

# Veltassa<sup>®</sup> (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii

Analiza efektywności klinicznej

Warszawa, wrzesień 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konsultacje**

[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

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

**Zamawiający**

Vifor Pharma Management Ltd  
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	7
<b>1 Cel pracy .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Metodyka.....</b>	<b>11</b>
2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych.....	11
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	11
2.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
2.4 Ocena jakości informacji.....	14
2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne).....	15
2.7 Metody oceny pozostałych dowodów .....	15
<b>3 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>16</b>
3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych .16	
3.1.1 Opracowania pierwotne.....	16
3.1.2 Badania efektywności praktycznej .....	17
3.1.3 Opracowania wtórne .....	19
3.1.4 Opracowania z zakresu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
3.1.5 Opracowania dotyczące populacji pacjentów hemodializowanych .....	23
3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych .....	25
3.3 Skrótowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	32
3.4 Ocena jakości informacji.....	35
3.4.1 Skala RoB 2 .....	35
3.4.2 Skala NOS .....	36
3.4.3 Skala NICE.....	36
3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	37
<b>4 Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>38</b>
4.1 Skuteczność leczenia .....	38
4.1.1 AMBER .....	38
4.1.2 OPAL-HK.....	46
4.1.3 PEARL-HF.....	50
4.1.4 DIAMOND .....	51
4.2 .Profil bezpieczeństwa .....	51
4.2.1 AMBER .....	52
4.2.2 OPAL-HK.....	53
4.2.3 PEARL-HF.....	54
4.2.4 DIAMOND .....	55

<b>5</b>	<b>Populacja pacjentów poddawanych hemodializie .....</b>	<b>57</b>
5.1	Badania kliniczne.....	57
5.1.1	Amdur 2020 .....	57
5.1.2	Bushinsky 2016.....	58
5.1.3	PEARL-HD .....	59
5.1.4	Esteve Simo 2021.....	60
5.1.5	Kovesdy 2021 .....	60
5.1.6	Jaques 2022.....	61
5.2	Badania z zakresu efektywności praktycznej.....	62
5.2.1	Kovesdy 2019 .....	62
5.2.2	Wills 2019 .....	62
5.2.3	Chatoth 2018.....	63
5.2.4	Chatoth 2017.....	63
5.3	Wnioski .....	64
<b>6</b>	<b>Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>66</b>
6.1.1	Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa .....	66
6.1.2	Bazy danych z zakresu farmakowigilancji .....	79
<b>7</b>	<b>Analiza wyników efektywności praktycznej .....</b>	<b>82</b>
<b>8</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia .....</b>	<b>89</b>
8.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	89
8.2	Zidentyfikowane ograniczenia analizy i dostępnych danych .....	94
8.3	Wyniki innych analiz .....	94
8.4	Siła dowodów .....	98
<b>9</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>102</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....</b>		<b>103</b>
	Identyfikacja opracowań pierwotnych .....	103
	Identyfikacja badań efektywności praktycznej .....	104
	Identyfikacja opracowań wtórnych.....	105
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....</b>		<b>106</b>
	Badania pierwotne .....	106
	Badania efektywności praktycznej .....	107
	Opracowania wtórne.....	108
	Opracowania w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	109
	Opracowania dotyczące populacji hemodializowanych.....	110
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania .....</b>		<b>112</b>
	Badania pierwotne .....	112
	Badania efektywności praktycznej .....	117
	Opracowania wtórne.....	119
	Opracowania w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	121

Opracowania dotyczące populacji hemodializowanych.....	121
<b>Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych .....</b>	<b>122</b>
clinicaltrials.gov.....	122
clinicaltrialsregister.eu .....	123
<b>Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>125</b>
<b>Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych .....</b>	<b>128</b>
<b>Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania .....</b>	<b>130</b>
<b>Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania .....</b>	<b>131</b>
<b>Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań .....</b>	<b>133</b>
<b>Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego .....</b>	<b>135</b>
Skala RoB 2.....	135
Skala NOS.....	136
Skala NICE .....	136
<b>Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2 .....</b>	<b>138</b>
<b>Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych .....</b>	<b>148</b>
<b>Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>149</b>
<b>Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych .....</b>	<b>150</b>
<b>Spis rysunków.....</b>	<b>154</b>
<b>Spis tabel .....</b>	<b>155</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>159</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
ARNI	antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. <i>angiotensin receptor-nephtrilysin inhibitor</i> )
AWMSG	Walijska agencja HTA - <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
b.d.	brak danych
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CPS	sól wapniowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. <i>calcium polystyrene sulfonate</i> )
DALY	wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>european public assessment report</i> )
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
G-BA	Niemiecka agencja HTA - <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	Francuska agencja HTA - <i>Haute Autorite de Sante</i>
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
HFrEF	niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (ang. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> )
HK	hiperkaliemia
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
iRAAS	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i> )
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>

MRA	antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NCPE	Irlandzka agencja HTA - <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - <i>National Institute for health and Care Excellence</i>
NIHR	Brytyjski narodowy instytut badawczy - <i>National Institute for Health Research</i>
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	przeżycie ogólne (ang. <i>overall survival</i> )
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i> )
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i> )
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i> )
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RSS	Schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMC	Szkocka agencja HTA - <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SPS	sól sodowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. <i>sodium polystyrene sulfonate</i> )
SR	Przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i> )
SZC	sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i> )
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
WTP	próg opłacalności (ang. <i>willingness-to-pay</i> )
YLL	utrącone lata życia (ang. <i>years of life lost</i> )
ZN	Niderlandzka agencja HTA - <i>Zorginstituut Nederland</i>

# Streszczenie

## Cel pracy

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii występującej w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali RoB2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych i uwzględnionych w analizie badań, nie było możliwe poddanie danych syntezie ilościowej. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

## Wyniki

Do dnia 31.08.2023 w toku przeszukiwania baz danych oraz w oparciu o przegląd materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

- 4 kontrolowane randomizowane próby kliniczne (AMBER; OPAL-HK; PEARL-HF; DIAMOND);
- 12 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych) opisujących badania efektywności praktycznej;
- 8 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądów systematycznych.

Dodatkowo włączono następujące publikacje w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa o doniesienia inne niż RCT:

- 2 badania kliniczne nieodpowiadające w pełni kryteriom włączenia do niniejszego przeglądu;
- 1 jednoramienną fazę wstępną do badania włączonego w ramach analizy RCT;
- 1 badanie jednoramienne;
- 1 nieopublikowane badanie, którego wyniki dostarczyła firma Vifor.

Jako oddzielny rozdział uwzględniono dane dla populacji pacjentów dializowanych. W ramach tej analizy uwzględniono:

- 4 badania kliniczne;
- 4 badania z zakresu efektywności praktycznej.

Podczas analizy randomizowanych badań z grupą kontrolną uzyskano następujące wyniki z zakresu efektywności leczenia na korzyść grupy patiromeru w odniesieniu do placebo:

Badanie AMBER:

- Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - 12. tydzień: OR=3,06 (95% CI: 1,72; 5,43); p=0,0001; RD=19,50 (95% CI: 10,01; 28,99); p=0,0001; NNTB=5,13 (95% CI: 3,45; 9,99);
- Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l - >10 i ≤12 tyg.: OR=5,22 (95% CI: 1,47; 18,59); p=0,0107; RD=7,92 (95% CI: 2,43; 13,41); p=0,0047; NNTB=12,63 (95% CI: 7,46; 41,21);
- Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD: OR=2,15 (95% CI: 1,33; 3,46); p=0,0017; RD=18,04 (95% CI: 7,07; 29,01); p=0,0013; NNTB=5,54 (95% CI: 3,45; 14,15);



- Kumulatywna dawka spironolaktonu: LSM=384,7 (95% CI: 140,4; 629,0); p=0,0021;
- Czas trwania ekspozycji na spironolakton: LSM=7,1 (95% CI: 2,2; 12,0); p=0,0045;
- Zmiana poziomu potasu w surowicy - 12. tydzień: MD=-0,24 (95% CI: -0,41; -0,07); p=0,0059.

#### Badanie OPAL-HK:

- Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej: OR=0,16 (95% CI: 0,06; 0,40); p=0,0001; RD=-37,38 (95% CI: -53,85; -20,91); p<0,0001; NNTH=2,68 (95% CI: 1,86; 4,78);
- Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej: OR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,24); p<0,0001; RD=-46,75 (95% CI: -62,11; -31,39); p<0,0001; NNTH=2,14 (95% CI: 1,61; 3,19);
- Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej: OR=0,12 (95% CI: 0,05; 0,30); p<0,0001; RD=-45,17 (95% CI: -61,62; -28,73); p<0,0001; NTH=2,21 (95% CI: 1,62; 3,48);
- Pacjenci nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej: OR=21,86 (95% CI: 6,04; 79,08); p<0,0001; RD=50,31 (95% CI: 35,54; 65,09); p<0,0001; NNTB=1,99 (95% CI: 1,54; 2,81);
- Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej: MD=0,72 (95% CI: 0,46; 0,99); p<0,001.

#### Badanie PEARL-HF (wyniki dla subpopulacji pacjentów ze współwystępowaniem HF i PChN):

- Częstość występowania hiperkaliemii: OR=0,11 (95% CI: 0,01; 1,16); p=0,0664; RD=-31,79 (95% CI: -61,10; -2,49); p=0,0335; NNTH=3,15 (95% CI: 1,64; 40,16);
- Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień: MD=-0,52 (95% CI: -0,95; -0,09); p=0,0254.

#### Badanie DIAMOND:

- W podgrupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m<sup>2</sup> odnotowano istotnie większą zmianę stężenia potasu w surowicy w porównaniu z wartością wyjściową niż w innych podgrupach (różnica od wartości wyjściowej: -0,19 (-0,26; -0,12));
- Wpływ patiomeru na czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii >5,5 mmol/l był spójny w podgrupie z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>, podobnie jak w całej populacji. Wyznaczony współczynnik ryzyka wyniósł 0,577, co oznacza, że ryzyko pierwszego zdarzenia hiperkaliemii było mniejsze w grupie leczonej Patiomerem.

W przypadku pozostałych wyników nie uzyskano istotnej statystycznie różnic pomiędzy grupami, co może uzasadniać wnioskowanie o porównywalności grup pod względem tych punktów końcowych. Podsumowując, we włączonych do analizy badaniach RCT patiomer cechowała istotna skuteczność pod względem obniżania poziomu potasu w surowicy, zmniejszenia prawdopodobieństwa nawrotu hiperkaliemii oraz umożliwienia kontynuacji terapii RAASi.

Pod względem bezpieczeństwa i tolerancji leczenia uzyskano następujące wyniki:

#### Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane:

- badanie AMBER: 82/147 (56%) w grupie patiomeru vs 79/148 (53%) w grupie placebo;
- badanie OPAL-HK: 114/243 (47%) w fazie wstępnej; 26/55 (47%) w grupie patiomeru podczas fazy randomizowanej; 26/52 (50%) w grupie placebo podczas fazy randomizowanej;
- badanie PEARL-HF: 30/56 (54%) w grupie patiomeru; 15/49 (31%) w grupie placebo;
- badanie DIAMOND: 320/439 (73%) w grupie patiomeru; 325/439 (74%) w grupie placebo.

