



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

we wskazaniu:

Leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów
w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 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

Analiza weryfikacyjna

OTLI.4130.1.2026

Data ukończenia: 22 kwietnia 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902, Dz. U. z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902; Dz. U. z 2025 r., poz. 1844) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902, Dz. U. z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902, Dz. U. z 2025 r., poz. 1844) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

¹⁾ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślonych danych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

ACC	American College of Cardiology
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting-enzyme inhibitors)
ADE	zdarzenie niepożądane (adverse drug event)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (angiotensin receptor blocker)
ARNi	inhibitory receptora angiotensyny i inhibitora neprylizyny (angiotensin receptor-nepilysin Inhibitor)
ATC	Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczny system klasyfikacji leków
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CD	cena detaliczna
CDA-AMC	Canadian Drug Agency
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
CHFS	Canadian Heart Failure Society
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CKD	przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSN	Canadian Society of Nephrology
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (end-stage renal disease)
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System Database
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HD	hemodializa
HF	niewydolność serca (heart failure)
HFSA	Heart Failure Society of America
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	częstość zdarzeń na 1 osobomiesiąc (incidence rate)
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KIDGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KK	konsultant krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MACE	poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (major adverse cardiovascular event)
MD	różnica średnich (mean difference)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (mineralocorticoid receptor antagonists)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKF	National Kidney Foundation
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NO	nie obliczono
NS	niewydolność serca
NYHA	klasyfikacja niewydolności serca (New York Heart Association)
OB	okres obserwacji
OLE	faza przedłużona badania (open-label extension)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAT	patiromer
PChN	przewlekła choroba nerek
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAASI	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin aldosterone system inhibitors)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRT	terapia nerkozastępcza (renal replacement therapy)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)

SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SoC	postępowanie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemianu
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UKKA	UK Kidney Association
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
WR	wysokość refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	16
3.1. Technologia wnioskowana	16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.1.2. Ocena badań	26
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.1. Hiperkaliemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek	28
4.2.1.2. Hiperkaliemia w przebiegu niewydolności serca	30
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	32
4.3. Dodatkowe informacje	33
5. Ocena analizy ekonomicznej	36
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	36
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	37
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	39
5.2.2. Wyniki analizy progowej	40
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości	40
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	41
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	42
6. Ocena analizy wpływu na budżet	44
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	45
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	45

6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	46
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	47
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	48
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	49
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	50
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	52
10.	Źródła	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.01.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2671.2025.2.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 30 saszetek 5 g, GTIN: 05000456088428;
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie hiperkalemii u dorosłych pacjentów w przebiegu:
 - przewlekłej choroby nerek 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.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Grupa limitowa:

- 270.0, sodu cyrkonu cyklokrzemian

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB

S151 85, Södertälje

Szwecja

Wnioskodawca

AstraZeneca AB

S151 85, Södertälje

Szwecja

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lokelma we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy zatem rozszerzenia względem aktualnie obowiązującego zakresu refundacji o leczenie hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

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

Wnioskowane wskazanie pozostaje zawężone względem wskazania rejestracyjnego określonego w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Lokelma

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	CD [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]	WR [PLN]
Bez RSS	Lokelma, 5 g, 30 sasz.								
Z RSS									

CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania; WR – wysokość refundacji

Problem zdrowotny

Hiperkaliemia jest stosunkowo częstym problemem klinicznym występującym w populacji ogólnej. Jej rzeczywista częstość nie jest dokładnie znana; szacuje się jednak, że dotyczy około 1–10% populacji. Jednym z powodów rozbieżności w dostępnych danych epidemiologicznych są niejednolite definicje hiperkaliemii stosowane w badaniach, w których próg rozpoznania tego zaburzenia był określany jako stężenie potasu przekraczające 5,5 mEq/l, a w niektórych analizach nawet 6,0 mEq/l.

W ujęciu klinicznym za hiperkaliemię należy uznać stężenie potasu w surowicy powyżej 5,0 mEq/l (mmol/l). Zaburzenie to można dodatkowo klasyfikować według stopnia nasilenia jako: łagodne (K^+ 5,0–5,5 mEq/l), umiarkowane (K^+ 5,5–6,0 mEq/l) oraz ciężkie (K^+ $\geq$ 6,0 mEq/l).

Hiperkaliemia stanowi częste zaburzenie elektrolitowe u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), którego ryzyko narasta wraz z postępem choroby oraz spadkiem wartości eGFR. Stan ten wiąże się z niekorzystnym

rokowaniem, w tym ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca, hospitalizacji oraz zgonu. Częstość występowania hiperkaliemii jest szczególnie wysoka u chorych leczonych inhibitorami układu renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors*, RAASI), które – pomimo udowodnionych korzyści sercowo-naczyniowych i nefroprotekcyjnych – mogą sprzyjać wzrostowi stężenia potasu i tym samym ograniczać możliwość ich dalszego stosowania. W badaniach populacyjnych częstość hiperkaliemii wśród pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m² waha się od kilku do kilkudziesięciu procent.³

Inhibitory RAAS stanowią jedną z częstszych przyczyn hiperkaliemii w populacji pacjentów kardiologicznych. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*, ACEI) oraz antagoniści receptora angiotensyny II typu 1 (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB) sprzyjają rozwojowi hiperkaliemii poprzez hamowanie wydzielania aldosteronu zależnego od angiotensyny II w korze nadnerczy. Dodatkowo leki te wpływają na hemodynamikę nerkową, powodując rozszerzenie tętniczki odprowadzającej, co prowadzi do obniżenia filtracji kłębuszkowej. Antagoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA) działają natomiast bezpośrednio poprzez blokowanie efektów aldosteronu, co skutkuje zmniejszonym nerkowym wydalaniem potasu i zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii. U pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub w przypadku podwójnej blokady układu RAAS, częstość występowania hiperkaliemii jest wyraźnie wyższa i mieści się w zakresie 5–10%.⁴

Alternatywne technologie medyczne

U pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają w pierwszej kolejności interwencje: modyfikację diety, przegląd przyjmowanych leków, zastosowanie diuretyków oraz leków wiążących potas (m.in. patiomer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy), a także korekcję kwasicy metabolicznej (jeśli występuje), traktując redukcję dawki lub odstawienie RAASI jako ostateczność. Ponadto, w niektórych wytycznych (UKKA 2023, NICE 2021) wskazuje się, że terapia z wykorzystaniem patiomeru i cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego jest zalecana u pacjentów z utrzymującą się hiperkaliemią oraz PChN w stadium 3b–5. Zwraca się również uwagę na fakt, że w przypadku przerwania leczenia RAASI należy przerwać również terapię patiomerem i cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym.

Z kolei u pacjentów z hiperkaliemią i niewydolnością serca rekomenduje się leczenie hiperkaliemii w sposób umożliwiający utrzymanie terapii RAASI/MRA, z zastosowaniem leków wiążących potas, przy czym utrzymująca się hiperkaliemia >5,5 mmol/l może wymagać odstawienia MRA ze względów bezpieczeństwa. Wytyczne UKKA 2023 dopuszczają patiomer u pacjentów, którzy nie mogą stosować RAASI z powodu hiperkaliemii (brak analogicznego zalecenia dla SZC).

Eksperti ankietowani przez Agencję, spólnie wskazują patiomer jako alternatywną technologię medyczną. Dodatkowo jeden z ekspertów wymienia również postępowanie nefarmakologiczne oraz modyfikację farmakoterapii jako opcje kontrolowania hiperkaliemii.

Mimo że patiomer jest identyfikowany w wytycznych praktyki klinicznej oraz opiniach ekspertów jako komparator wobec ocenianej technologii, brak jego refundacji w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazania, przy cenie detalicznej wynoszącej 951,01 PLN/op. może stanowić barierę uniemożliwiającą jego stosowanie u części chorych.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie trzech ekspertów klinicznych:

- prof. dr hab. Waldemara Banasiaka (Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii),
- prof. dr hab. n. med. Grzegorza Grzeška (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii i farmakologii klinicznej),
- prof. dr hab. Magdaleny Krajewskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii).

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Banasiak wskazuje, że szczególną korzyść ze stosowania ocenianej technologii mogą odnieść pacjenci z niewydolnością serca z obniżoną lub łagodnie obniżoną frakcją wyrzutową, u których istnieją bezwzględne wskazania do leczenia ARNI/ACEI/ARB w skojarzeniu z antagonistą receptora mineralokortykoidów, co wiąże się z istotnym ryzykiem hiperkaliemii. Do grup potencjalnie odnoszących większą korzyść zaliczono również

³ Costa D, Patella G, Provenzano M, Ielapi N, Faga T, Zicarelli M, Arturi F, Coppolino G, Bolignano D, De Sarro G, Bracale UM, De Nicola L, Chiodini P, Serra R and Andreucci M (2023) Hyperkalemia in CKD: an overview of available therapeutic strategies. *Front. Med.* 10:1178140. doi: 10.3389/fmed.2023.1178140.

⁴ Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2020 Mar;35(2):150-155. doi: 10.1097/HCO.0000000000000709. PMID: 31833959; PMCID: PMC7015190.

pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i albuminurią, wymagających leczenia skojarzonego ACEI/ARB z finerenonem, przy czym ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz ze spadkiem wartości eGFR. Jednocześnie ekspert zaznacza, że pacjenci z graniczną hiperkaliemią (stężenie potasu 5,0–5,5 mEq/l), leczeni maksymalnymi dawkami inhibitorów układu RAA, mogą nie odnieść istotnej korzyści klinicznej ze stosowania ocenianej technologii. Jako alternatywną technologię medyczną wskazano patiomer, przy czym podkreślono, że jego zastosowanie w praktyce klinicznej jest ograniczone głównie przez czynniki refundacyjne i kosztowe. Zdaniem eksperta kluczowe znaczenie dla racjonalnego wykorzystania technologii mają jasne i precyzyjne kryteria refundacyjne. Ze względu na brak dostępnych danych epidemiologicznych ekspert nie dokonał oszacowania wielkości populacji docelowej.

Prof. Grześk wskazuje, że aktualnie dostępne strategie leczenia w wielu przypadkach pozwalają na skuteczną kontrolę hiperkaliemii, szczególnie przy właściwej optymalizacji terapii podstawowej oraz eliminacji odwracalnych czynników ryzyka. W praktyce klinicznej znaczna część epizodów hiperkaliemii ma charakter przejściowy i nie wymaga wprowadzania długotrwałego leczenia farmakologicznego. W konsekwencji zasadność rutynowego stosowania ocenianej technologii medycznej dotyczy wyłącznie wąsko zdefiniowanej populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN 3b–5) i/lub niewydolnością serca, u których występuje utrwalona lub nawrotowa hiperkaliemia, ograniczająca możliwość prowadzenia terapii (RAASi/MRA) zgodnej ze standardami, pomimo uprzedniej optymalizacji leczenia, w tym zastosowania diuretyków, modyfikacji dawek leków oraz interwencji dietetycznych. Jako szczególną grupę chorych, ekspert wskazuje pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, u których utrzymanie terapii RAASi/MRA ma istotne znaczenie rokownicze, a jednocześnie nawracają epizody hiperkaliemii. Oszacowana przez eksperta rozszerzona populacja docelowa może obejmować ok. 4–7,5 tys. pacjentów z PChN w stadium 3a oraz 16–35 tys. pacjentów z PChN 3b–5 z hiperkaliemią i ograniczeniami w stosowaniu RAASi, a w przypadku niewydolności serca – ok. 2,5 tys. Jednocześnie zaznaczono, że większość epizodów hiperkaliemii ma charakter przejściowy, a zasadność rutynowego stosowania przewlekłej terapii powinna być rozważana wyłącznie u pacjentów, u których pomimo optymalnego postępowania nie uzyskuje się stabilizacji stężenia potasu. Jako technologie alternatywne wymieniono:

- postępowanie nefarmakologiczne (modyfikacja diety, eliminacja odwracalnych przyczyn hiperkaliemii, obserwacja / brak aktywnego leczenia farmakologicznego),
- modyfikację farmakoterapii (redukcja dawki RAASi/MRA, czasowe odstawienie, ewentualne zastosowanie diuretyków pętlowych),
- patiomer (wskazany jako technologia najskuteczniejsza).

W odniesieniu do stężenia potasu ekspert zauważa, że nie jest określona minimalnie istotna klinicznie różnica, a ocena efektu terapeutycznego opiera się na osiągnięciu lub utrzymaniu wartości mieszczących się w uznawanym za bezpieczny zakresie referencyjnym. Jednocześnie podkreślono, że dostępne dane kliniczne dotyczące ocenianej technologii opierają się głównie na punktach zastępczych (stężenie potasu), bez jednoznacznego potwierdzenia wpływu na twarde punkty końcowe, takie jak śmiertelność czy hospitalizacje. Jednocześnie ekspert zwraca uwagę na potencjalne ryzyko nadużyć, wskazując, że *objęcie refundacją ocenianej technologii może wiązać się z ryzykiem jej stosowania poza ściśle określoną, wąską populacją pacjentów (u której leczenie jest uzasadnione klinicznie)*, traktując terapię jako substytut właściwego postępowania u chorych, u których wystarczające pozostaje postępowanie standardowe. Powyższe podejście mogłoby w konsekwencji skutkować przeszacowaniem populacji docelowej i nieuzasadnionym wzrostem wydatków płatnika.

Prof. dr hab. Magdalena Krajewska pozytywnie ocenia zasadność rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla Lokelmy w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN. Podkreśla, że hiperkaliemia istotnie ogranicza możliwość stosowania terapii nefro- i kardioprotekcyjnych, w szczególności inhibitorów RAAS i MRA. Zdaniem ekspertki, objęcie refundacją pacjentów z PChN w stadium 3a pozwoliłoby na leczenie dodatkowej populacji szacowanej na około 3 000 chorych w Polsce (wskazano jednocześnie na brak krajowych rejestrów umożliwiających precyzyjną ocenę wielkości tej populacji). Wg ekspertki technologię opcjonalną stanowi patiomer, z zaznaczeniem, że wskazanie refundacyjne nie obejmuje pacjentów, u których z powodu hiperkaliemii nie można włączyć ACEi/ARB. Jako kluczowy efekt kliniczny wskazano osiągnięcie normokaliemii umożliwiającej kontynuację lub włączenie leczenia ACEi/ARB. Ekspertka uznaje proponowane rozszerzenie za klinicznie uzasadnione i nie identyfikuje istotnych problemów ani ryzyka nadużyć związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Skuteczność kliniczna

Ze względu na brak możliwości wyodrębnienia wyników dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanych we wnioskowanym wskazaniu, ocenę skuteczności klinicznej oparto na badaniach obejmujących szerszą populację.

Wyniki przeglądów systematycznych oraz badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie zostały zaprezentowane w niniejszej AWA; zostały one szczegółowo omówione w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Hiperkaliemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Dostępne dane kliniczne dotyczące skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, dla której wnioskuje się o rozszerzenie wskazania refundacyjnego, są istotnie ograniczone. Pochodzą z 2 badań z randomizacją (HARMONIZE i ZS-003), które były prowadzone w szerszej populacji – chorzy z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek (66% badanych w badaniu HARMONIZE i ok. 62% w badaniu ZS-003). Pacjenci przyjmujący inhibitory RAAS stanowili 70% w badaniu HARMONIZE i 67% w badaniu ZS-003. Wyniki obu badań dla większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono zbiorczo dla populacji ogólnej badania, w sposób uniemożliwiający ich ocenę w poszczególnych podgrupach. Dostępne wyniki badania HARMONIZE dla subpopulacji chorych (pacjenci z PChN i pacjenci z PChN stosujący RAASi), odnoszą się do PChN ogółem (bez możliwości wnioskowania dla poszczególnych stadiów choroby). Ponadto wyniki w większości pochodzą z doniesień konferencyjnych, co znacząco ogranicza ich wiarygodność.

