180-188

Rozporządzenie MZ 2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 03.11.2025 r.]

Rutkowski 2013 Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek — dziesięć lat w teorii i praktyce, w:Forum Nefrologiczne, s. 63–70.

Szczeklik 2019 Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.

Szczeklik 2023 Interna Szczeklika 2023. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2023.

Tafesse 2019 Tafesse E, et al. TH-PO235. Assessing the Impact of Hyperkalemia on the Quality of Life of Dialysis Patients Compared with Non-Dialysis Patients: Results from a Real-World Study in the United States and European Union 5. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.

Tafesse E, et al. TH-PO231. Patient-Reported Quality of Life in Dialysis Compared with Non-Dialysis CKD Patients with Hyperkalemia in the United States and European Union 5: Results from the KDQOL. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.