#### Poważne zdarzenia niepożądane:

- badanie AMBER: 1/147 (1%) w grupie patiomeru vs 4/148 (3%) w grupie placebo;

- badanie OPAL-HK: 3/243 (1%) w fazie wstępnej; 0/55 (0%) w grupie patiromeru podczas fazy randomizowanej; 1/52 (2%) w grupie placebo podczas fazy randomizowanej;
- badanie PEARL-HF: 2/56 (4%) w grupie patiromeru; 2/49 (4%) w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:

- badanie AMBER: 10/147 (7%) w grupie patiromeru vs 21/148 (14%) w grupie placebo;
- badanie OPAL-HK: 15/243 (6%) w fazie wstępnej; 1/55 (2%) w grupie patiromeru podczas fazy randomizowanej; 1/52 (2%) w grupie placebo podczas fazy randomizowanej;
- badanie PEARL-HF: 4/56 (7%) w grupie patiromeru; 3/49 (6%) w grupie placebo;
- badanie DIAMOND: 54/439 (12%) w grupie patiromeru; 58/439 (13%) w grupie placebo.

Ogółem, patiromer był dobrze tolerowany, odsetki dyskontynuacji terapii z powodu zdarzeń niepożądanych nie przekraczały 7% w poszczególnych uwzględnionych w analizie badaniach, a odsetki częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oscylowały około 50%, przy czym większość zdarzeń miało charakter łagodnych lub umiarkowanych i miało charakter przejściowy. Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1% w badaniach AMBER i OPAL-HK. W badaniu PEARL-HF odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 4%, jednak należy mieć na uwadze, iż badanie dotyczy wysokiej dawki dobowej patiromeru (30 g), przekraczającej nieznacznie dawkę dobową zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co stanowi ograniczenie analizy i może rzutować na wyższe odsetki zdarzeń niepożądanych.

W 8 zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych noszących znamiona przeglądów systematycznych (Colbert 2020; Das 2018; Meaney 2017; Montaperto 2016; Natale 2020 [przeгляд Cochrane]; Palaka 2018; Schaefer 2016; Shrestha 2021) potwierdzono wnioski płynące z analizy RCT: Badania kliniczne monitorujące stosowanie przez pacjentów patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych.

Również w 10 zidentyfikowanych opracowaniach z zakresu efektywności praktycznej (Ali 2020; Cooney 2020; Kovesdy 2019b; Kovesdy 2020; Pecoits-Filho 2021a; Pecoits-Filho 2021b; Pollack 2022; Rossignol 2021; Toto 2018; Toto 2019) potwierdzono efektywność patiromeru w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej, niekontrolowanej ściśle protokołem badania klinicznego. Wykazano, że patiromer pomaga obniżyć poziom potasu w surowicy i umożliwia dłuższe stosowanie RAASi.

## Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie patiromeru stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hiperkaliemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek. Przyczynia się do obniżenia poziomu potasu w surowicy i umożliwienia dalszego stosowania RAASi wśród pacjentów, u których takie leczenie jest zalecane.

# 1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania patiromeru wapniowego z sorbitolem (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Veltassa].

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, stosujący inhibitory układu RAA.
Interwencja (I)	Patiromer (Veltassa®)
Komparator (C)	Standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"><li>• zmiana poziomu potasu w surowicy;</li><li>• odsetek pacjentów z normokaliemią;</li><li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii;</li><li>• odsetek pacjentów kontynuujących terapię RAASi.</li></ul> Jakość życia. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;</li><li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li><li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li></ul>
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"><li>• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.</li></ul> Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"><li>• przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.</li></ul> Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"><li>• jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li></ul>

## 2 Metodyka

### 2.1 Strategia poszukiwania badań klinicznych

Przeszukano następujące bibliograficzne bazy danych w zakresie danych pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- PubMed (Medline),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA).

Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod względem kontrolowanych badań klinicznych.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, The Cochrane Library oraz EMBASE przedstawiono w Aneksie 1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>,
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 31.08.2023.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek stosujący inhibitory układu RAA.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach. Badania na pacjentach leczonych doraźnie na oddziale ratunkowym - patiromer nie jest zalecany do stosowania na oddziale ratunkowym ze względu na opóźnione rozpoczęcie działania.
Interwencja	Patiromer (Veltassa®) podawany zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego.	Patiromer podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.
Komparatory	Standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas	Leczenie niemieszczące się w definicji standardowego postępowania.
Punkty końcowe	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;</li> <li>• odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym;</li> <li>• odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii;</li> <li>• odsetek pacjentów kontynuujących terapię RAASi.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul> Jakość życia.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu, o ile dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowych traktowano jako nadrzędne).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu.</p> <p>Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu, jeśli nie dotyczą populacji i efektów będących przedmiotem niniejszej analizy.</p>

**Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	<p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p>Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii)</p> <p>Opracowania, w których przeprowadzono przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

**Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory	Niewymagany.	Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.
Punkty końcowe	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Typ badań	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>, <i>real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prospektywne;</li> <li>• retrospektywne;</li> <li>• obserwacyjne;</li> </ul>	<p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów).</li> </ul>	Prace pogładowe. Odpowiedzi na badania.

## 2.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (M.D.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 365), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (N.W.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 12). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełno tekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych<sup>\*</sup>. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku, gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełno tekstowej lub w przypadku poszukiwania wyników dla subpopulacji z badania (tylko jeśli z wnioskowanego wskazania wynikała potrzeba poszukiwania danych dla subpopulacji). W przypadku danych przedstawionych na wykresach wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.

W przypadku zmiennych binarnych liczby pacjentów w poszczególnych grupach przyjmowano zgodnie z analizą *intention-to-treat* (ITT), natomiast w przypadku zmiennych ciągłych, tam, gdzie była podana taka informacja, przyjmowano liczby pacjentów realnie leczonych w danym punkcie czasowym.

W przypadku opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej uwzględniono najważniejsze wnioski i wyniki wskazywane przez autorów opracowań w formie opisowej.

## 2.4 Ocena jakości informacji

Przeprowadzono ocenę jakości informacji w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak [AOTMiT 2016]:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,<sup>†</sup>

<sup>\*</sup> <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

<sup>†</sup> Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, w przypadku prospektywnych badań randomizowanych wg skali Cochrane, badania z grupą kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne wg skali NOS, badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR.

- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (np. podobieństwo populacji z badań, interwencji, znaczenie punktów końcowych – m.in. problem surogatów).

## 2.5 Metody oceny skuteczności leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategoriycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczano jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD – w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD - ang. *weighted mean difference*, WMD – jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

Ze względu na heterogeniczność zidentyfikowanych i włączonych do analizy badań, wyników nie metaanalizowano. Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Tam, gdzie było to możliwe, przeprowadzono własne obliczenia statystyczne.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 365.

## 2.6 Metody oceny bezpieczeństwa leczenia (badania kliniczne pierwotne)

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Ze względu na charakter zidentyfikowanych prac oraz ich heterogeniczność, odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej danych.

## 2.7 Metody oceny pozostałych dowodów

W przypadku opracowań z zakresu efektywności praktycznej oraz opracowań wtórnych zidentyfikowane dane przedstawiono w formie tabelarycznej oraz opisano w tekście. Przedstawiono najważniejsze informacje z zakresu metodyki, a także główne wyniki i wnioski.

Dodatkowo przedstawiono inne publikacje na użytek poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii patiromerem. Do tej kategorii włączano badania, które ze względu na brak pełnej zgodności z kryteriami włączenia nie kwalifikowały się do włączenia do zasadniczej części analizy - np. badania, w których we wszystkich grupach stosowano patiromer. Badania przedstawiono w sposób deskryptywny z uwzględnieniem charakterystyki i metodyki, najważniejszych wyników oraz wniosków.



## 3 Wyniki przeglądu systematycznego

### 3.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych, efektywności praktycznej i opracowań wtórnych

#### 3.1.1 Opracowania pierwotne

Pierwszym etapem przeszukiwania baz danych była identyfikacja dostępnych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo i skuteczność terapii patiromerem z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 2.2.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 919 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 73 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 14 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 4 RCT w analizowanej populacji.

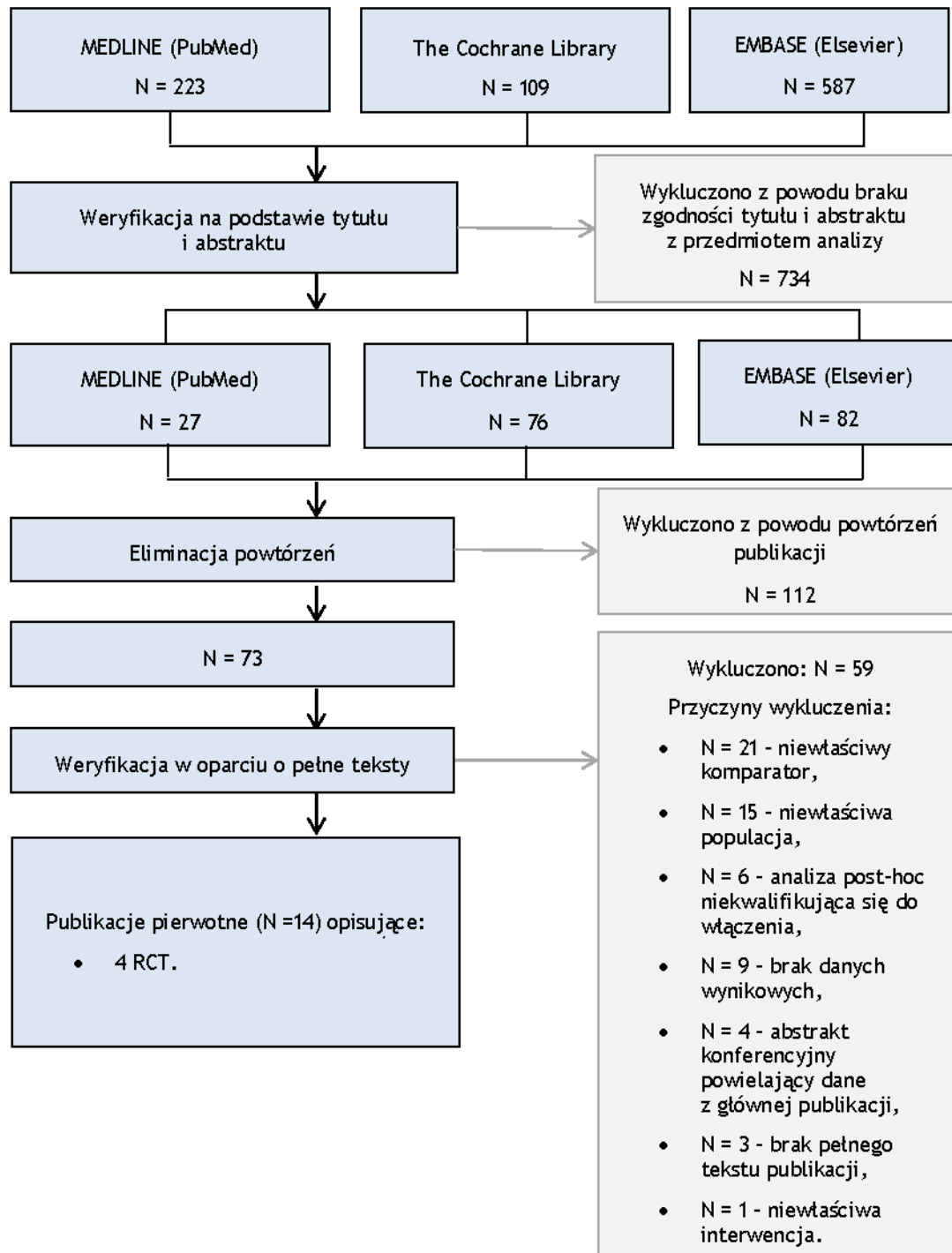
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono badania:

- AMBER;
- OPAL-HK;
- PEARL-HF;
- DIAMOND.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.2 Badania efektywności praktycznej

W kolejnym kroku poszukiwano badań z zakresu efektywności praktycznej patiromeru.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 919 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 29 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 10 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych) dotyczących zastosowania patiromeru w analizowanej populacji w warunkach rzeczywistej praktyki.