W ocenie skuteczności analitycy Agencji ograniczyli się do analizy wyników dla kluczowych punktów końcowych tj. średnie stężenie potasu w surowicy i osiągnięcie normokaliemii (oceniane wyłącznie w badaniu HARMONIZE). W populacji ogólnej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29 było istotnie niższe w grupach otrzymujących SZC (5 mg, 10 mg) w porównaniu do placebo (odpowiednio dla dawek SZC: 4,8 i 4,5 vs 5,1 mmol/l; $p<0,001$). Wyniki w subpopulacjach (pacjenci z PChN oraz pacjenci z PChN stosujący RAASi) były zbliżone do wyników w populacji ogólnej. W populacji ogólnej badania, w grupach leczonych SZC (5 mg, 10 mg) odnotowano istotnie wyższe odsetki chorych utrzymujących normokaliemię w ciągu 28-dniowego okresu leczenia w porównaniu do placebo (odpowiednio dla dawek SZC: 71% i 76% vs 48%; $p=0,0118$ i $p=0,0017$). W subpopulacji pacjentów z PChN stosujących RAASi uzyskano następujące wyniki: 78% i 92% vs 36%, $p=0,0025$ i $p=0,0002$).

Wyniki fazy przedłużonej HARMONIZE-OLE wskazują, że w dniach 8.-337. skorygowany odsetek pacjentów osiągających średnie stężenie potasu w surowicy $\leq 5,1$ mmol/l wyniósł 92,8% a nieskorygowany 88,3%. Podczas wizyt studyjnych średnią wartość potasu w surowicy $\leq 5,1$ mmol/l osiągnięto i utrzymano u 76,6–87,5% pacjentów. Wszyscy pacjenci osiągnęli drugorzędowy punkt końcowy, tj. średnie stężenie potasu w surowicy $\leq 5,5$ mmol/l. W dniach 8.–337. normokaliemię osiągnięto u 79,2% chorych.

Należy zwrócić uwagę, że brak jest danych klinicznych umożliwiających ocenę skuteczności interwencji u pacjentów z PChN, u których nie ma możliwości zastosowania inhibitorów RAAS, pomimo iż grupa ta została wskazana we wniosku refundacyjnym. W konsekwencji, dostępny materiał dowodowy nie pozwala na jednoznaczne i wiarygodne potwierdzenie skuteczności ocenianej interwencji w pełnym zakresie wnioskowanego rozszerzenia wskazania.

Hiperkaliemia w przebiegu niewydolności serca

Dostępne dowody kliniczne dotyczące skuteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji pacjentów z niewydolnością serca objętej wnioskowanym rozszerzeniem wskazania są istotnie ograniczone i obciążone znaczną niepewnością. Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki odnoszą się głównie do populacji szerszych niż populacja docelowa, a istotna część pacjentów uwzględnionych w badaniach nie spełniała kluczowego kryterium klinicznego, jakim jest obecność jawnej hiperkaliemii w momencie włączenia do leczenia. Brakuje wiarygodnych danych umożliwiających jednoznaczną ocenę skuteczności interwencji u pacjentów z niewydolnością serca niestosujących terapii RAASi/MRA lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania, mimo że grupa ta została wskazana we wniosku refundacyjnym.

Chociaż w badaniach HARMONIZE i REALIZE-K wykazano korzystny wpływ interwencji na kontrolę stężenia potasu oraz możliwość utrzymania leczenia MRA, wyniki te jednak dotyczą wybranych subpopulacji. Jednocześnie badanie PRIORITIZE-HF (przedwcześnie zakończone przez COVID-19), zaprojektowane bezpośrednio do oceny intensyfikacji terapii RAAS, nie potwierdziło istotnej statystycznie przewagi sodu cyrkonu cyklokrzemianu nad placebo. W konsekwencji, dostępny materiał dowodowy nie pozwala na jednoznaczne i wiarygodne potwierdzenie skuteczności technologii w pełnym zakresie wnioskowanego rozszerzenia wskazania.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa opierała się głównie na wynikach badań HARMONIZE i ZS-003 przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla następujących okresów obserwacji: 2 tyg. w badaniu ZS-003 (faza podtrzymująca), 4 tyg. w badaniu HARMONIZE (faza randomizowana) oraz 11 miesięcy w fazie przedłużonej badania HARMONIZE-OLE.

W populacjach ogólnych badań HARMONIZE i ZS-003 istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi SZC i placebo zaobserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich

zdarzeń niepożądanych (badanie HARMONIZE; SZC 5 g) oraz hipokaliemii (badanie HARMONIZE; SZC 10 g), wskazując na większą częstość występowania zdarzeń w ramieniu SZC w porównaniu do placebo. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W fazie przedłużonej badania HARMONIZE zdarzenia niepożądane (AE) raportowano łącznie u 82 pacjentów (66,7%). Najczęściej zgłaszanymi AE były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (18,7%). U $\geq 5\%$ pacjentów raportowano: nadciśnienie tętnicze (12,2%), zakażenie dróg moczowych (8,9%) i obrzęki obwodowe (8,1%). U 13% pacjentów raportowano zdarzenia związane z obrzękiem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) wystąpiły u 19,5% pacjentów, wśród których najczęściej występujące obejmowały: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby układu krążenia, zastoinową niewydolność serca, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych. 4,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu SAEs.

Odstąpiono od analizy danych dla bezpieczeństwa na podstawie włączonych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych, z uwagi na fakt, że wyniki były przedstawione łącznie dla patiromeru oraz SZC, co uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Na podstawie informacji zawartych w ChPL Lokelma wśród często występujących AE wymieniono zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%), hipokaliemię (4,1%) oraz zaparcia. Należy zwrócić uwagę, że jako występujące bardzo często AE wskazano nasilenie istniejącej niewydolności serca.

Analiza ekonomiczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla SZC, w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazania w opinii analityków Agencji **nie zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ) stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w miejsce SoC w populacji chorych z HF jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł 68,6 tys. PLN względem SoC bez zastosowania umów dzielenia ryzyka (wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)) oraz [redacted] PLN przy uwzględnieniu RSS ([redacted]). Stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w miejsce SoC w populacji chorych z PChN [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł 129,4 tys. PLN względem SoC bez zastosowania umów dzielenia ryzyka (wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)) oraz [redacted] PLN przy uwzględnieniu RSS ([redacted]).

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy progowej z perspektywy NFZ uzasadniając to tym, że z perspektywy płatnika, niezależnie od zwiększania kosztu dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, wartość refundacji będzie stała. Z perspektywy wspólnej w wariancie podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC [redacted]

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował tylko 4 parametry w modelu.

Zgodnie z probabilistyczną analizą wrażliwości przeprowadzoną przez wnioskodawcę, przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi 100% w wariancie z RSS oraz bez.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność wyników skuteczności klinicznej wnioskowanego leku w populacji docelowej. Wnioskodawca oparł model na danych z trzech różnych badań co może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2027 roku.

Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie danych epidemiologicznych (NFZ), danych literaturowych,

Niektóre z przyjętych przez wnioskodawcę założeń (dotyczące m.in. podziału rynku) są oparte wyłącznie na opiniach, w związku oszacowania wnioskodawcy są obarczone niepewnością.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Lokelma w ocenianym wskazaniu w przypadku uwzględnienia RSS spowoduje wzrost wydatków całkowitych wynoszący ok. PLN w I roku i ok. PLN w II roku. Z kolei w przypadku braku uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie ok. 12,2 mln PLN w I roku oraz około 18,3 mln PLN w II roku.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku.

W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w podziale na populacje pacjentów z PChN oraz niewydolnością serca. Prognozowany wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie w I roku ok. PLN dla populacji z PChN i ok. PLN dla populacji z niewydolnością serca, a w II roku ok. PLN dla populacji z PChN i ok. PLN dla populacji z niewydolnością serca.

Obliczenia własne Agencji zostały przeprowadzone również dla 2 alternatywnych wariantów dotyczących szacowania populacji docelowej.

Przyjęcie Wariantu 1 powoduje prognozowanych wydatków całkowitych płatnika przy uwzględnieniu RSS o ok. PLN w I roku oraz o ok. PLN w II roku w porównaniu z analizą podstawową. Założenie przyjęte w Wariantie 2 skutkuje wydatków o ok. PLN w I roku oraz o ok. PLN w II roku w stosunku do analizy podstawowej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowane rekomendacje HTA w przeważającej mierze dotyczą ogólnego wskazania leczenia hiperkaliemii u dorosłych, co w istotnym stopniu ogranicza możliwość ich bezpośredniego odniesienia do wnioskowanego wskazania. Pozytywne stanowiska (G-BA, HAS oraz jedno warunkowe NICE) wskazują na skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w obniżaniu stężenia potasu oraz potencjalną możliwość utrzymania terapii RAASI, jednak jednocześnie – zarówno w rekomendacji negatywnej (CADTH), jak i w zastrzeżeniach do rekomendacji pozytywnych – podkreślono istotne luki dowodowe, obejmujące brak porównań z odpowiednim komparatorem oraz brak danych dotyczących wpływu leczenia na przeżycie, zdarzenia sercowo-naczyniowe i jakość życia.

Ze względu na wspomniane ograniczenia w rekomendacji NICE zaproponowano istotne zawężenie populacji kwalifikowanej do refundacji (m.in. do pacjentów z PChN w stadium 3b-5).

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione przez wnioskodawcę główne dowody naukowe (badanie HARMONIZE i ZS-003) były już przedmiotem oceny w ramach ubiegania się o objęcie finansowaniem ocenianej interwencji we wskazaniu: „leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny)” – aktualne wskazanie refundacyjne.

Wnioskodawca nie przedłożył nowych dowodów, które umożliwiłyby wiarygodne wnioskowanie w kontekście populacji, dla której wnosi się o rozszerzenie wskazania refundacyjnego.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz stanowisko ekspertów wskazujące patiromer jako komparator wnioskowanej interwencji, istnieją podstawy do rozważenia porównania obu technologii. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z patiromerem. Analitycy Agencji zidentyfikowali dwie publikacje dotyczące bezpieczeństwa obu interwencji (Desai 2024 oraz Fu 2024).

Autorzy publikacji Desai 2024 oceniali, czy stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (leku wiążącego potas z wymianą sodu) wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń zależnych od retencji sodu i płynów w porównaniu z patiromerem (PAT), który wymienia potas na wapń. Badanie nie było zaprojektowane w celu porównania skuteczności między lekami. We wszystkich analizach ryzyko niewydolności serca, ciężkiego obrzęku i zgonu było istotnie większe u pacjentów leczonych SZC niż PAT. Opisany efekt był obecny zarówno u chorych z wyjściową niewydolnością serca, jak i bez niej.

Publikacja Fu 2024 potwierdza – na podstawie danych z bazy FAERS – różnice w profilu bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu i patiromeru.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 saszetek, GTIN 05000456088428
Kod ATC	Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii. Kod ATC: V03AE10
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	<i>Faza korygująca</i> Zalecana dawka początkowa produktu Lokelma wynosi 10 g, podawane trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej). Zwykle normokaliemia jest osiągana w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Jeżeli normokaliemia nie zostanie osiągnięta po 72 godzinach leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych. <i>Faza podtrzymująca</i> Po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenia dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania prawidłowego stężenia potasu w surowicy. W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest niewchłanianym, niepolimerowym, nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach <i>in vitro</i> sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. Sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże potas w całym przewodzie żołądkowo-jelitowym i zmniejsza stężenie wolnego potasu w jego świetle, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz zwiększenia wydalania potasu z kałem – znosząc tym samym hiperkaliemię.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023 r. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu*: • 5 g: ◦ 3 sasz. nr EU: EU/1/17/1173/001; ◦ 3 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/007; ◦ 30 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/002; ◦ 30 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/009; • 10 g: ◦ 3 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/003; ◦ 3 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/010; ◦ 30 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/004; ◦ 30 sasz., nr EU: EU/1/17/1173/012;
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs).

*Opakowania zawierające jednakową ilość saszetek różnią się materiałem, z którego wykonane są saszetki.

Źródło: ChPL Lokelma, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lokelma> [dostęp: 8.04.2026].

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN); <https://ptnfro.com.pl/>;
- UK Kidney Association (UKKA); <https://www.ukkidney.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE); <https://www.nice.org.uk/>;
- European Society of Cardiology (ESC); <https://www.escardio.org/>;
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO); <https://kdigo.org/>;
- The National Kidney Foundation (NKF), Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI); <https://www.kidney.org/>;
- American Heart Association (AHA); <https://www.heart.org/>;
- American College of Cardiology (ACC); <https://www.acc.org/>;
- Heart Failure Society of America (HFSa); <https://hfsa.org/>;
- Canadian Society of Nephrology (CSN); <https://www.csnsn.ca/>;
- Canadian Cardiovascular Society (CCS); <https://ccs.ca/>;
- Canadian Heart Failure Society (CHFS); <https://heartfailure.ca/>.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „hyperkalemia”, „hyperkalaemia”, „chronic kidney disease”, „heart failure”, „guidelines”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 8.04.2026 r. i ograniczono je do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. po 2018 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w Tabeli 3. Ograniczono się do analizy wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i kanadyjskich.

U pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) aktualne wytyczne praktyki klinicznej zalecają w pierwszej kolejności interwencje: modyfikację diety, przegląd przyjmowanych leków, zastosowanie diuretyków oraz leków wiążących potas (m.in. patiomer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy), a także korekcję kwasicy metabolicznej (jeśli występuje), traktując redukcję dawki lub odstawienie RAASi jako ostateczność. Ponadto, w niektórych wytycznych (UKKA 2023, NICE 2021) wskazuje się, że terapia z wykorzystaniem patiomeru i cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego jest zalecana u pacjentów z utrzymującą się hiperkaliemią oraz PChN w stadium 3b–5. Zwraca się również uwagę na fakt, że w przypadku przerwania leczenia RAASi należy przerwać również terapię patiomerem i cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym.

Z kolei u pacjentów z hiperkaliemią i niewydolnością serca rekomenduje się leczenie hiperkaliemii w sposób umożliwiający utrzymanie terapii RAASi/MRA, z zastosowaniem leków wiążących potas, przy czym utrzymująca się hiperkalemia $>5,5$ mmol/l może wymagać odstawienia MRA ze względów bezpieczeństwa.