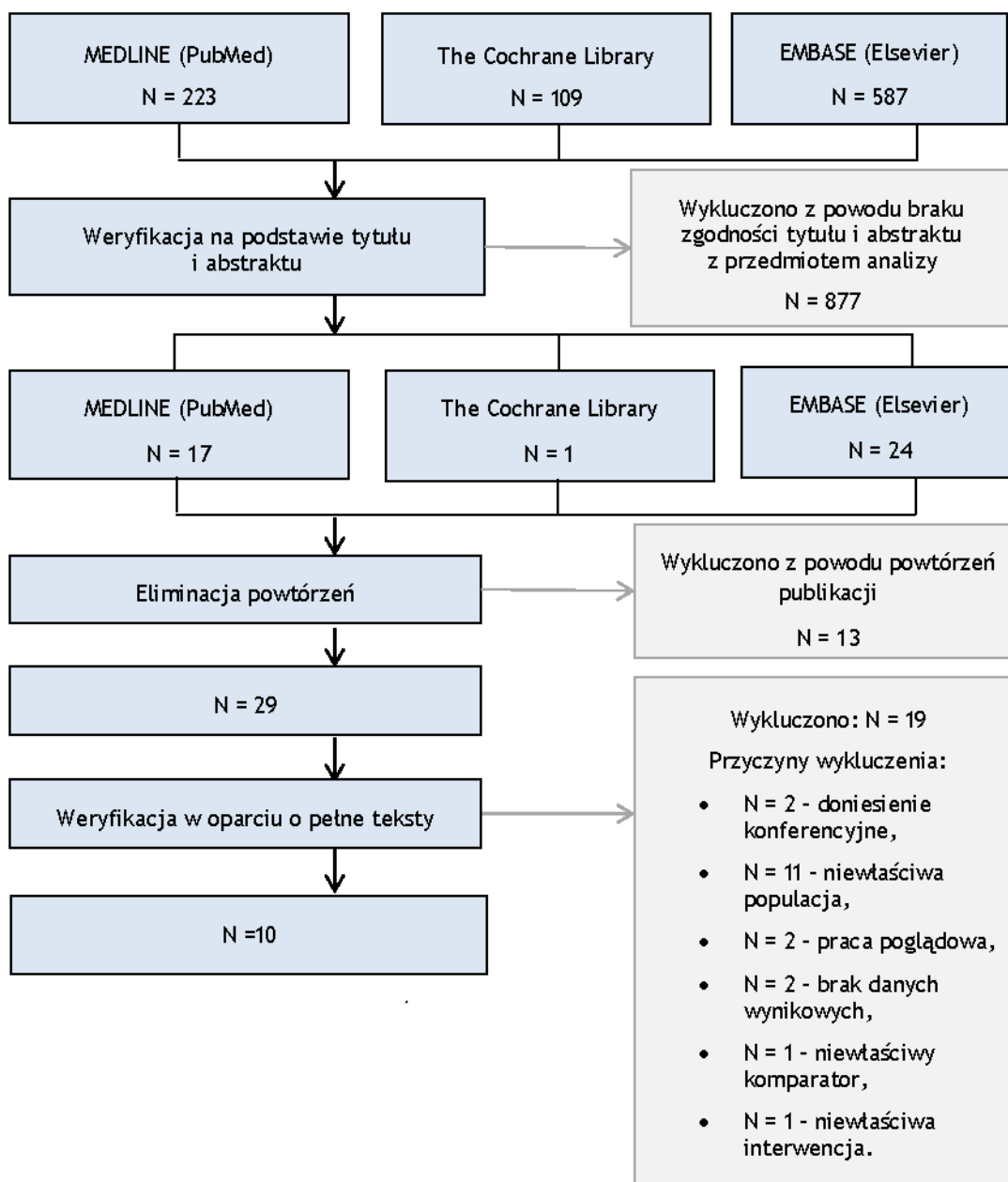
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej patiromeru włączono badania:

- Ali 2020;
- Cooney 2020;
- Kovesdy 2019b;
- Kovesdy 2020;
- Pecoits-Filho 2021a;
- Pecoits-Filho 2021b;
- Pollack 2022;
- Rossignol 2021;
- Toto 2018;
- Toto 2019.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.3 Opracowania wtórne

W kolejnym kroku poszukiwano opracowań wtórnych noszących znamiona przeglądu systematycznego dotyczących efektywności i bezpieczeństwa patiromeru.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 919 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania.

Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 46 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 10 prac, które opisywały 9 prac dotyczących zastosowania patiromeru w analizowanej populacji.

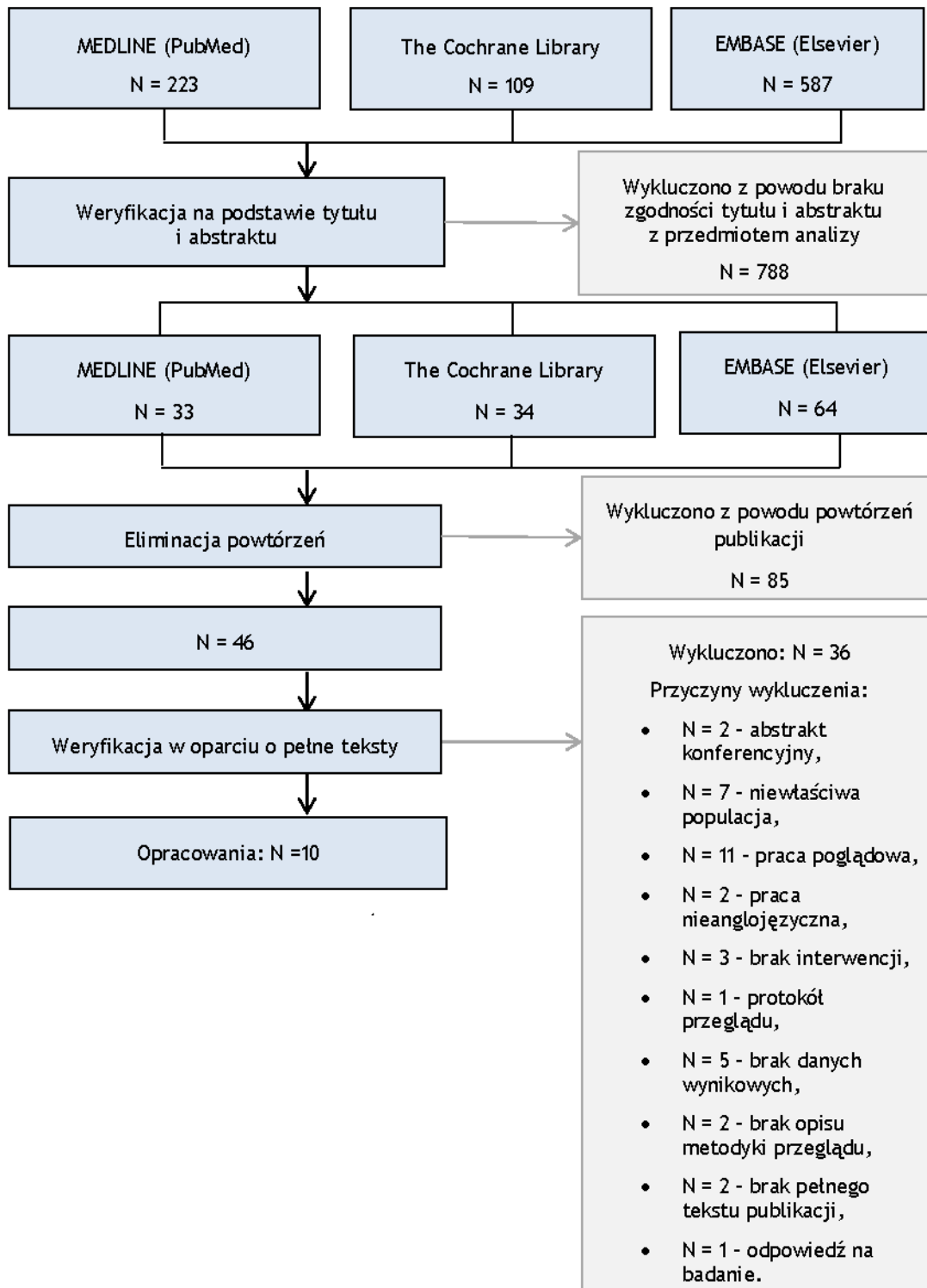
Podsumowując, do przeglądu opracowań wtórnych włączono:

- Colbert 2020;
- Das 2018;
- Meaney 2017;
- Montaperto 2016;
- Natale 2020 (przegląd Cochrane);
- Palaka 2018;
- Schaefer 2016;
- Shrestha 2021;
- Scicchitano 2022.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 3.

Rys. 3 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.4 Opracowania z zakresu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W kolejnym kroku poszukiwano opracowań do uwzględnienia w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W ramach tego rozdziału uwzględniono badania, które nie kwalifikowały się do zasadniczej części analizy, gdyż nie w pełni odpowiadały kryteriom włączenia określonym w oparciu o schemat PICOS.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwania baz danych 919 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 20 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 19 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 5 badań dotyczących zastosowania patiromeru w analizowanej populacji.

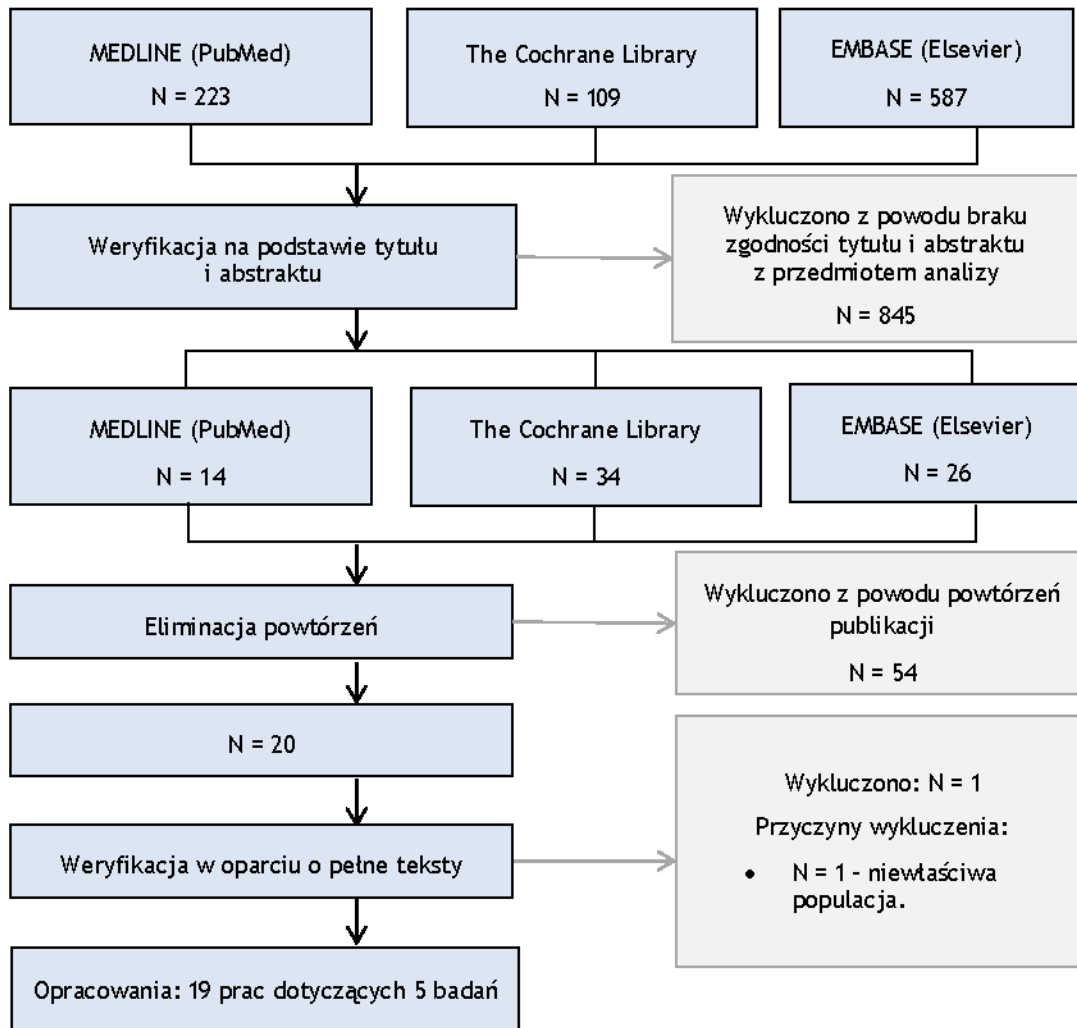
Podsumowując, do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono badania:

- OPAL-HK - jednoramienna faza wstępna, nieuwzględniona w zasadniczej części analizy ze względu na brak grupy kontrolnej;
- AMETHYST-DN - nieuwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na brak grupy kontrolnej - w ramach analizy porównywano różne dawki patiromeru;
- TOURMALINE - nieuwzględnione w zasadniczej części analizy ze względu na niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia;
- Pitt 2018 - jednoramienne badanie w populacji z PChN i HF;
- DIAMOND - badanie w toku, dla którego brak jest obecnie opublikowanych wyników - wyniki na użytek analizy dostarczyła firma Vifor.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 4.

Rys. 4 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania z zakresu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.1.5 Opracowania dotyczące populacji pacjentów hemodializowanych

Dodatkowo w odrębnym rozdziale zdecydowano się uwzględnić dane dla populacji pacjentów hemodializowanych. Ze względu na ograniczoną ilość danych zdecydowano się włączyć badania bez względu na ich charakter (RCT, obserwacyjne, retrospektywne, doniesienia z zakresu efektywności praktycznej) oraz rodzaj publikacji (pełno tekstowe, doniesienia konferencyjne).

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 919 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 12 pełnych tekstów zostało



poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 12 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 10 badań w analizowanej populacji.

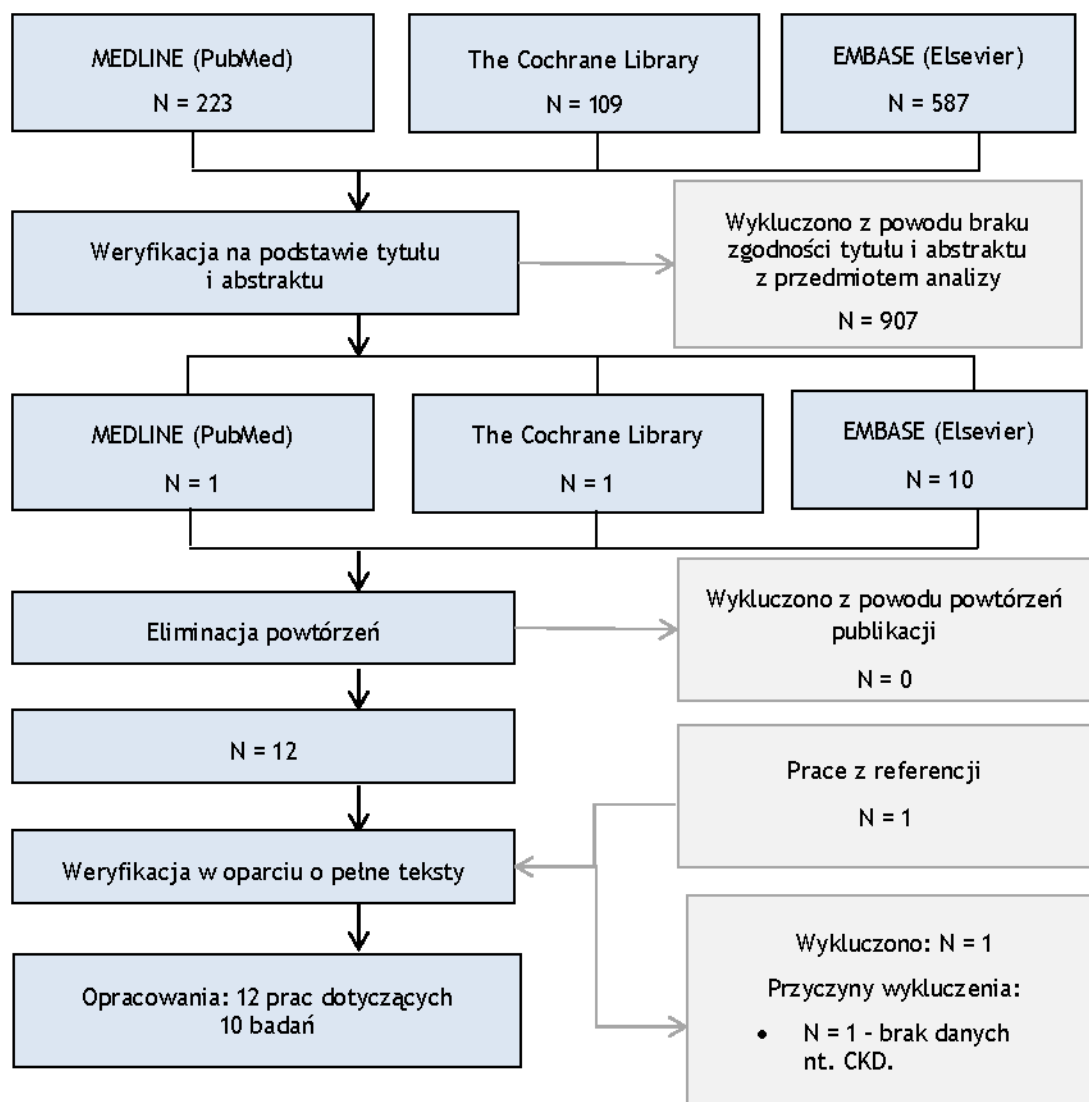
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru włączono:

- badania kliniczne:
  - Amdur 2020;
  - Bushinsky 2016;
  - PEARL-HD;
  - Simo 2021;
  - Kovesdy 2021;
  - Jaques 2022;
- badania z zakresu efektywności praktycznej:
  - Kovesdy 2019;
  - Wills 2019;
  - Chatoth 2018;
  - Chatoth 2017.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w Aneksie 1. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 3, natomiast wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie <https://clinicaltrials.gov>, przedstawiono w Aneksie 4.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 5.

Rys. 5 Selekcja prac włączonych do opracowania (populacja hemodializowanych) – diagram PRISMA [Moher 2009].



### 3.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo patiomeru w leczeniu hiperkaliemii, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3:

- Colbert 2020;
- Das 2018;
- Meaney 2017;
- Montaperto 2016;
- Natale 2020 (przegląd Cochrane);

- Palaka 2018;
- Schaefer 2016;
- Shrestha 2021.
- Scicchitano 2022.

2 przeglądy (Colbert 2020 i Das 2018) dotyczyły zastosowania patiromeru. Opracowanie Meaney 2017 miało na celu porównanie patiromeru z cyklokrzemianem cyrkonu sodowego, a Montaperto 2016 oraz Shrestha 2021 - z polistyrenosulfonianem sodu. 4 opracowania (Natale 2020; Palaka 2018; Schaefer 2016 i Scicchitano 2022) dotyczyły całej grupy leków wiążących potas, uwzględniając również patiromer.

Selekcja badań dotyczących patiromeru była zgodna z selekcją w niniejszym przeglądzie, należy przy tym mieć na uwadze, iż żadne ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych nie odpowiadało w pełni kryteriom niniejszego opracowania, stąd różnice pomiędzy zakresem włączonych badań w opracowaniach wtórnych zidentyfikowanych w toku przeszukiwania baz danych a niniejszym przeglądem. Należy mieć przy tym na uwadze, iż badania nieuwzględnione w zasadniczej części tego opracowania zostały włączone do rozdziału dotyczącego poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionych w analizie opracowań wtórnych są spójne pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, jak również z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie patiromeru wpłynęło również na ograniczenie dyskontynuacji RAASi. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych. W zakresie opracowań porównawczych, patiromer był preferowaną opcją terapeutyczną w przypadku hiperkaliemii innej niż ostra, wymagająca natychmiastowej hospitalizacji.

Poszczególne zidentyfikowane opracowania wtórne podsumowano w Tab. 5.

Tab. 5. Opracowania wtórne.