Ponadto, wytyczne brytyjskie UKKA 2023 odnoszą się do dorosłych z PChN w stadium 3b–5 (nie dializowanych) lub z niewydolnością serca, z utrzymującą się hiperkaliemią, wskazując patiomer jako opcję leczenia u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać leczenia RAASi z powodu hiperkaliemii. Nie wskazano analogicznej rekomendacji dla SZC.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2023	Farmakologiczna nefroprotekcja w niecukrzycowej przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w zakresie praktyki klinicznej • W przypadku wystąpienia hiperkaliemii ($5,0$–$5,5$ mmol/l) po rozpoczęciu stosowania leków z grupy ACEi lub ARB lub zwiększeniu ich dawek sugeruje się zastosowanie metod obniżających stężenie potasu w surowicy (preparaty redukujące wchłanianie potasu w przewodzie pokarmowym, leki moczopędne tiazydowe lub pętłowe, leczenie kwasicy metabolicznej). • W przypadku wystąpienia hiperkaliemii ($>5,5$ mmol/l) po rozpoczęciu leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB lub zwiększeniu ich dawek sugeruje się odstawienie tych leków, dalsze monitorowanie stężenia potasu w surowicy i ewentualne wznowienie leczenia lekami z grupy ACEi lub ARB w niższej dawce w skojarzeniu z zastosowaniem środków obniżających stężenie potasu w surowicy. • Należy rozważyć zmianę dawkowania lub odstawienie leków z grupy ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
KK i PTN 2024	Diagnostyka i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej – wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa PTN U pacjentów z wywiadem hiperkaliemii z PChN w stadium G3–G5 zaleca się ograniczenie podaży żywności bogatej w potas o wysokiej biodostępności np. żywność przetworzona – należy – należy skierować pacjenta na konsultację dietetyczną. - Należy zwracać uwagę na leki mogące zwiększać poziom potasu w surowicy: RAASi, MRA, beta-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol), digoksyna, heparyny, diuretyki oszczędzające potas, NLPZ. Przed odstawieniem lub redukcją dawki RASi należy podjąć inne działania mające na celu obniżenie stężenia potasu w surowicy. - Stężenie potasu w surowicy powyżej 6 mmol/l wymaga szczegółowej oceny stanu pacjenta z uwzględnieniem wyników innych badań laboratoryjnych i wykonania EKG. W części przypadków może stanowić wskazanie do hospitalizacji. W przypadku wyniku nieadekwatnego do stanu pacjenta – należy powtórzyć oznaczenie po 24 godzinach.
UKKA 2023	Leczenie ostrej hiperkaliemii u dorosłych Zaleca się: - wstrzymanie stosowania RAASi podczas ostrej choroby współistniejącej (np. sepsa, hipowolemia i/lub AKI), niezależnie od stopnia nasilenia hiperkaliemii (1D); - odstawienie RAASi u pacjentów ze stężeniem potasu ≥ 6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym (SZC) (1B); - wdrożenie strategii dietetycznych modyfikujących spożycie potasu u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i utrzymującą się hiperkaliemią ($K^+ > 5,5$ mmol/l), po wcześniejszym wykluczeniu innych przyczyn niedietetycznych (zaparcia, kwasica, źle kontrolowana cukrzyca) (1B); - stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z PChN ze stężeniem wodorowęglanów < 22 mmol/l – z hiperkaliemią lub bez (1B). Ponadto: - diuretyki pętlowe mogą być użytecznym dodatkiem w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów nieoligurycznych i z prawidłowym stanem nawodnienia (2C); - sól wapniowa sulfonianu polistyrenu może być krótkoterminową opcją leczenia przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów ambulatoryjnych, którzy nie spełniają kryteriów do stosowania patiromeru lub cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego (2C); - patiromer powinien być opcją leczenia utrzymującej się hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,0$ mmol/l) u dorosłych z PChN w stadium 3b–5 (nieodializowanych) lub niewydolnością serca, którzy otrzymują suboptymalną dawkę lub nie mogą otrzymywać leczenia RAASi z powodu hiperkaliemii (1A); - należy zaprzestać terapii patiromerem, jeśli leczenie RAASi zostanie przerwane (1A); SZC powinno być opcją leczenia utrzymującej się hiperkaliemii ($K^+ \geq 6,0$ mmol/l) u dorosłych z PChN w stadium 3b–5 (bez dializy) lub niewydolnością serca, którzy otrzymują suboptymalną dawkę leków RAASi (1A); - należy zaprzestać stosowania SZC, jeśli terapia RAASi zostanie przerwana (1A). <u>Poziomy jakości dowodów (wg GRADE):</u> (A) Wysokie: wysoka pewność, że prawdziwy efekt jest bliski szacunkowi efektu. (B) Umiarkowane: umiarkowana pewność co do szacunku efektu – prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi efektu, ale istnieje możliwość, że jest on istotnie inny. (C) Niskie: pewność co do szacunku efektu jest ograniczona: rzeczywisty efekt może być istotnie inny niż oszacowanie efektu. (D) Bardzo niskie: niska pewność co do szacunku efektu: prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie istotnie różnił się od szacowanego efektu. <u>Siła zaleceń:</u> Silne (stopień 1): Silne zalecenia są formułowane, gdy klinicyści są pewni, że korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyka i obciążenia (lub odwrotnie – że ryzyka przewyższają korzyści). Zalecenia stopnia 1 mogą być stosowane u większości pacjentów. Słabe (stopień 2): Słabe zalecenia są wydawane, gdy korzyści oraz ryzyka i obciążenia są mocno zrównoważone lub istnieje znaczna niepewność co do ich wielkości. Uwzględnia się także różnice w wartościach i preferencjach pacjentów — jeśli pacjenci, będąc w pełni poinformowani, mogą dokonać różnych wyborów, panel ekspertów powinien sformułować zalecenie słabe. Zalecenia stopnia 2 wymagają indywidualizacji decyzji klinicznych.
NICE 2021	Przewlekła choroba nerek: postępowanie w przypadku hiperkaliemii - Należy odstawić RAASi u dorosłych, jeśli stężenie potasu wzrośnie do $\geq 6,0$ mmol/l, a inne leki zwiększające ryzyko hiperkaliemii zostały już odstawione. - Jako opcje w leczeniu utrzymującej się hiperkaliemii u niektórych dorosłych z PChN w stadium G3b–G5, zaleca się rozważenie terapii z wykorzystaniem patiromeru lub cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESC 2021 (aktualizacja 2023)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca - Hiperkaliemia u pacjentów z niewydolnością serca może wiązać się ze stosowaniem inhibitorów RAAS, obecnością przewlekłej choroby nerek oraz z nadmierną podażą potasu. - Środki wiążące potas działają w przewodzie pokarmowym, zmniejszając wchłanianie potasu. Do grupy tej należą sole sodowe i wapniowe sulfonianu polistyrenu (sulfonowanej żywicy polistyrenowej) oraz znacznie lepiej tolerowane: patiromer wapniowy z sorbitolem oraz cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy. - Patiromer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy zwiększają wydalanie potasu z kałem i działają głównie w okrężnicy. Oba środki skutecznie normalizują zwiększone stężenie potasu, utrzymując normokaliemię i zapobiegając nawrotom hiperkaliemii. - Podawanie środków zmniejszających stężenie potasu, patiromeru lub cyklokrzemianu sodowo-cyrkonowego, mogłoby pozwolić na rozpoczęcie leczenia inhibitorami RAAS lub zwiększenie ich dawek u większego odsetka pacjentów.
KDIGO 2024	Ocena i leczenie przewlekłej choroby nerek – postępowanie w przypadku hiperkaliemii - Hiperkaliemię występującą w przebiegu leczenia RAASi w wielu przypadkach można kontrolować poprzez interwencje obniżające stężenie potasu w surowicy, bez konieczności redukcji dawki lub przerwania terapii RAASi. - Należy udzielać zaleceń dotyczących ograniczenia spożycia produktów bogatych w biodostępny potas (np. żywności przetworzonej) u osób z PChN w stadium G3–G5, które mają w wywiadzie hiperkaliemię, lub jako strategię zapobiegawczą w okresach choroby, w których ryzyko hiperkaliemii może być zwiększone. - Pierwsza linia postępowania: - Przegląd leków niezwiązanych z układem RAA (RAASi), takich jak np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) czy trimetoprim. - Ocena podaży potasu w diecie oraz rozważenie odpowiedniego, umiarkowanego spożycia potasu w diecie, dostosowanego do indywidualnej sytuacji pacjenta. - Druga linia postępowania (opcje do rozważenia): - odpowiednie stosowanie leków moczopędnych, - optymalizacja stężenia wodorowęglanów w surowicy (korekcja kwasicy metabolicznej), - stosowanie zarejestrowanych leków wiążących potas (wymenników potasu), tj. (sulfonian polistyrenowy) sodowe lub wapniowe, patiromer i cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy. - Trzecia linia postępowania: - Zmniejszenie dawki lub odstawienie inhibitorów RAAS i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA). (Odstawienie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy ponownie ocenić możliwość wznowienia leczenia RAASi lub MRA w późniejszym czasie, jeśli stan kliniczny pacjenta na to pozwala.)
AHA/ACC/HFSA 2022	Postępowanie w niewydolności serca - U pacjentów przyjmujących antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA), u których nie można utrzymać stężenia potasu w surowicy $<5,5$ mEq/l, leczenie MRA należy odstawić w celu uniknięcia zagrażającej życiu hiperkaliemii (klasa 3 (szkodliwe), B-NR)). - U pacjentów z niewydolnością serca, u których podczas leczenia inhibitorami układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAASi) wystąpi hiperkaliemia, skuteczność leków wiążących potas (patiromer, cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) w poprawie rokowania poprzez umożliwienie kontynuacji terapii RAASi pozostaje niepewna (klasa 2b, B-R). <u>Klasa (siła) rekomendacji :</u> 1 (silne) – rekomendowane; zalecane/użyteczne/skuteczne/korzystne; 2a (umiarkowane) – jest zasadne; może być zalecane/przydatne/skuteczne/korzystne; 2b (słabe) – może być zasadne; może być rozważone; użyteczność i efektywność jest nieznana/niejasna/nie najlepiej potwierdzona; 3: brak korzyści (umiarkowane) – nie jest rekomendowane; nie jest zalecane/przydatne/skuteczne/korzystne; 3: szkodliwe (silne) – potencjalnie szkodliwe; szkodliwe; związane ze zwiększoną chorobowością/śmiertelnością; <u>Poziom (jakość) dowodów:</u> A – dowody wysokiej jakości pochodzące z więcej, niż 1 RCT; metaanalizy na podstawie wysokiej jakości RCTs; jedno lub więcej RCTs poparte wysokiej jakości badan rejestracyjnych; B-R – dowody umiarkowanej jakości pochodzące z jednego lub więcej RCTs; metaanalizy na podstawie umiarkowanej jakości RCTs; B-NR – dowody umiarkowanej jakości pochodzące z dobrze zaprojektowanych, dobrze przeprowadzonych, nierandomizowanych badań, badań obserwacyjnych lub badań rejestracyjnych; metaanalizy różnych badań; C–LD – randomizowane lub nierandomizowane lub rejestracyjne badania z ograniczeniami dotyczącymi projektu badania lub sposobu jego przeprowadzenia; metaanalizy różnych badań; psychologiczne lub mechanistyczne badania na ludziach; C-EO – konsensus opinii ekspertów oparty na doświadczeniu klinicznym.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Delphi consensus 2022	Rekomendacje w zakresie hiperkaliemii w populacji pacjentów z zaburzeniami sercowo-nerkowymi - Leczenie inhibitorami układu RAA (RAASi) nie powinno być redukowane ani przerywane z powodu hiperkaliemii, o ile nie zoptymalizowano wcześniej alternatywnych metod jej kontroli. - Nowe leki wiążące potas powinny być preferowaną opcją leczenia hiperkaliemii oraz stosowane w celu umożliwienia rozpoczęcia i utrzymania optymalnej terapii RAASi. - Doustny wodorowęglan sodu może być rozważany u pacjentów z hiperkaliemią i współistniejącą kwasicą metaboliczną, zwłaszcza przy stężeniu wodorowęglanów w surowicy <22 mmol/L; należy jednak uwzględnić obciążenie sodem, szczególnie u pacjentów zagrożonych przewodnieniem. W takich przypadkach należy rozważyć jednoczesne stosowanie diuretyków. - Diuretyki pętlowe i tiazydowe mogą być stosowane w celu zwiększenia wydalania potasu poprzez nasilenie dostarczania sodu do cewek zbiorczych. Są one zalecane w leczeniu łagodnej do umiarkowanej hiperkaliemii u pacjentów z zachowaną czynnością nerek. Diuretyki są również przydatne u chorych z hiperkaliemią współistniejącą z przewodnieniem lub nadciśnieniem tętniczym. - Niedawno opracowano dwa nowe leki wiążące potas: patiromer oraz cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC). Oba wykazały skuteczność kliniczną. - Polistyrenosulfonian sodu był tradycyjnie stosowany w leczeniu hiperkaliemii, jednak istnieją wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności tego leku.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Postępowanie standardowe (ang. <i>standard of care</i> , SoC), zdefiniowane jako interwencje dotyczące stylu życia stosowane w ramach terapii podtrzymującej (np. dieta i modyfikacja stosowanych jednocześnie leków), bez dedykowanego aktywnego leczenia.	TAK	„Standardowa opieka / standardowe postępowanie (SoC) w hiperkaliemii jest zdefiniowana jako interwencje dotyczące stylu życia stosowane w ramach terapii podtrzymującej (np. dieta i modyfikacja stosowanych jednocześnie leków) bez dedykowanego aktywnego leczenia. (...) Należy jednak podkreślić, że postępowanie dietetyczne oraz stosowanie leków wynikających z chorób współistniejących powinno być kontynuowane również w przypadku wprowadzenia leków obniżających poziom potasu. Stąd w badaniach klinicznych komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu zdefiniowany jest jako placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowego postępowania (bez leków obniżających poziom potasu).” „Zastosowano w Analizie ekonomicznej globalny model ekonomiczny uwzględniający możliwość zastosowania aktywnego leczenia CPS/SPS* w fazie korygującej w ramieniu kontrolnym. W przedstawionych analizach (i dostosowanym do warunków polskich modelu ekonomicznym) nie uwzględniono jednak skuteczności oraz kosztów leczenia CPS/SPS.”	Wybór prawidłowy (komentarz analityków Agencji). Należy podkreślić, że definicja zakresu standardowego postępowania w hiperkaliemii (SoC) jest niespójna w przedstawionych analizach. W APD SoC nie zostało opisane szczegółowo. W AKL w kryterium włączenia do przeglądu systematycznego komparator określono jako standardowe postępowanie w leczeniu hiperkaliemii, wskazując jednocześnie, iż „w ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań w porównaniu z placebo”. Według AE natomiast (rozdz. 7.1.): „Standardowa opieka (SoC) jest zdefiniowana jako interwencje dotyczące stylu życia stosowane w ramach terapii podtrzymującej (np. dieta i modyfikacja stosowanych jednocześnie leków; bez dedykowanego aktywnego leczenia)”. Jednocześnie w rozdz. 7.7.1.2 AE znajduje się zapis: „W modelu standardowa opieka obejmuje aktywne leczenie CPS/SPS.”

*CPS/SPS – polistyrenosulfonian wapnia/polistyrenosulfonian sodu (ang. *calcium polystyrene sulphonate/ sodium polystyrene sulphonate*)

Źródło: opracowanie własne na podstawie analiz wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że aktualne wytyczne praktyki klinicznej oraz ankietowani przez Agencję eksperci, wskazują patiromer jako komparator dla ocenianej technologii. Jednakże jak wskazuje prof. Banasiak: „cena leku na 100% [aktualna cena detaliczna wynosi 951,01 PLN/op.] jest praktycznie niedostępna dla większości chorych”.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

- przewlekłej choroby nerek (PChN) 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), 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.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. <i>chronic kidney disease</i>) 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. <i>heart failure</i>), 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^a.	• Badania przeprowadzone u chorych z normokaliemią (bez ryzyka hiperkaliemii); • badanie przeprowadzone u pacjentów dializowanych; • badania dotyczące leczenia ostrej hiperkaliemii (lub leczenia w warunkach szpitalnych); • badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska; • badania przeprowadzone w populacji chorych z hiperkaliemią i innymi chorobami współistniejącymi bez współistniejącej choroby nerek lub niewydolności serca.	Zastrzeżenia budzi sposób zdefiniowania populacji docelowej. W opinii analityków Agencji powinna ona obejmować wyłącznie populację, dla której wnioskuje się o rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego.
Interwencja	Sodu cyrkonu cyklokrzemian w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL) ^b	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	–
Komparatory	Standardowe postępowanie (ang. <i>standard of care</i> , SoC) w leczeniu hiperkaliemii ^c	–	W APD i AKL wnioskodawcy SoC nie zostało szczegółowo zdefiniowane.
Punkty końcowe	W ramach oceny skuteczności: • średni poziom potasu w surowicy/średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym (odsetek pacjentów z normokaliemią); • optymalizacja leczenia RAASi i/lub MRA.	• Nieadekwatny cel badania^d; • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki;	Wybór prawidłowy, niepełny. Nie przedstawiono uzasadnienia dla ograniczenia oceny skuteczności wyłącznie do surogatowych punktów końcowych z jednoczesnym pominięciem istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. hospitalizacje, zgony oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe. Nie uwzględniono również punktów

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	W ramach oceny bezpieczeństwa: • zdarzenia niepożądane, • ciężkie zdarzenia niepożądane.		końcowych związanych z jakością życia pacjentów.
Typ badań	• Badania pierwotne: prospektywne, z randomizacją, z grupą kontrolną; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w analizowanej populacji chorych; • badania/opracowania wtórne – 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.	• Poglądowy i przeglądowy charakter publikacji; • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków); • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań).	–
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim i polskim	• Publikacje w językach innych niż język polski i język angielski; • badania, w których oceny skuteczności leczenia dokonywano przed upływem co najmniej 48 godzin; • liczebność populacji <500 chorych stosujących SZC w badaniach efektywności praktycznej.	Brak uzasadnienia dla predefiniowanego kryterium dotyczącego liczebności populacji w badaniach efektywności praktycznej.

^a 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.

^b Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w APD wnioskodawcy, rozdz. 3.1.

^c W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano badań w porównaniu z placebo.

^d Wykluczono badania, w których analizowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia SZC, a nie ich częstość występowania (bezpieczeństwo leczenia).

Poniżej zaprezentowano szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

Tabela 6. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w RCTs włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie		ZS-003		HARMONIZE	
faza wstępna badania					
Grupa badana		SZC 10g (n=143)	Placebo (n=158)	SZC 10g (n=258)	Placebo
Wiek [średnia (SD)]		66,2 (12,2)	65,6 (12,2)	64,0 (12,4)	nd
Płeć: M, n (%)		80 (55,9)	98 (62,0)	149 (57,8)	
Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]	≤5,3	94 (65,7)	95 (60,1)	bd	
	<5,3	bd	Bd	bd	
	<5,5	bd	Bd	119 (46,1)	

Badanie		ZS-003		HARMONIZE		
	5,3-5,5	bd	bd	bd	nd	
	5,4 -5,5	27 (18,9)	22 (13,9)	bd		
	5,5-6	bd	bd	100 (38,8)		
	>5,5	22 (15,4)	41 (25,9)	bd		
	>6	0 (0)	0 (0)	39 (15,1)		
eGFR [ml/min/1,73m²], n (%)	<15 (G5)	10 (7,0)	15 (9,5)	bd		
	15-29 (G4)	42 (29,4)	44 (27,8)	bd		
	30-60 (G3a-G3b)*	50 (35,0)	61 (38,6)	bd		
	<60	bd	bd	179 (69,4)		
	≥60	41 (28,7)	38 (24,1)	72 (27,9)		
PChN, n (%)		83 (58,0)	96 (60,8)	169 (65,5)		
RAASi, n (%)		96 (67,1)	101 (63,9)	180 (69,8)		
faza podtrzymująca						
Grupa badana		SZC 10g (n=143)	Placebo (n=158)	SZC 10g (n=51)	Placebo (n=85)	
Wiek [średnia (SD)]		66,2 (12,2)	65,6 (12,2)	63,8 (10,0)	64,3 (12,1)	
Płeć: M, n (%)		80 (55,9)	98 (62,0)	27 (52,9)	44 (51,8)	
Potas w surowicy [mmol/l], n (%)	≤5,3	94 (65,7)	95 (60,1)	bd	bd	
	<5,3	bd	bd	bd	bd	
	<5,5	bd	bd	19 (37,3)	bd	
	5,3-5,5	bd	bd	bd	bd	
	5,4 -5,5	27 (18,9)	22 (13,9)	bd	bd	
	5,5-6	bd	bd	23 (45,1)	30 (35,3)	
	>5	bd	bd	bd	bd	
	>6	0 (0)	0 (0)	9 (17,6)	12 (14,1)	
eGFR [ml/min/1,73m²], n (%)	<15 (G5)	3 (4,8)	5 (8,2)	bd	bd	
	15-29 (G4)	23 (36,5)	17 (27,9)	bd	bd	
	30-60 (G3a-G3b)*	20 (31,7)	24 (39,3)	bd	bd	
	<60	bd	bd	38 (74,5)	52 (61,2)	
	≥60	17 (27)	15 (24,6)	13 (25,5)	28 (32,9)	
PChN, n (%)		83 (58,0)	96 (60,8)	169 (65,5)	50 (58,8)	
RAASi, n (%)		96 (67,1)	101 (63,9)	180 (69,8)	61 (71,8)	

*W badaniu nie wyodrębniono grup G3a i G3b.

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

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 5 pierwotnych badań z randomizacją (SZC vs. placebo), w tym:

- 3 badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca (HARMONIZE, ZS-003 i ZS-002) – porównanie SZC z placebo;
- 2 badania przeprowadzone w populacji pacjentów z niewydolnością serca i hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii (PRIORITIZE-HF i REALIZE-K);
- 4 opracowania wtórne (Abuelazm 2024, Carvahlo 2023, Dong 2022 i Huang 2025);
- 11 badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world evidence*, RWE).

Należy podkreślić, że spośród badań pierwotnych wyłącznie badania HARMONIZE i ZS-003 zostały włączone do głównej części przeglądu wnioskodawcy. Badania te zostały jednak przeprowadzone w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana – chorzy z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, tj. m.in. z przewlekłą chorobą nerek (pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium niewydolności G3–G5) oraz niewydolnością serca. Ok. 70% badanych w obu badaniach stosowała inhibitory RAAS. Tym samym wyniki obu badań dla populacji ogólnej nie umożliwiają wnioskowania w zakresie skuteczności ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Również dostępne wyniki analizy w podgrupach z badania HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z PChN, subpopulacja pacjentów z PChN stosujących RAASi, subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca i subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca stosujących RAASi) nie umożliwiają wiarygodnego wnioskowania, z uwagi na fakt, że obejmują niewielkie liczbowo podgrupy pacjentów, ponadto nie pokrywają się w pełni z wyodrębnionymi przez wnioskodawcę populacjami, dla których wnioskuje się o rozszerzenie wskazań refundacyjnych.

Pozostałe badania uwzględnione w AKL wnioskodawcy nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu i zostały opisane jako dodatkowe dowody naukowe (badanie ZS-002: częściowo niewłaściwe dawkowanie SZC oraz krótki okres obserwacji, badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K: niewłaściwe populacje włączonych pacjentów – włączano również pacjentów bez stwierdzonej hiperkaliemii). W związku z powyższym wnioskowanie na ich podstawie obarczone jest wysoką niepewnością.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki czterech przeglądów systematycznych (Abuelazm 2024, Carvahlo 2023, Dong 2022 i Huang 2025). Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1.

Na rzecz oceny skuteczności praktycznej SZC wnioskodawca włączył do przeglądu 11 badań. Szczegółowy opis badań przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7.

Podsumowując, dostępne dowody naukowe nie umożliwiają wiarygodnego wnioskowania o skuteczności klinicznej SZC w ocenianych wskazaniach. Ponadto, należy zwrócić uwagę, że przedstawione przez wnioskodawcę główne dowody naukowe (badanie HARMONIZE i ZS-003) były już przedmiotem oceny w ramach ubiegania się o objęcie finansowaniem ocenianej interwencji we wskazaniu: „leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny)” – aktualne wskazanie refundacyjne. Wnioskodawca nie przedłożył nowych dowodów, które umożliwiłyby wiarygodne wnioskowanie w kontekście populacji, dla której wnioskuje się o rozszerzenie wskazania refundacyjnego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Embase oraz Cochrane z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.04.2026 roku. Nie odnaleziono innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
HARMONIZE / ZS-004 Kosiborod 2015, Roger 2019, Anker 2015 (doniesienia konferencyjne: Alpert 2015, Anker 2015, De Francisco 2015a, De Francisco 2015b, Jadoul 2015, Lerma 2015, Levy	<u>Badanie:</u> - fazy III; - z randomizacją; - dwuetapowe; - wieloośrodkowe; - z podwójnym zaślepieniem. <u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i> <u>Okres obserwacji:</u> - Faza wstępna: 48 h;	<u>Interwencja:</u> Faza wstępna – SZC 3x10g/d przez 48 h Faza randomizowana – SZC grupy po: 5g, 10g i 15 g na dzień <u>Komparator:</u> placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> - 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; - kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie formy	<u>Pierwszorzędowy:</u> Faza randomizowana: - średni poziom potasu w surowicy w dniach 8-29 fazy randomizowanej; <u>Pozostałe (wybrane):</u> Faza randomizowana: - odsetek pacjentów z normokaliemią 29. dnia badania; - zmiana poziomu potasu w surowicy w porównaniu do

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
2015, Mann 2015, Packham 2015, Peacock 2015, Qunibi 2015a, Qunibi 2015b, Roger 2015, Spinowitz 2015, Zannad 2015a, Zannad 2015b) NCT02088073/ NCT02107092 <u>Źródło finansowania:</u> ZS Pharma	- Faza randomizowana: 28 dni; - Faza rozszerzona (jednoramienna) OLE*: 11 miesięcy.		medycznie dopuszczalnej antykoncepcji <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pseudohiperkaliemia; - pacjenci dializowani; - leczenie laktulozą, rifaksymią lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; - leczenie żywicami (takimi jak octan sevelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; - pacjenci z cukrzycową kwasicią ketonową; - znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; - randomizacja do poprzednich badań ZS-002 lub ZS-003; - pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia <u>Liczba pacjentów:</u> Faza wstępna: N=258 Faza randomizowana N=251 SZC 5 g N=45 SZC 10 g N=51 SZC 15 g N=56 PLC N=85	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 ($K^+ \geq 5,1$ 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 Packham 2015 (doniesienia konferencyjne: Qunibi 2015, Singh 2014a, Singh 2014b, Singh 2014c, Yang 2015 NCT01737697 <u>Źródło finansowania:</u> ZS Pharma	<u>Badanie:</u> - fazy III; - z randomizacją; - dwuetapowe; - wieloośrodkowe; - z podwójnym zaślepieniem. <u>Hipoteza:</u> Superiority <u>Okres obserwacji:</u> - Faza wstępna: 0-48h - Faza podtrzymująca: 12 dni	<u>Interwencja:</u> Faza wstępna: SZC 3 x dziennie w różnych dawkach: - SZC 1,25 g - SZC 2,5 g; - SZC 5 g; - SZC 10 g Faza podtrzymująca: SZC raz dziennie w dawkach: - SZC 1,25 g - SZC 2,5 g; - SZC 5 g; - SZC 10 g <u>Komparator:</u> placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat; K^+ od 5,1 do $<6,5$ mmol/l; - możliwość wielokrotnego pobierania krwi lub skutecznego cewnikowania żylnego; - kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń <u>Kryteria wykluczenia:</u> - pseudohiperkaliemia; - pacjenci dializowani; - leczenie laktulozą, rifaksymią lub innymi niewchłanianymi antybiotykami z powodu hiperamonemii w ciągu ostatnich 7 dni; - leczenie żywicami (takimi jak octan sevelameru lub polistyrenosulfonian sodu), octanem wapnia, węglanem	<u>Pierwszorzędowy:</u> Faza randomizowana - średnia zmiana poziomu potasu w ciągu 12 dni fazy randomizowanej; <u>Pozostałe (wybrane):</u> Faza randomizowana: - utrzymanie prawidłowego poziomu potasu w surowicy; - bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			wapnia lub węglanem lantanu, w ciągu ostatnich 7 dni; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; - pacjenci z kwasicią/kwasicią ketonową; - znana nadwrażliwość lub wcześniejsza anafilaksja na SZC lub jego składniki; - wcześniejsze leczenie SZC; - pacjenci z zaburzeniami rytmu serca wymagającymi natychmiastowego leczenia; - cukrzyca insulinozależna <u>Liczba pacjentów:</u> Faza wstępna: N=754 Faza podtrzymująca N=543 SZC 1,25 g N=154 SZC 2,5 g N=141 SZC 5 g N=158 SZC 10 g N=143 PLC N=158	

*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 przeszli bezpośrednio do fazy podtrzymującej (MP, ang. maintenance phase) i rozpoczęli leczenie SZC w dawce 10 g raz na dobę.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 i 14.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w ww. rozdziałach AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Poprawność przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę

W opinii analityków Agencji przeszukanie baz informacji medycznej zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy.

Ocena jakości badań

Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena wiarygodności badań została przeprowadzona w sposób prawidłowy, weryfikacja oceny przez analityków Agencji nie wykazała rozbieżności.