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Colbert 2020	Autorzy zadeklarowali, współpracę z Relypsa Vifor i udział w radzie doradczej Astra Zeneca. Opracowanie nie było finansowane.	<b>Cel</b> Przegląd ekspercki danych z zakresu zastosowania patiromeru w terapii hiperkalemii. <b>Przeszukane bazy</b> Pubmed <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> 1960-2020	<b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkalemia <b>Interwencja</b> Patiromer <b>Komparator</b> Inne terapie obniżające poziom potasu <b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano badania kliniczne dotyczące patiromeru niezależnie od fazy badania	<b>Włączone badania</b> Pitt 2011; AMETHYST-DN; Bushinsky 2015; Bushinsky 2016; AMBER; OPAL-HK; TOURMALINE; DIAMOND <b>Wyniki i wnioski</b> Nie przeprowadzono syntezy ilościowej. Badania kliniczne monitorujące stosowanie przez pacjentów przez okres do 1 roku patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych.
Das 2018	Brak finansowania i konfliktu interesów	<b>Cel</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w hiperkalemii u pacjentów z niewydolnością serca lub PChN <b>Przeszukane bazy</b> Cochrane, Medline, Embase, clinicaltrials.gov <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> B.d.	<b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkalemia w przebiegu PChN lub HF <b>Interwencja</b> Patiromer <b>Komparator</b> Inne leki obniżające poziom potasu we krwi, placebo <b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano RCT. Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę.	<b>Włączone badania</b> AMETHYST-DN; PEARL-HF; OPAL-HK <b>Wyniki i wnioski</b> Odnotowano nieistotną poprawę śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu patiromeru niż placebo. Dane dotyczące hospitalizacji były niedostępne. Chociaż poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe były częstsze w grupie placebo, zaobserwowano istotne zmniejszenie ( $p = 0,02$ ) ryzyka nieciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych w grupie placebo. Patiromer obniżył K+ w surowicy bardziej niż placebo, a po placebo u większej liczby pacjentów wystąpiła hiperkalemia. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.
Meaney 2017	Publikacja częściowo finansowana przez grant	<b>Cel</b> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru i cyklokrzemianu cyrkonu sodowego (ZS-9) w leczeniu hiperkalemii. <b>Przeszukane bazy</b> PubMed, Embase, Web of Science <b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do 1 lipca 2016	<b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkalemia, w przypadku 93% w przebiegu PChN <b>Interwencja</b> Patiromer <b>Komparator</b> Cyklokrzemian cyrkonu sodowy <b>Metodyka</b> Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę danych z badań klinicznych II i III fazy.	<b>Włączone badania</b> PEARL-HF; OPAL-HK; Ash 2015; Packham 2015; HARMONIZE <b>Wyniki i wnioski</b>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
				<p>W metaanalizie stwierdzono istotną heterogeniczność z wartością <math>I^2</math> w zakresie 80,6-99,6%. W każdym badaniu klinicznym wyniki stratyfikowano według nasilenia hiperkalemii i dawkowania; dlatego w metaanalizie uznano je za odrębne grupy leczenia. W przypadku patiromeru po 4 tygodniach odnotowano istotną zmianę w stężeniu potasu -0,70 mEq/l (95% CI: -0,48 do -0,91 mEq/l). W 3. dobie leczenia patiromerem zmiana potasu wyniosła -0,36 mEq/l (SD: 0,07-0,30). Pierwszorzędowy punkt końcowy dla ZS-9 – zmiana stężenia potasu po 48 godzinach – wyniósł -0,67 mEq/l (95% CI: -0,45 do -0,89 mEq/l). Do 1 godziny po podaniu ZS-9 zmiana stężenia potasu wyniosła -0,17 mEq/l (95% CI -0,05 do -0,30). Analiza zbiorczych działań niepożądanych wskazuje, że patiromer wiązał się z większymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (7,6% zaparcia, 4,5% biegunka) i niedoborem elektrolitów (7,1% hipomagnezemia), podczas gdy ZS-9 wiązał się z infekcjami dróg moczowych (1,1%) i obrzękiem (0,9%).</p> <p>Podsumowując, oba leki wykazywały statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w pierwszorzędowym punkcie końcowym tej metaanalizy. Biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych i obserwowane efekty zależne od czasu, ZS-9 może odgrywać większą rolę w leczeniu ostrej hiperkalemii.</p>
Montaperto 2016	Brak finansowania i konfliktu interesów	<p><b>Cel</b> Głównym celem tego przeglądu jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w leczeniu hiperkalemii oraz porównanie jego farmakokinetyki z obecnie dostępną terapią polistyrenosulfonianem sodu (SPS).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PubMed, Google Scholar</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> od 2000 roku</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkalemia lub z ryzykiem hiperkalemii, u których występuje PChN, T2DM, nadciśnienie lub HF podczas przyjmowania RAASI</p> <p><b>Interwencja</b> Patiromer</p> <p><b>Komparator</b> Polistyrenosulfonian sodu</p> <p><b>Metodyka</b> Do przeglądu włączano publikacje dotyczące badań dla patiromeru.</p>	<p><b>Włączone badania</b> PEARL-HF; OPAL-HK; AMETHYST-DN</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> We wszystkich trzech badaniach osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe i obniżono stężenie potasu w surowicy. W badaniu PEARL-HF zwiększono odsetek pacjentów zdolnych do zwiększania dawki spironolaktonu z 25 mg/dobę do 50 mg/dobę u pacjentów z normokalemia, u których występowała hiperkalemia w wywiadzie lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego &lt;60 ml/min. Badanie OPAL-HK umożliwiło pacjentom otrzymującym patiromer kontynuowanie terapii RAASI. Badanie AMETHYST-DN wykazało, że patiromer zmniejsza i utrzymuje średnie stężenie potasu w surowicy <math>\leq 5,0</math> mEq/l przez okres do jednego roku, z niskim odsetkiem hipokalemii. Zdarzenia niepożądane były podobne między badaniami. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie.</p> <p>Podsumowując, patiromer skutecznie zmniejsza stężenie potasu w surowicy, zapobiega nawrotom hiperkalemii i ogranicza odstawienie RAASI. W porównaniu z obecną terapią SPS, patiromer może być preferowaną opcją leczenia hiperkalemii. Patiromer jest dobrze tolerowany i nie wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi.</p>
Natale 2020 (przegląd Cochrane)	Brak finansowania i konfliktu interesów	<p><b>Cel</b> Ocena korzyści i szkód związanych ze stosowaniem środków wiążących potas w leczeniu przewlekłej hiperkalemii u dorosłych i dzieci z PChN.</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z przewlekłą hiperkalemia</p> <p><b>Interwencja</b> Leki wiążące potas</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Metodyka</b></p>	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: AMBER; AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; TOURMALINE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>Przeszukane bazy</b> Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), doniesienia konferencyjne, International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal; ClinicalTrials.gov.</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do 10 marca 2020</p>	<p>Do przeglądu włączano randomizowane badania kontrolowane (RCT) i quasi-randomizowane badania kontrolowane (quasi-RCT) oceniające substancje wiążące potas w przewlekłej hiperkaliemii u dorosłych i dzieci z PChN. Dwóch autorów niezależnie oceniło ryzyko stronniczości i wyodrębniło dane. Oszacowania leczenia podsumowano za pomocą metaanalizy efektów losowych i wyrażono jako ryzyko względne (RR) lub średnią różnicę (MD) z 95% przedziałem ufności (CI). Pewność dowodów oceniono za pomocą GRADE.</p>	<p>Pewność dowodów była niska dla wszystkich wyników. Podzielono wyniki na leczenie nowszymi lekami (patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) i starszymi lekami (polistyrenosulfonian wapnia i polistyrenosulfonian sodu). Patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy mogą mieć niewielki lub żaden wpływ na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) (4 badania, 688 uczestników: RR=0,69, 95% CI 0,11, 4,32; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Wpływ leczenia starszych środków wiążących potas na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) był nieznan. W jednym badaniu zgłoszono jeden zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w związku ze środkiem wiążącym potas, wykazując, że nie ma różnicy między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w PChN i HD. Nie było dowodów na różnicę między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo pod względem jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) pod koniec leczenia (jedno badanie). Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na nudności (3 badania, 229 uczestników: RR 2,10, 95% CI 0,65, 6,78; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności), biegunka (5 badań, 720 uczestników: RR 0,84, 95% CI 0,47, 1,48; I<sup>2</sup> = 0%; niska pewność) oraz wymioty (2 badania, 122 uczestników: RR 1,72, 95% CI 0,35 do 8,51; I<sup>2</sup> = 0%; niska pewność) w PChN. Leki wiążące potas mogą obniżyć stężenie potasu w surowicy (pod koniec leczenia) (3 badania, 277 uczestników: MD -0,62 mEq/l, 95% CI -0,97, -0,27; I<sup>2</sup> = 92%; dowody niskiej pewności) w PChN i HD. Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na zaparcia (4 badania, 425 uczestników: RR 1,58, 95% CI 0,71, 3,52; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Substancje wiążące potas mogą obniżyć skurczowe ciśnienie krwi (BP) (2 badania, 369 uczestników: MD -3,73 mmHg, 95% CI -6,64 do -0,83; I<sup>2</sup> = 79%; dowody niskiej pewności) i rozkurczowe BP (jedno badanie) na koniec leczenia. W żadnym badaniu nie podano danych dotyczących wyników dotyczących zaburzeń rytmu serca lub poważnych zdarzeń zotądkowo-jelitowych.</p> <p>Nie było różnicy między wysoką i niską dawką patiromeru w przypadku zgonu (nagła śmierć) (jedno badanie), udaru mózgu (jedno badanie), zawału mięśnia sercowego (jedno badanie) lub zaparc (jedno badanie).</p>
Palaka 2018	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca Plc.	<p><b>Cel</b> Celem tego systematycznego przeglądu literatury było zidentyfikowanie wszystkich istotnych porównawczych i nieporównawczych danych klinicznych dotyczących leczenia hiperkaliemii u dorosłych.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> MEDLINE, Embase, the Cochrane Library</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> do 3 kwietnia 2017</p>	<p><b>Populacja</b> Dorośli pacjenci z hiperkaliemią</p> <p><b>Interwencja</b> Leki wiążące potas</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Metodyka</b></p>	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; TOURMALINE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> Zidentyfikowano 4 badania dot. patiromeru, z których 3 obejmowały fazę korekcji (AMETHYST-DN [faza 2], OPAL-HK [faza 3], TOURMALINE [faza 4]); dane z tych faz wskazują, że patiromer skutecznie obniżał poziom S-K<sup>+</sup> w ciągu 4 tygodni od leczenia (P&lt;0,001). W fazie podtrzymującej zarówno OPAL-HK, jak i PEARL-HF (badanie II fazy dotyczące utrzymania normokaliemii), istotnie więcej pacjentów otrzymujących placebo niż patiromer doświadczyło nawrotu hiperkaliemii (OPAL-HK: P&lt;0,001, PEARL-HF: P=0,015).</p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			Artykuły były przeglądane przez dwóch niezależnych recenzentów. Włączano badania interwencyjne lub obserwacyjne dotyczące postępowania farmakologicznego lub niefarmakologicznego w przypadku hiperkaliemii u dorosłych.	
Schaefer 2016	Brak finansowania i konfliktu interesów	<p><b>Cel</b> Ocena danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności żywic wiążących potas w hiperkaliemii związanej z układem renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS).</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> MEDLINE (EBSCOhost)</p> <p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> od 1946 do lutego 2016</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkaliemią lub pacjenci wysokiego ryzyka otrzymujący jednocześnie środki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron.</p> <p><b>Interwencja</b> Leki wiążące potas</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Metodyka</b> Przeanalizowano literaturę dotyczącą równoczesnego stosowania środków wiążących potas i inhibitorów układu RAA. Kryteria włączenia to minimum 2 tygodnie trwania terapii z powodu hiperkaliemii lub pacjenci wysokiego ryzyka otrzymujący jednocześnie środki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron.</p>	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: OPAL-HK; PEARL-HF</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> Dane dotyczące skuteczności SPS są ograniczone do średniego zmniejszenia stężenia potasu o 1,8 mEq/l w 14-osobowej niekontrolowanej serii przypadków. CLP nie zmniejszył częstości występowania hiperkaliemii w porównaniu z placebo. Patiromer skutecznie utrzymywał stężenie potasu na poziomie 0,45 do 0,72 mmol/l niższym niż placebo, jednocześnie umożliwiając dostosowanie dawki spironolaktonu u większej liczby pacjentów (91% vs 74%, p = 0,019). SZC również bezpiecznie i skutecznie normalizował i utrzymywał poziom potasu u pacjentów otrzymujących inhibitory RAAS (71%-85% vs 48% dla placebo, p &lt; 0,01). Obecnie literatura nie popiera skuteczności SPS i CLP pod względem zapobiegania hiperkaliemii związanej z inhibitorami RAAS. Patiromer i SZC bezpiecznie i skutecznie obniżają poziom potasu w surowicy i zapobiegają ponownemu rozwojowi hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących inhibitory układu RAAS odpowiednio przez okres do 4 i 8 tygodni.</p>
Shrestha 2021	Brak finansowania i konfliktu interesów	<p><b>Cel</b> Ocena bezpieczeństwa i tolerancji patiromeru i SZC w porównaniu z placebo lub innymi standardami postępowania w leczeniu hiperkaliemii</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> PubMed, PubMed Central, Scopus, Embase</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkaliemią</p> <p><b>Interwencja</b> Patiromer</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Metodyka</b> Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy Inne leczenie redukujące poziom potasu</p>	<p><b>Włączone badania</b> AMER; Anker 2015; Ash 2015; DIALIZE; Packham 2014; ENERGIZE; PEARL-HF; Rafique 2020; OPAL-HK; HARMONIZE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p>