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w rozdziale 4.1.1 oraz 4.2.2 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę oraz analityków Agencji

- Brak badań klinicznych w pełni pokrywających wnioskowaną populację. Populację w głównych badaniach włączonych do AKL (HARMONIZE i ZS-003) stanowili pacjenci z hiperkaliemią i różnymi chorobami współistniejącymi, bez względu na stosowanie inhibitorów RAAS (populacja szersza niż analizowana).
- Pozostałe badania uwzględnione w AKL wnioskodawcy nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu i zostały opisane jako dodatkowe dowody naukowe (badanie ZS-002: częściowo niewłaściwe dawkowanie SZC oraz krótki okres obserwacji, badania PRIORITIZE-HF i REALIZE-K: niewłaściwe populacje włączonych pacjentów – włączano również pacjentów bez stwierdzonej hiperkaliemii).
- W AKL wyniki badań HARMONIZE i ZS-003 dla większości punktów końcowych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono zbiorczo, w sposób uniemożliwiający ich ocenę w poszczególnych podgrupach. Brak możliwości przedstawienia wyodrębnionych danych dla wnioskowanych populacji pacjentów, nieobjętych do tej pory refundacją.
- Ograniczone dowody naukowe:
 - populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek:

- wyniki dostępne jedynie dla populacji łącznej z PChN (co odpowiada stadium 3-5); brak możliwości wnioskowania dla poszczególnych stadiów PChN (3a);
- wyniki dla subpopulacji pacjentów z PChN i pacjentów z PChN stosujących RAASi pochodzą z doniesień konferencyjnych lub zostały odczytane z wykresu przez wnioskodawcę, co znacząco obniża ich wiarygodność;
- **populacja pacjentów z niewydolnością serca:**
 - w części badań znaczny odsetek pacjentów z niewydolnością serca nie miał hiperkaliemii w momencie włączenia do badania (np. populacje z normokaliemią lub jedynie zwiększonym ryzykiem hiperkaliemii), co istotnie ogranicza możliwość ekstrapolacji wyników na populację z jawną hiperkaliemią.
- Brak dowodów dla oceny efektywności klinicznej SZC w populacji pacjentów z PChN z brakiem możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) oraz w populacji pacjentów z niewydolnością serca z brakiem możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA).
- Projekty badań HARMONIZE i ZS-003 zakładają, że wszyscy pacjenci otrzymują w fazie korygującej sodu cyrkonu cyklokrzemian, a dopiero w fazie przewlekłej dokonywane jest porównanie skuteczności tej interwencji względem placebo.
- Opracowania wtórne charakteryzowały się niską jakością wg skali AMSTAR 2.
- Badania dla skuteczności praktycznej nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu (nieodpowiednia populacja, niepokrywająca się w wnioskowanym wskazaniu).
- Oceniane w badaniach punkty końcowe w zakresie skuteczności SZC mają charakter surogatowy.
- Krótki okres obserwacji w dwóch głównych badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu: badanie HARMONIZE – 28 dni (faza z randomizacją), badanie ZS-003 – 12 dni (faza podtrzymująca).
- W punktach końcowych obu faz badania HARMONIZE (wstępnej i randomizowanej) brak jest informacji na temat odsetka pacjentów kontynuujących terapię RAASi, częstości hiperkaliemii czy hospitalizacji związanych z hiperkaliemią.
- W badaniach pierwotnych zastosowano kryterium wykluczenia pacjentów z poziomem potasu w surowicy powyżej 6,2 mEq/l (badanie HARMONIZE) oraz powyżej 6,5 mEq/l (badanie ZS-003). W badaniu HARMONIZE ustalono niższą wartość odcięcia, co miało na celu wykluczenie pacjentów z bardziej zaawansowaną hiperkaliemią. Może to mieć wpływ na interpretację wyników i skuteczność leczenia, zwłaszcza w kontekście pacjentów z wyższym poziomem potasu.
- W badaniu HARMONIZE nie podano szczegółowych informacji na temat stadium PChN, w którym znajdowali się pacjenci włączani do badania.
- Zarówno w badaniu HARMONIZE, jak i ZS-003 nie oceniano jakości życia chorych.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę oraz analityków Agencji

- 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 nie przedstawiono wyników podtrzymującej fazy randomizowanej w odpowiednich subpopulacjach.
- Brak wyników dotyczących bezpieczeństwa dla porównań SZC vs PLC 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.
- 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 (niezdefiniowanymi 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.

- W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie SZC w dużo szerszych niż wnioskowana populacjach (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.
- Raportowane w badaniach HARMONIZE i ZS-003 punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz sposób przedstawienia wyników w zakresie średniej zmiany stężenia potasu (wartości z badania ZS-003 odczytane z wykresu bez przedziałów ufności lub odchylenia standardowego) uniemożliwiły przeprowadzenie wiarygodnej metaanalizy.
- W publikacjach włączonych do przeglądu wnioskodawcy dla badań HARMONIZE i ZS-003 nie przedstawiono jakie odsetki pacjentów mają tylko przewlekłą chorobę nerek lub tylko niewydolność serca.
- Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera dowodów umożliwiających porównanie wnioskowanej interwencji z patiromerem.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Hiperkaliemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Wnioskowane rozszerzenie wskazania wśród chorych z PChN obejmuje pacjentów z hiperkaliemią:

- w stadium 3a przewlekłej choroby nerek, przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub z brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- w stadium 3b-5 przewlekłej choroby nerek, z brakiem możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB).

Z uwagi na brak badań w pełni pokrywających się z wnioskowaną populacją, zdecydowano o włączeniu do analizy badań przeprowadzonych w populacji szerszej niż wnioskowana. Dostępne dane kliniczne pochodzą z 2 badań, fazy 3., z randomizacją. W badaniach HARMONIZE i ZS-003 populację stanowili ambulatoryjni dorośli pacjenci z hiperkaliemią i chorobami współistniejącymi, m.in. z przewlekłą chorobą nerek (66% badanych w badaniu HARMONIZE i ok. 62% w badaniu ZS-003). Pacjenci przyjmujący inhibitory RAAS stanowili 70% w badaniu HARMONIZE i 67% w badaniu ZS-003. Dostępne wyniki analizy w podgrupach z badania HARMONIZE (dla subpopulacji pacjentów z PChN i subpopulacji z PChN stosujących RAASi) również nie odpowiadają w pełni wnioskowanemu wskazaniu.

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dla skuteczności klinicznej SZC, ograniczając się, w przypadku badań HARMONIZE i ZS-003, do wyników fazy randomizowanej. Dla badania HARMONIZE przedstawiono również wyniki otwartej fazy przedłużonej badania (HARMONIZE-OLE). Wyniki fazy wstępnej powyższych badań dostępne są w AKL wnioskodawcy, rozdz. 8. Ponadto analitycy Agencji ograniczyli się do analizy wyników dla kluczowych punktów końcowych tj. średnie stężenie potasu w surowicy i osiągnięcie normokaliemii (oceniane wyłącznie w badaniu HARMONIZE). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych (średnia zmiana poziomu potasu w surowicy, czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii) przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdział 5.2, 5.4.

Odstąpiono również od analizy wyników badania z randomizacją, 2. fazy (ZS-002). Jak wskazał wnioskodawca, badanie to nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu ze względu na częściowo niewłaściwe dawkowanie SZC oraz krótki okres obserwacji.

Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia

W populacji ogólnej średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8–29 było istotnie niższe w grupach otrzymujących SZC (5 mg, 10 mg) w porównaniu do placebo. Wyniki w subpopulacjach chorych były spójne z wynikami w populacji ogólnej.

Tabela 8. Wyniki badania HARMONIZE (faza randomizowana): średnie stężenie potasu w surowicy w trakcie leczenia (SZC vs PLC)

Punkt końcowy	Populacja	Grupa	N	Średnia [95%CI]	p
Średnie stężenie potasu w surowicy w dniach 8-29, (mmol/l)	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
		PLC	82	5,1 [5,0; 5,2]	-
	subpopulacja pacjentów z PChN**	SZC 5 g	29	4,7 [-]	-
		SZC 10 g	36	4,4 [-]	-
		PLC	50	5,1 [-]	-
	subpopulacja pacjentów z PChN stosujących RAASI***	SZC 5 g	23	4,8 [-]	<0,05
		SZC 10 g	25	4,5 [-]	<0,05
		PLC	36	5,2 [-]	-

*na podstawie publikacji Kosiborod 2015; **na podstawie suplementu do publikacji Kosiborod 2015 (wartości odczytane z wykresu, podane przez wnioskodawcę; ***na podstawie abstraktu konferencyjnego Packham 2015

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. sodium zirconium cyclosilicate); PLC – placebo; PChN – przewlekła choroba nerek

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.

Odsetek pacjentów z normokaliemią

W populacji ogólnej, w grupach leczonych SZC (5 mg, 10 mg) odnotowano istotnie wyższe odsetki chorych utrzymujących normokaliemię w ciągu 28-dniowego okresu leczenia w porównaniu do placebo. Analogiczne wyniki uzyskano w subpopulacji pacjentów z PChN stosujących RAASI.

Tabela 9. Wyniki badania HARMONIZE (faza randomizowana): normokaliemia (SZC vs PLC)

Punkt końcowy	Populacja	Grupa	OB.	SZC	PLC	OR [95%CI]; p	RD [95%CI]; p	NNT [95%CI]
Odsetek chorych z normokaliemią, n/N (%)	populacja ogólna	SZC 5g	15. dzień fazy randomizowanej	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]
		SZC 10 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]
		SZC 5g	29. dzień fazy randomizowanej	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]
		SZC 10 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]
	subpopulacja pacjentów z PChN stosujących RAASI***	SZC 5g	w okresie 28-dniowego leczenia	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]
		SZC 10 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]
Odsetek chorych ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l, n/N (%)	populacja ogólna	SZC 5g	w dniach 8–29 fazy randomizowanej	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]
		SZC 10 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]

***na podstawie abstraktu konferencyjnego Packham 2015

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. sodium zirconium cyclosilicate); PLC – placebo; PChN – przewlekła choroba nerek; OB. – okres obserwacji

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.

Wyniki fazy przedłużonej HARMONIZE-OLE wskazują, że w dniach 8–337 skorygowany odsetek pacjentów osiągających średnie stężenie potasu w surowicy $\leq 5,1$ mmol/l wyniósł 92,8% (95%CI: 84,7; 96,8) a nieskorygowany 88,3% (95%CI: 81,2; 93,5). Podczas wizyt studyjnych średnią wartość potasu w surowicy $\leq 5,1$ mmol/l osiągnięto i utrzymano u 76,6–87,5% pacjentów. Wszyscy pacjenci osiągnęli drugorzędowy punkt końcowy, tj. średnie stężenie potasu w surowicy $\leq 5,5$ mmol/l. W dniach 8–337 normokaliemię osiągnięto u 79,2% chorych.

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

4.2.1.2. Hiperkaliemia w przebiegu niewydolności serca

Wnioskowane rozszerzenie wskazania obejmuje pacjentów z hiperkaliemią oraz niewydolnością serca (ang. *heart failure*, HF), 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.

Wyniki skuteczności przedstawione przez wnioskodawcę obejmują głównie subpopulację pacjentów z HF, która jest szersza niż populacja wskazana we wniosku, co stanowi istotne ograniczenie analizy klinicznej. W szczególności dostępne dane nie pozwalają na jednoznaczną ocenę skuteczności interwencji u pacjentów z HF niestosujących terapii RAASi/MRA lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania. Ponadto w znacznym odsetku populacji uwzględnionej w badaniach pacjenci nie mieli hiperkaliemii w momencie włączenia, co dodatkowo ogranicza możliwość wnioskowania o skuteczności terapii w docelowej populacji chorych z jawną hiperkaliemią.

Poniżej przedstawiono dostępne wyniki z 3 badań klinicznych:

- W badaniu HARMONIZE analizy dotyczące pacjentów z HF nie były raportowane w pełni rozdzielnie dla chorych niestosujących inhibitorów RAAS; dostępne są jedynie wyniki dla populacji HF ogółem oraz dla podgrupy HF leczonej RAASi.
- Badanie REALIZE-K było badaniem klinicznym oceniającym, czy sodu cyrkonu cyklokrzemian umożliwia szybką i bezpieczną optymalizację leczenia antagonistą receptora mineralokortykoidowego (MRA) oraz jego długoterminową kontynuację u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF) i występującą hiperkaliemią lub wysokim ryzykiem hiperkaliemii (średnie wyjściowe stężenie potasu podczas screeningu wynosiło $4,8 \pm 0,5$ mEq/l).
- Badanie PRIORITIZE-HF obejmowało pacjentów z udokumentowaną, objawową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i łagodną hiperkaliemią lub ryzykiem hiperkaliemii, a głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SZC w celu intensyfikacji terapii inhibitorami RAAS. W momencie włączenia do badania 73% pacjentów miało prawidłowe stężenie potasu w surowicy (normokaliemię).

W przypadku pozostałych badań nie prezentowano wyników dla subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca.

Szczegółowy opis analizy skuteczności oraz analiza wyników w podgrupach pacjentów zostały przedstawione w rozdziale 5. i 8. AKL wnioskodawcy.

HARMONIZE

Wyniki przedstawiono dla zrandomizowanej fazy badania (okres obserwacji 28 dni), ponieważ dla jednoramiennej fazy rozszerzonej (ang. *open-label extension*, OLE) skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu zaraportowano dla wszystkich pacjentów łącznie, m.in. dla chorych z niewydolnością nerek i pacjentów z niewydolnością serca.

Średni poziom potasu w surowicy w trakcie leczenia

Stwierdzono, że zarówno w subpopulacji pacjentów z HF, jak i w subpopulacji chorych z HF, którzy stosowali RAASi, średni poziom potasu w surowicy w dniach 8–29 był statystycznie niższy wśród chorych leczonych sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) niezależnie od dawki, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (PLC).

Tabela 10. Poziom potasu w surowicy pacjentów w dniach 8–29, w badaniu HARMONIZE

Grupa	N	Średnia (mmol/l), [95%CI]	p
Subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca			
SZC 5 g	18	4,7 [4,5; 4,9]	<0,001
SZC 10 g	28	4,5 [4,3; 4,6]	<0,001
PLC	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
PLC	21	5,3	-

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. *sodium zirconium cyclosilicate*); PLC – placebo

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.

Odsetek pacjentów z normokaliemią

W subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca obserwowano istotnie statystycznie wyższy, w porównaniu z grupą placebo, odsetek chorych z normokaliemią w dniach 8–29.

Na podstawie publikacji Anker 2015, wnioskodawca wskazuje, że wyniki dotyczące skuteczności wśród pacjentów z niewydolnością serca były spójne niezależnie od jednoczesnego stosowania leków z grupy RAASi.

Tabela 11. Odsetek chorych ze średnim poziomem potasu <5,1 mmol/l w dniach 8–29, w badaniu HARMONIZE (subpopulacja pacjentów z niewydolnością serca)

Grupa	SZC	PLC	OR [95%CI], p	RD [95%CI], p	NNT [95%CI]
	n/N (%)				
SZC 5 g	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]
SZC 10 g	16/18 (89)	10/25 (40)	12,0 [2,25; 63,98], p=0,004	0,49 [0,25; 0,73], p=0,0001	2 [1; 4]

SZC – sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. *sodium zirconium cyclosilicate*); PLC – placebo; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNT – liczba pacjentów wymagających leczenia w celu uzyskania jednego dodatkowego efektu klinicznego (ang. *number needed to treat*)

Źródło: AKL wnioskodawcy rozdz. 5.

REALIZE-K

Pierwszorzędowy punkt końcowy, obejmujący utrzymanie normokaliemii bez konieczności terapii ratunkowej przy jednoczesnym stosowaniu MRA, został osiągnięty istotnie częściej w grupie SZC niż w grupie placebo (71% vs 36%, p<0,001).

Tabela 12. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu REALIZE-K: SZC vs PLC. Pierwszorzędowy punkt końcowy i drugorzędowe punkty końcowe

Grupa	SZC (N=102)	PLC (N=101)	SZC vs PLC
Pierwszorzędowy punkt końcowy			
Odsetek pacjentów z normokaliemią*, przyjmujących 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
Mediana czasu do pierwszego epizodu hiperkaliemii (stężenie potasu w surowicy >5,0 mmol/l) (95% CI) [dni]	65** (35; 98)	9** (8; 13)	HR=0,51 [95%CI: 0,37; 0,71], p<0,001
Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania spironolaktonu z powodu hiperkaliemii (95% CI) [dni]	NO**	NO**	HR=0,37 [95%CI: 0,17; 0,73], p=0,006

NO – nie obliczono mediany czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia ze względu na niewielką liczbę zdarzeń.

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

** dane z <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04676646?cond=NCT04676646&viewType=Card&rank=1&tab=results> [dostęp: 22.04.2026].

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.2.1; clinicaltrials

PRIORITIZE-HF

Badanie zostało przedwcześnie zakończone z powodu pandemii COVID-19 i nie wykazało istotnego statystycznie zwiększenia intensywności terapii inhibitorami układu renina–angiotensyna–aldosteron przy zastosowaniu sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu z placebo.

Tabela 13. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PRIORITIZE-HF: SZC vs PLC. 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
PLC	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.

Źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 8.1.1.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa opierała się głównie na wynikach 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), 11 miesięcy w fazie przedłużonej badania HARMONIZE-OLE.