Badanie	Źródło finansowania	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p><b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> B.d.</p>	<p><b>Metodyka</b> Przeszuka elektroniczne bazy danych w poszukiwaniu odpowiednich artykułów. Przeszukiwanie przeprowadzono niezależnie, a dane zostały wyodrębnione z wybranych badań. Przeprowadzono analizę statystyczną na oprogramowaniu Revman 5.4. Do oceny wyniku zastosowano iloraz szans (OR) z 95% CI.</p>	<p>Patiromer miał niższy odsetek hiperkalemii (OR = 0,44; 95% CI, 0,22-0,89) w porównaniu ze standardem opieki. Analiza nie wykazała istotnych różnic między dwiema grupami pod względem ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych. Porównanie grupy SZC-10 ze standardową opieką nie wykazało istotnych różnic w występowaniu hiperkalemii podczas leczenia, ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych, ale wykazało wyższy wskaźnik obrzęk w grupie leczonej (OR = 6,77; 95% CI, 1,03-44,25). Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic między 2 dawkami SZC pod względem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, hiperkalemii, zaparc, biegunki lub infekcji dróg moczowych, podczas gdy obrzęk był wyższy u pacjentów otrzymujących SZC-10 (OR = 3,13; 95% CI, 1,19-8,27).</p> <p>Podsumowując, u pacjentów z ostrą hiperkalemią lekiem z wyboru jest SZC ze względu na szyb, prawdopodobnie ze względu na zwiększenie wchłaniania sodu, które może mieć poważne niepożądane konsekwencje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca. Stwierdzono zatem, że oba leki są bezpieczne w leczeniu hiperkalemii.</p>
Scicchitano 2022	Brak finansowania i konfliktu interesów.	<p><b>Cel</b> Nakreślenie wpływu nowych środków wiążących potas w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca poprzez ocenę codziennego stosowania nowych terapii leczenia hiperkalemii przy niewydolności serca.</p> <p><b>Przeszukane bazy</b> MEDLINE, MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, EMBASE, PubMed, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials through the Ovid interface.<b>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem</b> b.d.</p>	<p><b>Populacja</b> Pacjenci z hiperkalemią i niewydolnością serca.</p> <p><b>Interwencja</b> Leki wiążące potas</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Metodyka</b> Dwóch badaczy porównało wyniki badań i wyeliminowało duplikaty. Przeanalizowano wszystkie rodzaje badań, tj. badania z randomizacją, badania obserwacyjne, badania retrospektywne itp., które dotyczyły stosowania substancji wiążących potas w warunkach niewydolności serca, a wyniki uwzględniono w ostatecznej wersji manuskryptu.</p>	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; Zhuo 2022; Kovesdy 2019; Kovesdy 2020; Piña 2020.</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b> W badaniu OPAL HK oceniano wpływ u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, otrzymujących RAASI i z poziomem K+ w surowicy między 5,1 a 6,5 mEq/l. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów wykazało prawidłowy poziom K+ po 4 tygodniach leczenia; w fazie podtrzymującej tylko 15% pacjentów wykazywało HK (w porównaniu z 60% w grupie placebo). Wykazano, że wpływ patiromeru na poziomy K+ w surowicy utrzymywał się, gdy związek był podawany przez długi okres czasu. Badanie AMETHYST-DN właśnie wykazało niższe poziomy K+, gdy patiromer był podawany przez 52 tygodnie. W badaniu PEARL-HF wdrożono terapię u osób z przewlekłą HF i HK, które przerwały RAASI lub miały CKD (eGFR &lt; 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>). Pacjenci zostali również poddani wdrożeniu terapii MRA; 91% pacjentów osiągnęło docelowy cel spironolaktonu przy poziomie K+ utrzymującym się w normie. Subanaliza badania AMETHYST-DN wykazała, że stosowanie patiromeru było bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łagodną HF i leczonych RAASI.</p>



### 3.3 Skrócowa charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Do analizy włączono 4 kontrolowane badania kliniczne, które szczegółowo opisano w Aneksach 5-9. W Tab. 6 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b> AMBER</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe</p> <p><b>Interwencja</b> patiromer + spironolakton</p> <p><b>Komparator</b> placebo + spironolakton</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 12 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b> Superiority</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math>. Stwierdzona PChN oraz oporne nadciśnienie tętnicze. eGFR od 25 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. K+ w surowicy: 4,3-5,1 mmol/l. Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego, pomimo przyjmowania <math>\geq 3</math> leków przeciwnadciśnieniowych, w tym diuretyku, inhibitora ACE lub ARB (chyba, że istnieją przeciwwskazania) w stałych dawkach przez <math>\geq 28</math> dni. Skurczowe AOBP 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego; może wynosić <math>&lt; 135</math> mm Hg podczas wizyty S2 lub S3 (ale nie obu).</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Pacjenci z nieleczonymi wtórnymi przyczynami nadciśnienia innymi niż PChN. Skurczowe AOBP <math>&gt; 160</math> mmHg. Problemy sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca. Migotanie przedsionków <math>&gt; 100</math> bpm. Obecne stosowanie spironolaktonu lub innych antagonistów mineralokortykoidów. Zmiana czynności nerek wymagająca hospitalizacji lub dializy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Przebyty lub planowany przeszczep nerki. Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, klinicznie istotnej gastroparezy, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnej operacji przewodu pokarmowego. Wcześniejsze stosowanie patiromeru w badaniu klinicznym. Stosowanie leków rozszerzających oskrzela, teofiliny, heparyny, kanaglifozyne jeśli ich dawki nie są stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym. Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania. Stosowanie innych niedozwolonych leków przed badaniem. Niemożność pomiaru ciśnienia krwi.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=295 (ITT) Interwencja: n=147 Komparator: n=148</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> różnica pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów wciąż stosujących spironolakton w 12. tygodniu</p> <p><b>Pozostałe</b> różnica pomiędzy grupami pod względem skurczowego ciśnienia krwi między początkiem badania a 12. tygodniem różnica w kumulatywnej dawce i czasie ekspozycji na spironolakton czas do dyskontynuacji spironolaktonu odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy 5,5 mmol/l lub większym i czas do osiągnięcia ww. poziomu zmiana pod względem albuminurii pomiędzy początkiem badania a 12. tygodniem jakość życia (EQ-5D-5L) zdarzenia niepożądane</p>
<p><b>Akronim badania</b> OPAL-HK</p> <p><b>Źródło finansowania</b></p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b></p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Pacjenci w wieku 18-80 lat. eGFR 15-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. K+ od 5,1 do <math>&lt; 6,5</math> mmol/l.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> Faza wstępna:</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należąca do grupy Vifor Pharma	<p>Badanie miało dwie fazy – 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia</p> <p><b>Interwencja</b> Patiromer</p> <p><b>Komparator</b> Placebo</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 4 tygodni fazy wstępnej + 8 tygodni fazy randomizowanej</p> <p><b>Hipoteza</b> B.d.</p>	<p>Przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Pacjenci z dowolnym stadium hiperkalemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym.</p> <p>Zmiany w EKG związane z potasem.</p> <p>Przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym.</p> <p>Cukrzyca typu I lub HbA1c &gt;10,0% w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II.</p> <p>Hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostżeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna.</p> <p>Potwierdzone SBP <math>\geq</math>180 mmHg lub &lt;110 mmHg lub DBP <math>\geq</math>110 mmHg lub &lt;60 mmHg.</p> <p>Objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym.</p> <p>Bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej.</p> <p>Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association.</p> <p>Wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia.</p> <p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przezskórną lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania.</p> <p>Przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy.</p> <p>Problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem.</p> <p>BMI <math>\geq</math>40 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Magnez &lt;1,4 mg/dl (&lt;0,58 mmol/l).</p> <p>ALT, AST &gt;3 razy górna granica normy.</p> <p>Nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelancytowego raka skóry, uznanego za wyleczony.</p> <p>Leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania.</p> <p>Zażywanie niektórych leków.</p> <p>Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania.</p> <p>Udział w badaniach patiromeru.</p> <p>Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> Faza wstępna: N=243 Faza randomizowana: N=107 Interwencja: n=55 Komparator: n=52</p>	<p>średnia zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy pomiędzy 4. tygodniem a początkiem badania</p> <p>Faza randomizowana: różnica pomiędzy grupą patiromeru i placebo pod względem mediany zmiany poziomu potasu od początku badania do 4. tygodnia</p> <p><b>Pozostałe</b> Faza wstępna: odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy między 3,8 a 5,1 mmol/l w 4. tygodniu zdarzenia niepożądane</p> <p>Faza randomizowana: odsetek pacjentów z nawrotem hiperkalemii zdarzenia niepożądane</p>
<b>Akronim badania</b> PEARL-HK <b>Źródło finansowania</b>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe</p> <p><b>Interwencja</b> patiromer</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Pacjenci w wieku <math>\geq</math>18 lat. Przewlekła HF, będąca wskazaniem do leczenia spironolaktonem. K+ 4,3-5,1 mmol/l.</p>	<b>Pierwszorzędowy</b>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.</p>	<p><b>Komparator</b> placebo <b>Czas obserwacji</b> 4 tygodnie <b>Hipoteza</b> Superiority</p>	<p>PChN (z eGFR &lt;60 ml/min) i otrzymanie 1 lub więcej terapii HF (ACE-I, ARB, beta-blokery) lub udokumentowana historia hiperkalemii, która doprowadziła do przerwania leczenia AA, ACE-I, ARB lub beta-adrenolitykiem w ciągu 6 miesięcy przez wizytą wejściową.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Ciężkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego. Poważny zabieg chirurgiczny przewodzenia pokarmowego. Niedrożność jelit. Zaburzenia połykania. Istotna pierwotna wada zastawek. Kardiomiopatia obturacyjna lub restrykcyjna/niekontrolowana/niestabilna arytmia. Epizod niestabilnej dławicy piersiowej 3 miesiące przed badaniem. Ostry zespół wieńcowy. Przemijający napad niedokrwienności. Wartość QTc &gt; 500 ms. Niedawna lub przewidywana operacja lub interwencja kardiologiczna. Przebyty lub planowany przeszczep nerki. Przebyta lub planowana dializa. Utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi &gt; 170 lub &lt; 90 mmHg. Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ponad trzykrotność górnej granicy normy). Jakikolwiek stan mogący zakłócać wiarygodność wyników lub zagrażać bezpieczeństwu pacjenta.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=104 (ITT) Interwencja: n=55 Komparator: n=49</p>	<p>Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy początkiem badania a końcem (28. dzień)</p> <p><b>Pozostałe</b> odsetek pacjentów z K+ w surowicy 0,5,5 mEq/l w dowolnym momencie trwania badania odsetek pacjentów, u których można zwiększyć dawkę spironolaktonu do 50 mg/dobę częstość występowania AE lub klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych w klinicznych wartościach laboratoryjnych, objawach życiowych i parametrach EKG</p>
<p><b>Akronim badania</b> DIAMOND <b>Źródło finansowania</b> Badanie sponsorowane przez firmę Vifor Pharma.</p>	<p><b>Badanie 3 fazy:</b> prospektywne, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane <b>Interwencja</b> patiromer <b>Komparator</b> placebo <b>Czas obserwacji</b> 27 tygodni <b>Hipoteza</b> zerowa</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Pacjenci w wieku ≥18 lat. HF (I-IV NYHA). Fracja wyrzutowa lewej komory =&lt;40% Hiperkalemia (stężenie potasu &gt;5,0 mmol/l). Przyjmowania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi), blokera receptora angiotensyny (ARB), inhibitora receptora angiotensyny neprylizyny (ARNi), i/lub terapii MRA.</p> <p>Normokalemia podczas badania przesiewowego, ale w przeszłości pacjenci zmniejszali dawkę lub przerywali terapię RAASi z powodu hiperkalemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Skurczowe ciśnienie krwi &lt;90 mmHg. Objawowe niedociśnienie. Jakakolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=878 Interwencja: n=439 Komparator: n=439</p>	<p><b>Pierwszorzędny punkt końcowy</b> Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI) <b>Kolejne punkty końcowe</b> Liczba pacjentów, u których wystąpiła hiperkalemia [stężenie potasu w surowicy &gt;5,5 (mmol/l)] n %, Liczba osób z redukcją MRA, n (%); Całkowita liczba zdarzeń hiperkalemii; Wskaźnik wygranych wyników związanych z hiperkalemia;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			współczynnik wygranych wyników związanych ze stosowaniem RAASI; Wpływ patiromeru na czas do pierwszego epizodu hiperkalemii >5,5 mmol/l.