W populacjach ogólnych badań HARMONIZE i ZS-003 istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami otrzymującymi SZC i placebo zaobserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie HARMONIZE; SZC 5 g) oraz hipokaliemii (badanie HARMONIZE; SZC 10 g), wskazując na większą częstość występowania zdarzeń w ramieniu SZC w porównaniu do placebo. Dla pozostałych zdarzeń nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W ramach fazy przedłużonej badania HARMONIZE-OLE zdarzenia niepożądane (ang. *adverse event*, AE) raportowano łącznie u 82 pacjentów (66,7%). Najczęściej zgłaszanymi AE były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (18,7%). U $\geq 5\%$ pacjentów raportowano: nadciśnienie tętnicze (12,2%), zakażenie dróg moczowych (8,9%) i obrzęki obwodowe (8,1%). U 13% pacjentów raportowano zdarzenia związane z obrzękiem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*, SAEs) wystąpiły u 19,5% pacjentów, wśród których najczęściej występujące obejmowały: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, choroby układu krążenia, zastoinową niewydolność serca, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych. 4,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu SAEs.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz. 6 i 8.6.2 AKL wnioskodawcy.

Odstąpiono od analizy danych dla bezpieczeństwa na podstawie włączonych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych, z uwagi na fakt, że wyniki były przedstawione łącznie dla patiromeru oraz SZC, co uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Profil bezpieczeństwa SZC na podstawie ChPL Lokelma

Bezpieczeństwo leku oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1760 pacjentów, spośród których 507 było leczonych przez okres jednego roku.

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określono następująco:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\,000$);
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 14. Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i pochodzące ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Lokelma

Klasyfikacja według układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Zaburzenia żołądka i jelit	-	Hipokaliemia Zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	-	Zdarzenia związane z obrzękiem
Zaburzenia sercowe	Nasilenie istniejącej niewydolności serca	-

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie ChPL Lokelma.

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

Należy zwrócić uwagę, że jako występujące bardzo często działanie niepożądane raportowano nasilenie istniejącej niewydolności serca. Informacja o potencjalnym ryzyku nasilenia istniejącej niewydolności serca została również uwzględniona w rozdziale ChPL dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania SZC, gdzie wskazano, że: „Pacjenci ze współistniejącą niewydolnością serca, szczególnie ci, u których zwiększona podaż sodu może prowadzić do hiperwolemii i dekompensacji, powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów nasilenia niewydolności serca. Mogą one obejmować nasilenie duszności, obrzęk i szybki przyrost masy ciała oraz powinny być leczone zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.”

4.3. Dodatkowe informacje

Analitycy Agencji zidentyfikowali publikacje Desai 2024 oraz Fu 2026, w których porównano bezpieczeństwo stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu vs patiomer na podstawie informacji pozyskanych z medycznych baz danych.

W publikacji Desai 2024 autorzy oceniali, czy stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (leku wiążącego potas z wymianą sodu) wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń zależnych od retencji sodu i płynów w porównaniu z patiomerem (PAT), który wymienia potas na wapń. Badanie nie było zaprojektowane w celu porównania skuteczności między lekami.

Publikacja opisuje retrospektywne badanie kohortowe oparte na danych Cerner Enviza Real World (USA), obejmujące dorosłych pacjentów z hiperkaliemią i pierwszorazowo stosujących SZC lub PAT (data wystawienia pierwszej recepty między 01.06.2018 r. a 3.12.2021 r.). Pacjentów obserwowano od daty początkowej do momentu zmiany leku (jeśli nastąpiło to po upływie ponad 3 dni), wystąpienia wcześniej określonych zdarzeń, zaprzestania przyjmowania leku (na podstawie 30-dniowej przerwy), zgonu lub zakończenia okresu obserwacji, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej. Na podstawie wyjściowych cech demograficznych i klinicznych jednego pacjenta, u którego rozpoczęto leczenie PAT, dopasowano do dwóch pacjentów, u których rozpoczęto leczenie SZC. W celu oszacowania związku między stosowaniem SZC lub PAT a każdym z punktów końcowych w całej populacji oraz w podgrupach z wcześniejszą niewydolnością serca lub bez niej zastosowano modele regresji proporcjonalnego ryzyka Coxa.

Około 53% pacjentów była w wieku powyżej 65 lat, ok. 60% było rasy białej, ok. 36% miało wcześniej rozpoznaną niewydolność serca (HF), ok. 48% miało przewlekłą chorobę nerek w stadium 3-5, ok. 46% przyjmowało inhibitory RAAS. Średnie poziomy potasu [SD] były podobne w grupach leczenia (SZC: 5,5 [0,6]; PAT 5,4 [0,7]).

We wszystkich analizach ryzyko niewydolności serca, ciężkiego obrzęku i zgonu było istotnie większe u pacjentów leczonych SZC niż PAT. Opisany efekt był obecny zarówno u chorych z wyjściową niewydolnością serca, jak i bez niej. Autorzy badania wskazują, że uzyskane wyniki sugerują kliniczne znaczenie ładunku sodu związanego z SZC, zwłaszcza u pacjentów podatnych na zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej.

Tabela 15. Wyniki badania Desai 2024 dla populacji ogólnej w kohortach terapeutycznych dopasowanych 2:1 metodą propensity score

Punkt końcowy	SZC (N=19 840) n (IR)	PAT (N=9 923) n (IR)	SZC vs PAT		
			RD (95%CI)	Surowy HR (95%CI)	Skorygowany HR (95%CI)
Hospitalizacja z powodu HF (każda)	2977 (0,093)	1590 (0,071)	0,022 (0,017-0,026)	1,40 (1,363-1,430)	1,37 (1,337-1,410)

Punkt końcowy	SZC (N=19 840) n (IR)	PAT (N=9 923) n (IR)	SZC vs PAT		
			RD (95%CI)	Surowy HR (95%CI)	Skorygowany HR (95%CI)
Hospitalizacja z powodu HF (rozpoznanie główne przy wypisie)	2433 (0,074)	1474 (0,065)	0,009 (0,004-0,013)	1,40 (1,365-1,431)	1,37 (1,337-1,409)
Zgon	1954 (0,054)	627 (0,026)	0,028 (0,025-0,032)	1,31 (1,285-1,344)	1,29 (1,255-1,320)
Ciężki obrzęk	522 (0,015)	221 (0,009)	0,006 (0,004-0,007)	1,35 (1,322-1,382)	1,33 (1,298-1,363)

HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); IR – częstość zdarzeń na 1 osobomiesiąc (*incidence rate*)

Źródło: Desai 2024

Do głównych ograniczeń badania należy krótki czas obserwacji: (mediana: 35–48 dni) oraz brak oceny bezpośredniego czasu ekspozycji na lek. Badanie opiera się na danych o przepisanych lekach, które mogą nie w pełni odzwierciedlać faktyczne stosowanie leków przez pacjentów. Brak informacji na temat rzeczywistego schematu dawkowania leków.

Badanie oparto na źródle danych, obejmującym zróżnicowany zakres płatników, rodzajów ubezpieczeń, list leków refundowanych, projektów świadczeń oraz systemów opieki zdrowotnej, zapewniając bardziej uogólnioną reprezentację populacji.

Publikacja Fu 2026 podsumowuje badanie, którego celem było wykrycie i porównanie sygnałów dotyczących zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse drug event*, ADE) związanych ze stosowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) oraz patiromeru (PAT) na podstawie danych rejestrowanych z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).

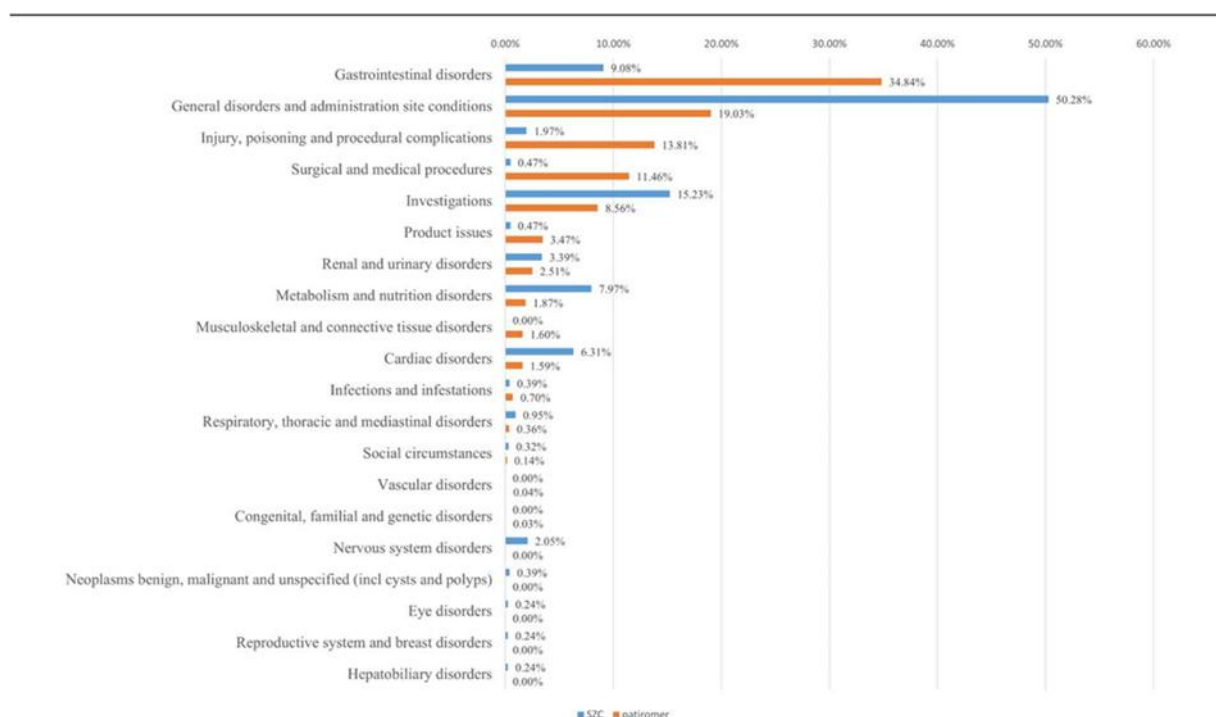
Dane obejmują okres od wprowadzenia leku do obrotu (SZC: Q2 2018, PAT: Q4 2015) do trzeciego kwartału 2024 r. Wyselekcjonowano zgłoszenia, w których lek (SZC, PAT) był oznaczony jako główny podejrzany (ang. *primary suspect*). ADE uznawano za istotny tylko wtedy, gdy spełniał z góry określone progi we wszystkich metodach, co pozwoliło zminimalizować liczbę wyników fałszywie dodatnich i wskazało na potencjalne zagrożenie dla bezpieczeństwa.

Tabela 16. Rozkład sygnałów niepożądanych działań leków (ADEs) dla preparatów SZC i Patiromer według systematycznej klasyfikacji układów (baza FEARS, Fu 2026)

SOC	SZC 2 726		PAT 27 576	
	sygnał	ADE (n,%)	sygnał	ADE (n,%)
Zaburzenia w wynikach badania diagnostycznych	11	193 (15,23%)	18	1299 (8,56%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9	115 (9,08%)	18	5288 (34,84%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7	101 (7,97%)	6	284 (1,87%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4	637 (50,28)	9	2889 (19,03%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	1	6 (0,47%)	36	1739 (11,46%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	3	25 (1,97%)	12	2097 (13,81%)

SOC – systematyczna klasyfikacja narządów (ang. *systematic organ classification*)

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie Fu 2026.



Rysunek 1. Rozkład sygnałów ADE według klasyfikacji SOC dla SZC i Patiromeru (Fu 2024)

Źródło: Fu 2026.

Liczba istotnych sygnałów wyniosła 51 dla SZC i 122 dla patiromeru. Najczęściej zgłaszane sygnały dotyczyły:

- SZC: zgon, hiperkaliemia, zaparcia, hipokaliemia, obrzęki;
- PAT: zaparcia, zgon, problemy z produktem (np. wyciek), biegunka, hospitalizacja.

Zdarzenia określone jako nowe, nieopisane wcześniej w charakterystykach:

- SZC: m.in. hipernatremia, niewydolność serca, spadek GFR;
- PAT: regulacja rozrusznika serca, niedrożność i zakrzepica.

Wysoka liczba zgłoszeń zgonów dla obu leków (SZC: 573; patiromer: 1 656) wymaga wzmożonej czujności klinicznej, choć nie dowodzi związku przyczynowego.

Analiza FAERS wskazuje na różnice w profilach bezpieczeństwa SZC i patiromeru oraz ujawnia potencjalne ryzyka wykraczające poza aktualne informacje rejestracyjne. Wyniki mają charakter asocjacyjny (nie przyczynowy), ale są istotne dla monitorowania bezpieczeństwa i indywidualizacji terapii.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian) porównano z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF).

Populacja docelowa

Wnioskodawca zdefiniował populację jako: dorośli pacjenci z zaawansowaną PChN (w stadium 3a–5 bez dializoterapii) i/lub HF (klasa funkcjonalna I, II, III lub IV według New York Heart Association [NYHA]), leczeni lub nieleczeni RAASI.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont dożywności.

Model

W analizie wykorzystano zaadaptowany do warunków polskich model globalny. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów sodu cyrkonu cyklokrzemianu, kosztów stanów zdrowia i specyficznych zdarzeń związanych z chorobą, kosztów zdarzeń hiperkaliemii, kosztów terapii RAASI oraz kosztów zdarzeń niepożądanych. W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia. Model został opracowany jako symulacja stochastyczna na poziomie pacjenta, z ustalonym przyrostem czasu.

Model symuluje naturalny przebieg choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN i/lub HF, wykorzystując standardowe podejścia do klasyfikacji ciężkości choroby i przewidywania jej postępu. Przebieg hiperkaliemii specyficzny dla danego ramienia jest modelowany na poziomie pacjenta, co wpływa na powiązane z tym ryzyko zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem.