## 3.4 Ocena jakości informacji

### 3.4.1 Skala RoB 2

Ocenę jakości randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z oceną ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration. Wykorzystano wersję 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (RoB 2), która jest zalecanym narzędziem do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją uwzględnionych w ramach przeglądu systematycznego.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia Cochrane Risk of Bias (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie Rob 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

W celu oceny ryzyka błędu systematycznego poszczególnych zidentyfikowanych badań, w pierwszej kolejności wybrano punkty końcowe, które będą podlegać ocenie. Zgodnie z dostępnymi danymi, oraz zaleceniami przedstawionymi w podręczniku Cochrane, aby za

pomocą RoB 2 oceniać główne punkty końcowe, w ramach niniejszej oceny jakości zidentyfikowanych RCT uwzględniono po 4 punkty końcowe dla badań AMBER i OPAL-HK oraz 2 punkty końcowe w przypadku badania PEARL-HF i DIAMOND.

Szczegółową ocenę poszczególnych badań w formie tabelarycznej przedstawiono w Aneksie 10.

Ogółem w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych z 3 uwzględnionych w analizie badań klinicznych ogólna ocena błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane wskazywała na niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Fakt ten wynikał z tego, iż włączone badania były randomizowane, podwójnie (AMBER, PEARL-HF, DIAMOND) lub pojedynczo (OPAL-HK) zaślepione, o właściwej metodyce, bez selektywnego przedstawiania wyników oraz dużej utraty pacjentów z obserwacji.

### 3.4.2 Skala NOS

Ocena jakości w przypadku badań skuteczności praktycznej włączonych do niniejszej analizy, została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań obserwacyjnych.

Skala NOS jest narzędziem rekomendowanym do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecanym przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 roku. Skala NOS podawana jest jako alternatywne narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego dla skali NICE, w przypadku oceny badań dwuramiennych.

W ramach skali NOS opracowano osobną wersję dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania oraz 1 pytanie o czynniki zakłócające. Wersja dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania o ocenę efektów terapeutycznych. Wysoka jakość badania oznaczana jest gwiazdką dla każdego z pytań z części dotyczącej doboru pacjentów oraz oceny efektów zdrowotnych. Pytanie o czynniki zakłócające można punktować maksymalnie przyznając 2 gwiazdki.

Badania Cooney 2020, Pecoits-Filho 2021b, Toto 2018, Toto 2019 i Pollack 2022 nie zostały poddane ocenie ze względu, iż występują one jedynie w formie abstraktów i brak jest niezbędnych informacji. Badanie Kovesdy 2020 nie zostało ocenione ze względu na jednoramienność. Badanie Rossignol 2021 nie zostało ocenione ze względu na jego budowę (porównanie informacji dot. bezpieczeństwa pochodzących z dwóch baz danych).

Badania Ali 2020, Kovesdy 2019b, Pecoits-Filho 2021a oceniono jako charakteryzujące się wysoką wiarygodnością według kryteriów dla badań kohortowych. Wszystkie ocenione analizy charakteryzuje wynik wynoszący 9 punktów, tj. maksymalna ocena w skali NOS. Szczegółową ocenę analiz post-hoc przedstawiono w formie tabelarycznej w Aneksie 10.

### 3.4.3 Skala NICE

Ocenę jakości badania jednoramiennego Kovesdy 2020 oceniono wg NICE.

Badanie Kovesdy 2020 oceniono na 6/8 punktów wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Dwa punkty zostały odjęte ze względu na brak informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz ze względu, iż jest to badanie retrospektywne.

### 3.5 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez zgodność populacji biorącej udział we włączonych badaniach (badania AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF i DIAMOND) z populacją określoną w kryteriach włączenia do niniejszej analizy, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy cechowała heterogeniczność pod względem konstrukcji badań, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanaliz i co ogranicza spójność wewnętrzną analizy.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia hiperkalemii (zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz innymi analizami dla leczenia hiperkalemii [APD Veltassa]).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, jest:

- zmiana poziomu potasu;
- różnica w odsetku pacjentów wciąż stosujących spironolakton;

Drugorzędowe punkty końcowe stanowią:

- skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe;
- odsetek pacjentów z  $K^+ > 5,5$  mEq/l;
- odsetek pacjentów, u których dawka spironolaktonu mogła być zwiększona do 50 mg/d;
- różnica między grupami pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi;
- różnica między grupami pod względem skumulowanej dawki spironolaktonu;
- różnica między grupami pod względem czasu trwania ekspozycji na spironolakton;
- czas do uzyskania poziomu  $K^+ > 5,5$  mEq/l;
- zmiana pod względem albuminurii;
- odsetek pacjentów z nawrotem hiperkalemii;
- jakość życia (EQ-5D-5L);
- zdarzenia niepożądane.

Wyżej wymienione punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Włączone do analizy badania oceniono jako niosące niskie ryzyko błędu systematycznego.

## 4 Analiza wyników badań pierwotnych

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności leczenia patiromerem w odniesieniu do standardowego postępowania. Szczegółowe dane na temat uwzględnionych w analizie punktów końcowych przedstawiono w Aneksie 8.

### 4.1 Skuteczność leczenia

Ze względu na heterogeniczność badań i brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy, skuteczność leczenia analizowano oddzielnie dla czterech włączonych do analizy badań: AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF i DIAMOND.

W przypadku badania PEARL-HF, wyniki z zakresu skuteczności uwzględniono dla subpopulacji pacjentów ze współwystępowaniem PChN, jako że badanie dotyczyło populacji z niewydolnością serca. Analizując wyniki badania należy mieć na uwadze, iż stosowano w nim wyższą dobową dawkę patiromeru niż zalecana w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W przypadku badania DIAMOND, wyniki z zakresu skuteczności uwzględniono dla subpopulacji pacjentów z PChN, gdzie współczynnik eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### 4.1.1 AMBER

##### 4.1.1.1 Pacjenci, którzy nadal przyjmowali spironolakton w 12. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy)

W zakresie odsetka pacjentów, którzy nadal przyjmowali spironolakton w 12. tygodniu badania AMBER, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer i spironolakton w odniesieniu do placebo w skojarzeniu ze spironolaktonem, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Istotny statystycznie efekt utrzymywał się również we wszystkich subpopulacjach wydzielonych ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów, w tym również w subpopulacji pacjentów ze współwystępowaniem niewydolności serca. Wyniki przedstawiono w Tab. 7.

**Tab. 7. Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - 12. tydzień - badanie AMBER.**

Populacja	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Populacja ogólna</b>							
AMBER	126/147 (85,7%)	98/148 (66,2%)	3,06 (1,72; 5,43)	0,0001	19,50 (10,01; 28,99)	0,0001	5,13 (3,45; 9,99)
<b>Inne subpopulacje</b>							
Wschodnia/centralna Europa	121/141 (85,8%)	94/137 (68,6%)	2,77 (1,53; 5,02)	0,0008	17,20 (7,53; 26,87)	0,0005	5,81 (3,72; 13,28)
Pozostałe kraje	5/6 (83,3%)	4/11 (36,4%)	8,75 (0,74; 103,83)	0,0857	46,97 (5,77; 88,17)	0,0255	2,13 (1,13; 17,33)

Populacja	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Wiek <65 lat	44/49 (89,8%)	30/44 (68,2%)	4,11 (1,34; 12,61)	0,0136	21,61 (5,45; 37,78)	0,0088	4,63 (2,65; 18,35)
Wiek ≥65 lat	82/98 (83,7%)	68/104 (65,4%)	2,71 (1,39; 5,31)	0,0035	18,29 (6,58; 30,00)	0,0022	5,47 (3,33; 15,20)
Płeć męska	64/76 (84,2%)	50/77 (64,9%)	2,88 (1,33; 6,25)	0,0074	19,28 (5,83; 32,72)	0,0050	5,19 (3,06; 17,16)
Płeć żeńska	62/71 (87,3%)	48/71 (67,6%)	3,30 (1,40; 7,78)	0,0064	19,72 (6,36; 33,07)	0,0038	5,07 (3,02; 15,72)
Poziom potasu od 4,3 do <4,7 mmol/l	57/63 (90,5%)	49/66 (74,2%)	3,30 (1,21; 9,01)	0,0201	16,23 (3,43; 29,03)	0,0129	6,16 (3,44; 29,13)
Poziom potasu od 4,7 do 5,1 mmol/l	69/84 (82,1%)	49/82 (59,8%)	3,10 (1,52; 6,31)	0,0018	22,39 (8,98; 35,79)	0,0011	4,47 (2,79; 11,14)
Obecność cukrzycy	61/73 (83,6%)	47/72 (65,3%)	2,70 (1,23; 5,94)	0,0132	18,28 (4,38; 32,18)	0,0099	5,47 (3,11; 22,81)
Brak cukrzycy	65/74 (87,8%)	51/76 (67,1%)	3,54 (1,52; 8,25)	0,0034	20,73 (7,81; 33,66)	0,0017	4,82 (2,97; 12,81)
Pozytywny wywiad w kierunku niewydolności serca	53/63 (84,1%)	47/69 (68,1%)	2,48 (1,07; 5,77)	0,0349	16,01 (1,79; 30,24)	0,0274	6,25 (3,31; 55,98)
Negatywny wywiad w kierunku niewydolności serca	73/84 (86,9%)	51/79 (64,6%)	3,64 (1,66; 7,98)	0,0012	22,35 (9,57; 35,13)	0,0006	4,47 (2,85; 10,45)
Wyjściowy eGFR <30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	27/32 (84,4%)	19/34 (55,9%)	4,26 (1,32; 13,74)	0,0151	28,49 (7,59; 49,39)	0,0075	3,51 (2,02; 13,17)
Wyjściowy eGFR ≥30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	99/115 (86,1%)	79/114 (69,3%)	2,74 (1,42; 5,31)	0,0028	16,79 (6,22; 27,36)	0,0018	5,96 (3,66; 16,08)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

#### 4.1.1.2 Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi (mmHg)

W publikacji głównej do badania AMBER zidentyfikowano dane dotyczące zmiany pod względem skurczowego ciśnienia krwi (SBP, ang. *systolic blood pressure*) pomiędzy wartością początkową a tą uzyskaną w 12. tygodniu. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą patiromeru i spironolaktonu, a grupą placebo i spironolaktonu pod względem tego punktu końcowego. Nie wykazano również istotnej statystycznie różnicy pod względem zmiany wartości ciśnienia krwi w subpopulacji pacjentów z niewydolnością serca (dane z publikacji Rossignol 2020). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 8. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień - badanie AMBER.**

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER	147	-11,70	14,85	148	-10,80	15,21	-0,90 (-4,33; 2,53)	0,6074

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*). Średnie wartości raportowano w postaci mmHg.