Postęp choroby u pacjentów z HF jest modelowany poprzez przejścia między klasyfikacjami NYHA (I do IV), natomiast postęp choroby u pacjentów z PChN jest modelowany poprzez spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w skali ciągłej. W przypadku pacjentów z PChN postęp choroby jest śledzony aż do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), przy czym pacjenci są modelowani w różnych stanach zdrowia związanych z dializą i przeszczepieniem.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu:

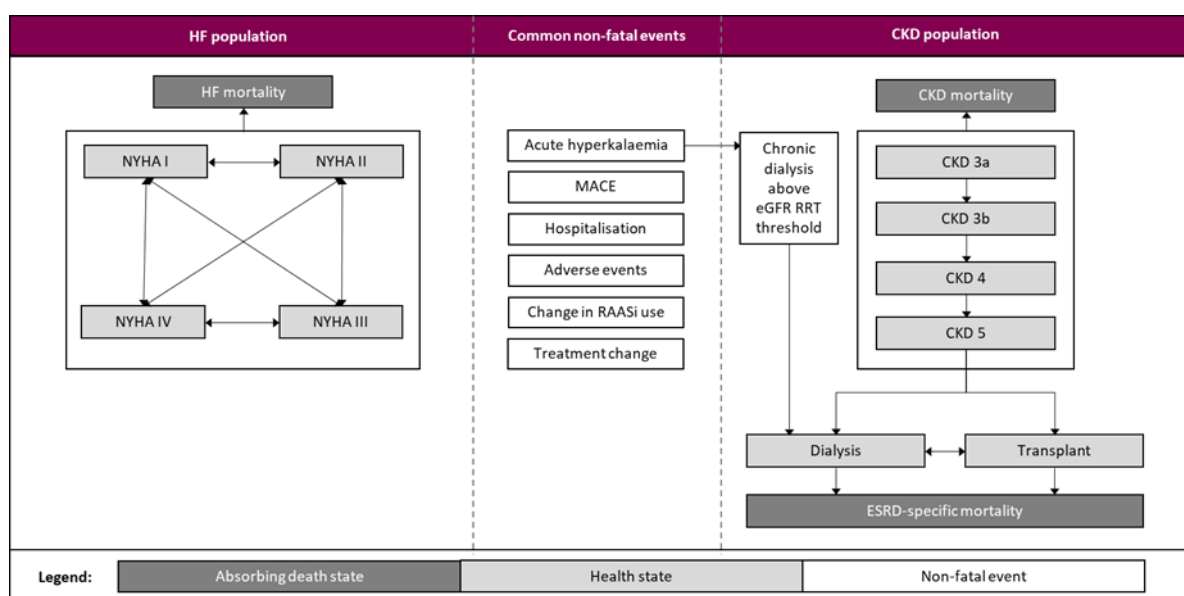
- Pacjenci z HF:
 - NYHA I;
 - NYHA II;
 - NYHA III;
 - NYHA IV;
- Pacjenci z PChN (CKD):
 - CKD 1-2 ();
 - CKD 3a;

- CKD 3b;
- CKD 4;
- CKD 5;
- dializa;
- przeszczepienie;
- ESRD.

Podczas leczenia pacjenci mogą doświadczać zdarzeń niepożądanych (AE) lub przerwać terapię z powodu ostrej HF lub z innych powodów. Prawdopodobieństwo wystąpienia innych zdarzeń (w tym poważnych zdarzeń sercowych (MACE), hospitalizacji, zmian w stosowaniu RAASi i śmiertelności) może być modyfikowane m.in. przez poziom K⁺.

Koszty i użyteczność (lub spadki użyteczności) są dostosowane do stanu zdrowia, statusu leczenia i częstości występowania każdego zdarzenia. Pacjenci są symulowani do momentu śmierci lub osiągnięcia modelowanego horyzontu czasowego.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 2. Schemat modelu podsumowujący stany zdrowia (zaczienione) i zdarzenia (niezaczienione)

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 30, plik obliczeniowy AE wnioskodawcy.

Model ekonomiczny został opracowany w programie MS Excel.

Szczegółowy opis modelu przedstawiono w rozdziale 7. AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania ZS-004/E (HARMONIZE-OLE) oraz jednoramiennego badania ZS-005. Wykorzystano również wyniki badania oceniającego skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badanie ZORA).

Naturalny przebieg choroby współistniejącej, tj. przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca oraz częstości występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z PChN i HF oszacowano na podstawie danych literaturowych.

Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 4.2.1 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, tj.:

- koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu;
- koszty związane ze stosowaniem RAASi;
- koszty związane ze stanami zdrowia i zdarzeniami;
- koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkalemii;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na średni wiek chorych włączonych do modelu (ok. 72 lata).

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu użyteczność bazową określono według wieku i płci na podstawie danych dla Polski z publikacji Golicki 2015 (AE wnioskodawcy, str. 50). Początkowa użyteczność jest mnożona przez wagi dla odpowiedniego stanu zdrowia i zdarzenia.

Wartości użyteczności stanu zdrowia i utrata użyteczności są stosowane multiplikatywnie do użyteczności bazowej i skalowane do aktualnej długości cyklu. W analizie przyjęto następujące założenia:

- jeśli pacjent ma PChN i HF, stosuje się zarówno wagi użyteczności PChN, jak i NYHA (przed RRT);
- wartości utraty użyteczności związane z ostrym epizodem hiperkalcemii i hospitalizacją są stosowane tylko w cyklu wystąpienia zdarzenia (dotyczy wszystkich cykli w całym modelowanym horyzoncie czasowym);
- po wystąpieniu zdarzeń MACE można zastosować dekrement określony dla pierwszego roku po zdarzeniu i kolejnych lat (2+);
- po rozpoczęciu RRT do użyteczności bazowej stosuje się wagi użyteczności stanu zdrowia związane z dializą i przeszczepem, bez korekty o wcześniejsze współwystępowanie HF i/lub MACE.

Poniższa tabela zawiera podsumowanie wag użyteczności stanów zdrowia stosowanych zgodnie z etapem PChN, dializą, przeszczepem i klasyfikacją NYHA. W tabeli na str. 50-51 AE wnioskodawcy przedstawiono również dekrement użyteczności związany z ostrym epizodem hiperkalemii, zdarzeniami MACE lub hospitalizacją oraz powikłaniami dializy.

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Użyteczność stanu zdrowia	Średnia	SE	Źródło
PChN 1-2	0,900	0,036	Gorodetskaya 2005
PChN 3a	0,800	0,034	NICE 2019
PChN 3b	0,800	0,034	
PChN 4	0,740	0,029	
PChN 5 (przed RRT)	0,710	0,057	
Dializa	0,452	0,045	Lee 2005
Przeszczep	0,710	0,019	
NYHA I	0,855	0,005	Göhler 2009
NYHA II	0,771	0,005	
NYHA III	0,673	0,006	
NYHA IV	0,532	0,027	

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 7.8.2.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej w populacji chorych z HF

Parametr	SZC	SoC	Wartość inkrementalna
Efekt [QALY]			
Perspektywa płatnika publicznego			
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]	68 613		
RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Perspektywa wspólna			
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]	69 682		
RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 8., 9.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ) stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w miejsce SoC w populacji chorych z HF jest . Oszacowany ICUR wyniósł 68,6 tys. PLN względem SoC bez zastosowania umów dzielenia ryzyka (wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)) oraz PLN przy uwzględnieniu RSS ().

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej w populacji chorych z PChN

Parametr	SZC	SoC	Wartość inkrementalna
Efekt [QALY]			
Perspektywa płatnika publicznego			
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]	129 394		
RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Perspektywa wspólna			
Bez RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]	132 262		

Parametr	SZC	SoC	Wartość inkrementalna
RSS			
Koszt leczenia [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 8., 9.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ) stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu (SZC) w miejsce SoC w populacji chorych z PChN jest . Oszacowany ICUR wyniósł 129,4 tys. PLN względem SoC bez zastosowania umów dzielenia ryzyka (wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)) oraz PLN przy uwzględnieniu RSS ().

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 244 821 PLN/QALY.

Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy progowej z perspektywy NFZ uzasadniając to tym, że z perspektywy płatnika, niezależnie od zwiększania kosztu dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, wartość refundacji będzie stała. Stąd, niezależnie od przyjętej ceny detalicznej nie jest możliwe określenie kosztu i wyznaczenie ceny progowej, tj. ceny przy którym zostanie osiągnięty próg opłacalności.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej oszacowane przez wnioskodawcę z perspektywy wspólnej. Oszacowane ceny progowe są . W wariancie podstawowym analizy dla porównania SZC vs SoC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC .

Tabela 20. Wyniki analizy progowej dla porównania SZC vs SoC w populacji chorych z hiperkaliemią – analiza podstawowa

Populacja	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.
HF			
PChN			

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 8., 9.

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla produktu leczniczego Lokelma w ramach wnioskowanego rozszerzenia wskazania, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przeprowadził deterministyczną (4 scenariusze) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Przeprowadzona analiza wrażliwości, w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała stabilność oszacowań wariantów analizy.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Szczegółowe informacje oraz parametry podlegające przeprowadzonym analizom wrażliwości znajdują się w rozdziale 7.12 AE wnioskodawcy.

Analiza deterministyczna

Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono symulację dla 500 powtórzeń.

Zgodnie z analizami wnioskodawcy, przy aktualnym progu opłacalności, prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie efektywna kosztowo wynosi 100% w wariancie z RSS oraz bez.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Omówiono w rozdziale 3.3 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	–
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	–
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Wykorzystane w analizie wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzą z publikacji, które nie zostały odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wnioskodawca nie uzasadnił wyboru źródeł zastosowanych zestawów użyteczności. Ponadto wartości użyteczności w odnalezionych w przeglądzie publikacjach różnią się od wartości wykorzystanych w analizie.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	–

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Metodyka analizy ekonomicznej została określona na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej.

- Dane wejściowe do modelu pochodzą głównie z badania randomizowanego HARMONIZE oraz jednoramiennego ZS-005, które w AKL zostało przedstawione jako badanie dodatkowe. Główna analiza skuteczności leku Lokelma została oparta na badaniu HARMONIZE, przy czym dane wejściowe do modelu częściowo pochodzą z badania ZS-005 (m.in. stosowane schematy dawkowania w fazie podtrzymującej w analizie podstawowej). Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia oparcia się w tak dużym stopniu na danych z badania jednoramiennego. Ponadto, wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował scenariusz, w którym wykorzystał schemat dawkowania z badania HARMONIZE (ZS-004). [REDAKTOWANE] W związku z powyższym, wykorzystanie danych z badania ZS-005 budzi wątpliwości, które mogą ograniczać wiarygodne wnioskowanie dotyczące wyników analizy ekonomicznej.
- Dane wejściowe dotyczące charakterystyki pacjentów zostały zaczerpnięte z badania RWE ZORA. W porównaniu z badaniami HARMONIZE i ZS-005, na których oparto modelowanie skuteczności SZC, populacja w badaniu ZORA była m.in. starsza i cechowała się średnio lepszą funkcją nerek. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wykorzystania źródła powyższych danych. Różnorodność w pochodzeniu danych może wpływać na wiarygodność otrzymanych wyników.
- Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na wymagania minimalne wskazał, że: *w charakterystyce wyjściowej, pacjentów z PChN, wartość eGFR przyjęto na poziomie 52,00 ml/min 1,72 m² (średnia z zakresu 45-59, tj. górna i dolna granica przedziału eGFR dla PChN w stadium 3a), co odzwierciedla pacjentów zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (rozszerzenie wskazania). Nie jest jednak możliwe modelowanie osobno pacjentów w poszczególnych stadiach PChN.* Jednakże wnioskowane wskazanie obejmuje również rozszerzenie o populację pacjentów z PChN w stadium 3b-5 bez możliwości stosowania RAASi. W związku z powyższym, przyjęta wartość początkowa eGFR nie jest adekwatna dla modelowania całej docelowej populacji pacjentów z PChN.
- Modelowanie SoC jest obarczone niepewnością ze względu na znaczną heterogeniczność związaną z patogenezą hiperkaliemii, metodami korygowania i kontrolowania poziomów K⁺ oraz reakcją pacjentów na takie interwencje.

- [REDAKTOWANE]

- [REDAKTOWANE]

Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

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

Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł cztery analizy ekonomiczne, w których oceniano SZC stosowany w populacji pacjentów z hiperkaliemią. Zestawienie wniosków z tych analiz przedstawiono w rozdziale 7.11.1 AE wnioskodawcy. Wnioskodawca, ze względu na spodziewany brak analiz ekonomicznych odzwierciedlających stosowanie SZC w populacji docelowej, rozszerzył kryteria włączenia w zakresie populacji.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził przegląd baz danych w celu odnalezienia badań z zakresu efektywności praktycznej, w którym oceniano stosowanie SZC w populacji pacjentów z hiperkaliemią. Wyniki tych badań przedstawiono w rozdziale 14.12 AE wnioskodawcy.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku ze stanowiskiem ekspertów, którzy wskazali patiromer jako komparator dla wnioskowanej interwencji, analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne, mające na celu poglądowe porównanie kosztu terapii z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji z kosztem terapii z wykorzystaniem patiromeru (produkt leczniczy

Veltassa). Przyjęto założenie, że obie interwencje będą dawkowane zgodnie z zapisami w ChPL, ponadto przyjęto, że cena patiomeru uwzględnia obecnie obowiązujący RSS, co może stanowić ograniczenie, biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Veltassa nie jest refundowany w populacji pacjentów objętych rozszerzeniem wskazaniami.⁶

7

6

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AWA/90_AWA_OT.423.0.18.2023_Veltassa_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 20.04.2026].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów (BIA wnioskodawcy, rozdział 3.3).

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 2027 roku (pierwszy rok analizy).

Struktura modelu

Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca zdefiniował populację jako: dorośli pacjenci z zaawansowaną PChN (w stadium 3a–5 bez dializoterapii) i/lub HF (klasa funkcjonalna I, II, III lub IV według New York Heart Association [NYHA]), leczeni lub nieleczeni RAASi.

Szczegółowe dane dotyczące populacji docelowej przedstawiono w BIA wnioskodawcy, rozdział 3.2.

Udziały w rynku

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca nie wskazał, jakie technologie, poza technologią wnioskowaną, zostały uwzględnione w podziale rynku (założenie o rozpowszechnieniu i przejmowaniu rynku przyjęte arbitralnie).

Tabela 22. Rozpowszechnienie wnioskowanej technologii oraz przejmowanie rynku

Parametr	I rok	II rok

*analiza podstawowa (wariant minimalny; wariant maksymalny)

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.2.4.

Uwzględnione koszty

Kategorie kosztowe analizy wpływu na budżet przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w tym:		
pacjenci z PChN stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		
pacjenci z HF stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* We wnioskowanym rozszerzeniu wskazania SZC nie jest refundowany, natomiast zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

Źródło: BIA wnioskodawcy, rozdz. 3.2.

Aktualnie SZC jest finansowany w ramach grupy limitowej 270.0 we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) – perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	Bez RSS		RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	12 173 983	18 363 737		

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdział 4.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu zakresu finansowania SZC ze środków publicznych nastąpi wydatków płatnika publicznego.

Prognozowany wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie około PLN w I roku i ok. PLN w II roku. W przypadku braku uwzględnienia RSS, prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 12,2 mln PLN w I roku oraz około 18,4 mln PLN w II roku.

Z perspektywy wspólnej prognozowany wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS wyniesie . Bez uwzględnienia RSS prognozowany wzrost wydatków całkowitych wyniesie około 12,3 mln PLN i 18,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oprócz podstawowego wariantu analizy przedstawił również wyniki w wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniających alternatywne dane w zakresie liczebności populacji docelowej. W celu oceny stabilności uzyskanych wyników wnioskodawca przeprowadził także deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów (4 scenariusze). Szczegółowe dane dotyczące testowanych zmiennych przedstawiono w BIA wnioskodawcy, rozdział 3.8.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji na podstawie danych epidemiologicznych (NFZ), danych literaturowych, a także
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	W związku z brakiem alternatywnych źródeł danych, przyjęte przez wnioskodawcę założenia obarczone są znaczną niepewnością. Ponadto wnioskodawca nie wskazał, jakie technologie, poza technologią wnioskowaną, zostały uwzględnione w podziale rynku (założenie o rozpowszechnieniu i przejmowaniu rynku przyjęte arbitralnie).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	–

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Analizę wpływu na budżet oparto o założenia i dane kosztowe analizy ekonomicznej. W konsekwencji, wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.
- Szacowanie liczebności populacji z hiperkaliemią jest obarczone istotną niepewnością, ze względu na brak rutynowego monitorowania stężenia potasu oraz przejściowy charakter tego zaburzenia. Ponadto dane literaturowe opisujące szczegółowo zapadalność oraz częstość występowania hiperkaliemii są ograniczone. W związku z powyższym oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej może nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów.
- Wnioskodawca nie wskazał, jakie technologie, poza technologią wnioskowaną, zostały uwzględnione w podziale rynku.
- Wnioskodawca nie przedstawił wyników analizy wpływu na budżet w podziale na populacje pacjentów z PChN oraz niewydolnością serca.
- Biorąc pod uwagę zidentyfikowane niepewności dotyczące szacowanej liczebności populacji docelowej jak również udziałów w rynku, wyniki BIA mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

Komentarz analityków Agencji:

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego udzieloną Agencji w toku prac nad AWA, rozszerzona populacja docelowa, która stosowałaby ocenianą technologię, może obejmować ok. 4–7,5 tys. pacjentów z PChN w stadium 3a oraz 16–35 tys. pacjentów z PChN 3b–5 z hiperkaliemią i ograniczeniami w stosowaniu RAASi, a w przypadku niewydolności serca – ok. 2,5 tys.

Należy podkreślić, że ekspert w swojej opinii także zaznacza, że brakuje dostępnych rejestrów krajowych umożliwiających precyzyjne oszacowanie liczby nowych przypadków, a przedstawione w opinii dane mają charakter szacunkowy i oparto je na piśmiennictwie oraz doświadczeniu własnym.

W związku z powyższym oszacowania przedstawione zarówno przez wnioskodawcę jak i przez eksperta obarczone są znaczną niepewnością, co utrudnia wnioskowanie dotyczące rzeczywistej liczebności pacjentów, którzy będą stosować SZC w ocenianym wskazaniu.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na brak przedstawienia przez wnioskodawcę wyników analizy wpływu na budżet w podziale na populację pacjentów z PChN oraz niewydolnością serca, analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne. Prognozowany wydatków całkowitych, w przypadku uwzględnienia RSS, wyniesie w I roku ok. PLN dla populacji z PChN i ok. PLN dla populacji z niewydolnością serca, a w II roku ok. PLN dla populacji z PChN i ok. PLN dla populacji z niewydolnością serca.

Wobec powyższego analitycy Agencji przedstawili obliczenia własne z wykorzystaniem alternatywnych wartości parametrów, w celu zaprezentowania zakresu możliwych wyników analizy BIA.

W ramach analizy własnej zastosowano skrajne scenariusze dla kluczowych parametrów wejściowych,

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji – perspektywa NFZ [PLN]

Wariant	Parametr	RSS		Bez RSS	
		I rok	II rok	I rok	II rok
1					
2					

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy.

Przyjęcie Wariantu 1 powoduje prognozowanych wydatków całkowitych płatnika przy uwzględnieniu RSS o ok. PLN w I roku oraz o ok. PLN w II roku w porównaniu z analizą podstawową. Założenie przyjęte w Wariacie 2 skutkuje wydatków o ok. PLN w I roku oraz o ok. PLN w II roku w stosunku do analizy podstawowej.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian) we wskazaniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek 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;

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Lokelma oraz sodium zirconium cyclosilicate. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje pozytywne (w tym jedną pozytywną warunkowo) i jedną rekomendację negatywną. Należy podkreślić, że większość rekomendacji odnosi się do ogólnego wskazania: leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na udowodnioną skuteczność SZC w zakresie obniżania oraz normalizacji stężenia potasu w surowicy. Podkreśla się, że zastosowanie SZC może umożliwić pacjentom kontynuowanie terapii RAASi (stosowanej w leczeniu niewydolności serca i przewlekłej niewydolności nerek). W rekomendacji negatywnej oraz w zastrzeżeniach do rekomendacji pozytywnych zwraca się uwagę głównie na ograniczenia dostępnych dowodów klinicznych, m.in. brak porównania z odpowiednim komparatorem, brak danych dotyczących wpływu leczenia na przeżycie chorych, zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz jakość życia. W rekomendacji NICE proponuje się zawężenie kryteriów refundacyjnych do pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (nie dializowanych) lub z niewydolnością serca, ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym co najmniej 6,0 mmol, którzy z powodu hiperkaliemii nie otrzymują optymalnej dawki RAASi. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Rekomendacje refundacyjne dla leku Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CADTH 2020 Kanada Link	W leczeniu korygującym hiperkaliemię u dorosłych pacjentów. W leczeniu podtrzymującym w hiperkaliemii u dorosłych pacjentów z PChN o eGFR mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m ² , u których wystąpiły co najmniej 2 epizody hiperkaliemii i którzy są leczeni w sposób nieoptymalny za pomocą RAASi.	Rekomendacja negatywna: CADTH nie rekomenduje finansowania SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych. Uzasadnienie: • Brak dowodów klinicznych porównujących Lokelmę z obecnie refundowanymi w hiperkaliemii lekami (RCT wyłącznie dla porównania z placebo). Uniemożliwia to wnioskowanie o przeżywalności, wynikach sercowo-naczyniowych i nerkowych, jakości życia związanej ze zdrowiem oraz działaniach niepożądanych. • Brak dowodów klinicznych na działanie produktu leczniczego Lokelma we wnioskowanej subpopulacji pacjentów z hiperkaliemią.
G-BA 2021 Niemcy Link	W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów.	Rekomendacja pozytywna: Dodatkowa korzyść z leczenia w odniesieniu do odpowiedniej terapii porównawczej nie została udowodniona. Uzasadnienie: • Brak badań względem odpowiedniej terapii porównawczej. • Zbyt krótki czas trwania badań. • Brak wystarczającego uzasadnienia klinicznego dla podziału populacji (zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny) na odrębne sytuacje terapeutyczne (faza korygująca, faza leczenia podtrzymującego oraz leczenie pacjentów dializowanych), wynikający z zaleceń dotyczących dawkowania zawartych w ChPL.
NICE 2022 Wielka Brytania Link	W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów	Rekomendacja pozytywna warunkowa: Lokelma jest zalecana jako opcja leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów: • w opiece doraźnej w przypadku ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii jako uzupełnienie standardowej terapii; lub

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		• u osób z utrzymującą się hiperkaliemią oraz przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b–5 lub z niewydolnością serca, jeśli: – stężenie potasu w surowicy wynosi $\geq 6,0$ mmol/l oraz – z powodu hiperkaliemii nie otrzymują optymalnej dawki RAASi oraz – nie są dializowani. Należy zaprzestać stosowania SZC w przypadku przerwania leczenia RAASi. <u>Uzasadnienie:</u> • Według szacunków Lokelma jest kosztowo efektywna w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii w ramach opieki doraźnej. • Wykazano wpływ leczenia SZC na obniżenie stężenia potasu u pacjentów ambulatoryjnych. Niemniej jednak, brak jest dostępnych dowodów potwierdzających wpływ leczenia na przeżycie chorych oraz na jakość życia. • Leczenie SZC może umożliwić pacjentom kontynuowanie terapii RAASi (stosowanej w leczeniu niewydolności serca i przewlekłej niewydolności nerek), co może mieć wpływ na przeżycie oraz na jakość życia. W związku z powyższym Lokelma jest zalecana w leczeniu potwierdzonej, utrwalonej hiperkaliemii, <u>pod warunkiem</u> rozpoczęcia terapii w ramach opieki specjalistycznej, u osób, które nie przyjmują optymalnej dawki RAASi z powodu hiperkaliemii.
HAS 2024 Francja Link	W leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.	<u>Rekomendacja pozytywna:</u> Pozytywna opinia w sprawie refundacji SZC w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów, jako leczenie pierwszego wyboru, poza leczeniem doraźnym hiperkaliemii zagrażającej życiu. <u>Uzasadnienie:</u> • Wykazano korzyści (w porównaniu do placebo) w zakresie obniżenia i normalizacji stężenia potasu w surowicy. • Niewielka kliniczna wartość dodana względem aktualnego standardu postępowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów. • Profil bezpieczeństwa leku uznano za akceptowany pomimo często występujących zdarzeń niepożądanych związanych z obrzękiem. • Brak dowodów potwierdzających wpływ leczenia na śmiertelność oraz na jakość życia. • Brak dowodów dla bezpośredniego porównania z żywicami kationowymiennymi. • Wyselekcjonowana grupa pacjentów włączonych do badań klinicznych – większość ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym od 5,1 do 5,5 mmol/l.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 28. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Tak	PChN i HD		
Belgia	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Bułgaria	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	Tak	Tak	PchN		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	Tak	Tak	PChN i NS		
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Hiszpania	Tak	Tak	PChN i NS		
Holandia	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Luksemburg	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Niemcy	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Norwegia	Tak	Tak	PChN i NS		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Słowenia	Tak	Tak	PChN, NS i HD		
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Szwecja	Tak	Tak	PChN i NS		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Włochy	Tak	Tak	PChN, NS i HD		

HD – hemodializa; NS – niewydolność serca; PChN – przewlekła choroba nerek

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Lokelma jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). W 12 krajach Lokelma jest refundowana do stosowania u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i z niewydolnością serca (NS). Nie określono, w ilu krajach produkt leczniczy Lokelma refundowany jest we wskazaniach tożsamy z wnioskowanym. Ponadto, w 9 krajach refundacją objęto również chorych hemodializowanych (HD). W 13 krajach wskazano, że [REDAKTOWANE], przy czym w 5 krajach podkreślono, że lek ten jest finansowany [REDAKTOWANE]

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza problemu decyzyjnego	Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2025
Analiza kliniczna	Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2025
Analiza ekonomiczna	Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2025
Analiza wpływu na budżet	Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2025
Odpowiedź na wymagania minimalne	Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkalemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o. o., Warszawa, 2026

Badania pierwotne i wtórne

Anker 2015	Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, 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. Eur J Heart Fail. 2015 Oct;17(10):1050-6. doi: 10.1002/ehf.300. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26011677; PMCID: PMC5033065. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5033065/
Kosiborod 2015	Kosiborod, M., et al. Effect of Sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. JAMA. 2015, 312(21): 2223-2233. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1936753
Kosiborod 2024	Kosiborod MN, Cherney D, Connelly K, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in HFrEF and Hyperkalemia: REALIZE-K Design and Baseline Characteristics. JACC Heart Fail. 2024 Oct;12(10):1707-1716. doi: 10.1016/j.jchf.2024.05.003. Epub 2024 May 13. PMID: 38878009. https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2024.05.003
Kosiborod 2025	Kosiborod MN., Cherney D. Z. I., et al. (2025). Sodium Zirconium Cyclosilicate for Management of Hyperkalemia During Spironolactone Optimization in Patients With Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology, 85(10), 971–984. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.014
Packham 2015	Packham D., Rasmussen H., Lavin P., et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. The New England journal of medicine. 372. 10.1056/NEJMoa1411487. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1411487
Roger 2019 HARMONIZE-OLE	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. https://karger.com/ajn/article/50/6/473/33633/Efficacy-and-Safety-of-Sodium-Zirconium
Tardif 2022 PRIORITIZE-HF	Tardif JC, Rouleau J, Chertow GM, et al. Potassium reduction with sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2023 Apr;10(2):1066-1076. doi: 10.1002/ehf2.14268. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564955; PMCID: PMC10053160. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10053160/

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHA/ACC/HFSA 2022	2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000001063 [dostęp: 08.04.2026].
CADTH 2020	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Sodium zirconium cyclosilicate (Lokelma — Astrazeneca Canada inc.). https://www.cda-amc.ca/sodium-zirconium-cyclosilicate [dostęp: 13.04.2026].
Delphi consensus 2022 (Burton 2022)	Burton JO, Coats AJS, Kovesdy CP, et al. An international Delphi consensus regarding best practice recommendations for hyperkalaemia across the cardiorenal spectrum. Eur J Heart Fail. 2022 Sep;24(9):1467-1477. doi: 10.1002/ehf.2612. Epub 2022 Aug 4. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2023 Mar;25(3):444. doi: 10.1002/ehf.2790. PMID: 35791065; PMCID: PMC9804940. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9804940/ [dostęp: 08.04.2026].

ESC 2021	European Society of Cardiology. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. https://ptkardio.pl/wytyczne/44-wytyczne_esc_2021_dotyczace_diagnostyki_i_leczenia_ostrej_i_przewleklej_niewydolnosci_serca [dostęp: 08.04.2024].
G-BA 2021	Gemeinsamer Bundesausschuss. Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Sodium zirconium cyclosilicate hyperkalaemia) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/669/#dossier [dostęp: 13.04.2026].
HAS 2024	Haute Autorite de Sante; https://www.has-sante.fr/jcms/p_3516700/en/lokelma-cyclosilicate-de-zirconium-sodique [dostęp: 13.04.2026].
KDIGO 2024	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf [dostęp: 08.04.2026].
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng203 [dostęp: 08.04.2026]
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. Technology appraisal guidance. TA599. https://www.nice.org.uk/guidance/ta599 [dostęp: 13.04.2026].
PTN 2023	Farmakologiczna nefroprotekcja w niecukrzycowej przewlekłej chorobie nerek — stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego w zakresie praktyki klinicznej. https://journals.viamedica.pl/forum_nefrologiczne_edukacja/article/view/97514/74201 [dostęp: 08.04.2026].
PTN 2024	Wytyczne konsultantów krajowych dot. PChN w opiece koordynowanej w POZ. https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/10/Wytyczne-dotyczace-diagnostyki-i-leczenia-Przewleklej-Choroby-Nerek-z-dnia-19.07.2024.pdf [dostęp: 08.04.2026].
UKKA 2023	UK Kidney Association. Clinical Practice Guidelines. Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. https://www.ukkidney.org/sites/default/files/FINAL%20VERSION%20-%20UKKA%20CLINICAL%20PRACTICE%20GUIDELINE%20-%20MANAGEMENT%20OF%20HYPERKALAEMIA%20IN%20ADULTS%20-%2020191223_0.pdf [dostęp: 08.04.2026].

Pozostałe publikacje

AWA Veltassa	Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia nr 90/2023 https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AWA/90_AWA_OT.423.0.18.2023_Veltassa_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 20.04.2026].
ChPL Lokelma	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lokelma, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf (ostatnia aktualizacja: 03.09.2025).
Costa 2023	Costa D, Patella G, Provenzano M, Ielapi N, Faga T, Zicarelli M, Arturi F, Coppolino G, Bolignano D, De Sarro G, Bracale UM, De Nicola L, Chiodini P, Serra R and Andreucci M (2023) Hyperkalemia in CKD: an overview of available therapeutic strategies. Front. Med. 10:1178140. doi: 10.3389/fmed.2023.1178140. https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2023.1178140/full
Desai 2024	Desai NR, Kammerer J, Budden J, et al. The Association of Heart Failure and Edema Events between Patients Initiating Sodium Zirconium Cyclosilicate or Patiromer. Kidney360. 2024 Dec 1;5(12):1835-1843. doi: 10.34067/KID.00000000586. Epub 2024 Sep 20. PMID: 39303023; PMCID: PMC11687973. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11687973/ [dostęp: 17.04.2026].
EPAR Lokelma	European Public Assessment Report Lokelma https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 13.04.2026].
Fu 2024	Fu L, Liang H, Li X. Comparative safety profiling of sodium zirconate cyclosilicate and patiromer using real-world FAERS data: A pharmacovigilance analysis. Medicine 105(2):p e47095, January 09, 2026. DOI: 10.1097/MD.00000000000047095 https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2026/01090/comparative_safety_profiling_of_sodium_zirconate.42.aspx?context=latestarticles [dostęp: 21.04.2026].
Sidhu 2020	Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2020 Mar;35(2):150-155. doi: 10.1097/HCO.0000000000000709. PMID: 31833959; PMCID: PMC7015190. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7015190/