#### 4.1.1.2.1 Od wartości wyjściowej do 12. tygodnia lub ostatniego pomiaru przed zmianą terapii przeciwnadciśnieniowej

Dodatkowo w bazie badań klinicznych [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) zidentyfikowano dane z zakresu zmiany skurczowego ciśnienia krwi mierzone w 12. tygodniu albo w momencie ostatniego pomiaru przed zmianą terapii przeciwnadciśnieniowej. Pod względem tak zdefiniowanej oceny również nie zidentyfikowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 9.

**Tab. 9. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień lub ostatni pomiar przed zmianą terapii przeciwnadciśnieniowej - badanie AMBER.**

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER*	144	-11,30	14,11	141	-11,00	15,34	-0,30 (-3,72; 3,12)	0,8638

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard error*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci mmHg.

\* Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263>).

#### 4.1.1.2.2 Od wartości wyjściowej do 12. tygodnia, niezależnie od zmiany dawki terapii przeciwnadciśnieniowej

W przypadku oceny zmiany wartości skurczowego ciśnienia krwi przeprowadzonej u wszystkich pacjentów w 12 tygodniu - niezależnie od ewentualnych zmian terapii przeciwnadciśnieniowej (dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień niezależnie od zmian dawek terapii przeciwnadciśnieniowej - badanie AMBER.**

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER*	144	-11,30	14,11	141	-11,20	15,04	-0,10 (-3,49; 3,29)	0,9539

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard error*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci mmHg.

\* Dane z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263>).

#### 4.1.1.3 Kumulatywna dawka spironolaktonu

W populacji ogólnej badania AMBER skumulowana dawka spironolaktonu była wyższa o 384,7 mg (95% CI: 140,4; 629,0;  $p=0,0021$ ) w przypadku patiromeru w porównaniu z placebo. Również w przypadku subpopulacji pacjentów ze współwystępowaniem niewydolności serca odnotowano wyższą dawkę kumulatywną spironolaktonu w grupie patiromeru w odniesieniu do placebo (dawka wyższa o 387,5 mg). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Kumulatywna dawka spironolaktonu - badanie AMBER.**

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	LSM (95% CI)	Wartość p
AMBER	148	2942,3	80,1	147	2580,7	95,8	384,7 (140,4; 629,0)	0,0021

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	LSM (95% CI)	Wartość p

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); LSM - różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci liczby mg; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

#### 4.1.1.4 Czas trwania ekspozycji na spironolakton

Średni czas ekspozycji na spironolakton wynosił 68,6 dni (SE=1,9) w grupie placebo i 75,6 dni (SE=1,6) w grupie patiromeru. Średnia najmniejszych kwadratów różnicy między grupami wynosiła 7,1 dnia (95% CI: 2,2; 12,0; p=0,045). Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Czas trwania ekspozycji na spironolakton - badanie AMBER.

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SE	N	Średnia	SE	LSM (95% CI)	Wartość p
AMBER	147	75,6	1,6	148	68,6	1,9	7,1 (2,2; 12,0)	0,0045

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); LSM - różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci liczby dni.

#### 4.1.1.5 Zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a 12. tygodniem

W populacji ogólnej badania AMBER odnotowano istotne statystycznie obniżenie poziomu potasu w surowicy w grupie patiromeru i spironolaktonu w porównaniu do grupy placebo i spironolaktonu. W subgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy w zakresie: 4,3- <4,7 mEq/l również odnotowano istotne statystycznie obniżenie poziomu potasu w surowicy w grupie patiromeru i spironolaktonu w porównaniu do grupy placebo i spironolaktonu. W subpopulacji z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy 4,7- <5,1 mEq/l nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zmiana poziomu potasu w surowicy - 12. tydzień - badanie AMBER.

Grupa	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,3- <4,7 mEq/l*	62	0,16	0,47	64	0,40	0,49	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,0059
Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,7- <5,1 mEq/l*	82	-0,09	0,44	76	0,03	0,47	-0,12 (-0,26; 0,02)	0,1002
Ogółem*	144	0,02	0,47	140	0,20	0,51	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,0023

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

\* Dane pochodzą z bazy [clinicaltrials.gov \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263).

#### 4.1.1.6 Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l niezależnie od czasu

W zakresie odsetka pacjentów utrzymujących poziom potasu w surowicy <5,5 mEq/l uzyskano następujące wyniki:

- w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie 4,3- <4,7 mEq/l odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść

grupy pacjentów stosujących patiromer w skojarzeniu ze spironolaktonem w odniesieniu do placebo i spironolaktonu, w przypadku efektów wyrażonych jako różnica ryzyka (RD), w okresie pomiędzy >6 i ≤8 tyg.; w pozostałych okresach badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami;

- w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie 4,7- <5,1 mEq/l odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w skojarzeniu ze spironolaktonem w odniesieniu do placebo i spironolaktonu, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), w okresie pomiędzy >3 i ≤4 tyg., >4 i ≤6 tyg. oraz ; >10 i ≤12 tyg. w pozostałych okresach badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami;
- w ogólnej populacji pacjentów w badaniu AMBER (bez wyróżniania wyjściowego poziomu potasu w surowicy) odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w skojarzeniu ze spironolaktonem w odniesieniu do placebo i spironolaktonu, w przypadku efektów wyrażonych zarówno jako iloraz szans (OR), jak i jako różnica ryzyka (RD), w okresie pomiędzy >3 i ≤4 tyg., >4 i ≤6 tyg. oraz ; >10 i ≤12 tyg. w pozostałych okresach badania nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l niezależnie od czasu - badanie AMBER.**

Grupa*	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>BCSP 4,3- &lt;4,7 mEq/L</b>							
≤1 tyg.	60/63 (95,2%)	62/66 (93,9%)	1,29 (0,28; 6,01)	0,7454	1,30 (-6,50; 9,10)	0,7441	-
>1 i ≤2 tyg.	57/63 (90,5%)	57/66 (86,4%)	1,50 (0,50; 4,49)	0,4685	4,11 (-6,89; 15,12)	0,4639	-
>2 i ≤3 tyg.	59/63 (93,7%)	63/65 (96,9%)	0,47 (0,08; 2,65)	0,3911	-3,27 (-10,61; 4,07)	0,3823	-

Grupa*	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
>3 i ≤4 tyg.	61/63 (96,8%)	60/66 (90,9%)	3,05 (0,59; 15,72)	0,1825	5,92 (-2,26; 14,09)	0,1561	-
>4 i ≤6 tyg.	61/62 (98,4%)	61/66 (92,4%)	5,00 (0,57; 44,06)	0,1472	5,96 (-1,15; 13,08)	0,1003	-
>6 i ≤8 tyg.	61/62 (98,4%)	58/65 (89,2%)	7,36 (0,88; 61,70)	0,0657	9,16 (0,99; 17,32)	0,0279	10,92 (5,77; 100,62)
>8 i ≤10 tyg.	58/61 (95,1%)	58/63 (92,1%)	1,67 (0,38; 7,30)	0,4978	3,02 (-5,58; 11,62)	0,4916	-
>10 i ≤12 tyg.	61/62 (98,4%)	61/64 (95,3%)	3,00 (0,30; 29,65)	0,3472	3,07 (-2,98; 9,13)	0,3195	-
<b>BCSP 4,7- &lt;5,1 mEq/L</b>							
≤1 tyg.	75/83 (90,4%)	66/80 (82,5%)	1,99 (0,78; 5,04)	0,1472	7,86 (-2,61; 18,33)	0,1411	-
>1 i ≤2 tyg.	74/84 (88,1%)	65/81 (80,2%)	1,82 (0,77; 4,29)	0,1705	7,85 (-3,25; 18,95)	0,1657	-
>2 i ≤3 tyg.	74/83 (89,2%)	65/80 (81,3%)	1,90 (0,78; 4,63)	0,1589	7,91 (-2,95; 18,76)	0,1535	-
>3 i ≤4 tyg.	74/82 (90,2%)	61/79 (77,2%)	2,73 (1,11; 6,71)	0,0286	13,03 (1,77; 24,29)	0,0233	7,68 (4,12; 56,56)
>4 i ≤6 tyg.	79/82 (96,3%)	64/79 (81,0%)	6,17 (1,71; 22,26)	0,0054	15,33 (5,77; 24,88)	0,0017	6,52 (4,02; 17,32)
>6 i ≤8 tyg.	74/82 (90,2%)	66/77 (85,7%)	1,54 (0,58; 4,06)	0,3814	4,53 (-5,59; 14,65)	0,3802	-
>8 i ≤10 tyg.	72/81 (88,9%)	66/75 (88,0%)	1,09 (0,41; 2,91)	0,8622	0,89 (-9,16; 10,94)	0,8623	-
>10 i ≤12 tyg.	80/82 (97,6%)	65/76 (85,5%)	6,77 (1,45; 31,63)	0,0151	12,03 (3,45; 20,62)	0,0060	8,31 (4,85; 29,00)
<b>Ogółem</b>							
≤1 tyg.	135/146 (92,5%)	128/146 (87,7%)	1,73 (0,78; 3,80)	0,1747	4,79 (-2,04; 11,63)	0,1694	-
>1 i ≤2 tyg.	131/147 (89,1%)	122/147 (83,0%)	1,68 (0,85; 3,29)	0,1325	6,12 (-1,77; 14,01)	0,1282	-
>2 i ≤3 tyg.	133/146 (91,1%)	128/145 (88,3%)	1,36 (0,63; 2,91)	0,4302	2,82 (-4,16; 9,80)	0,4286	-
>3 i ≤4 tyg.	135/145 (93,1%)	121/145 (83,4%)	2,68 (1,23; 5,83)	0,0130	9,66 (2,33; 16,98)	0,0097	10,36 (5,89; 42,85)
>4 i ≤6 tyg.	140/144 (97,2%)	125/145 (86,2%)	5,60 (1,86; 16,83)	0,0021	11,02 (4,79; 17,24)	0,0005	9,08 (5,80; 20,86)
>6 i ≤8 tyg.	135/144 (93,8%)	124/142 (87,3%)	2,18 (0,94; 5,03)	0,0683	6,43 (-0,33; 13,18)	0,0621	-
>8 i ≤10 tyg.	130/142 (91,5%)	124/138 (89,9%)	1,22 (0,54; 2,75)	0,6257	1,69 (-5,11; 8,50)	0,6256	-
>10 i ≤12 tyg.	141/144 (97,9%)	126/140 (90,0%)	5,22 (1,47; 18,59)	0,0107	7,92 (2,43; 13,41)	0,0047	12,63 (7,46; 41,21)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); BCSP - wyjściowy poziom potasu w surowicy (ang. *Baseline Central Serum Potassium*).

\* Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263>).

#### 4.1.1.7 Odsetek pacjentów wymagających dostosowywania dawki spironolaktonu

W zakresie odsetka pacjentów wymagających dostosowywania dawki spironolaktonu, nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami w żadnym z

analizowanych zakresów czasowych oraz niezależnie od tego, czy konieczne było zmniejszenie, czy zwiększenie dawki spironolaktonu. Wyniki przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Odsetek pacjentów wymagających dostosowywania dawki spironolaktonu - badanie AMBER.**

Grupa*	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Zwiększenie dawki</b>							
≤1 tyg.	0/147 (0,0%)	0/148 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
>1 i ≤2 tyg.	0/144 (0,0%)	0/144 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
>2 i ≤3 tyg.	88/138 (63,8%)	77/136 (56,6%)	1,35 (0,83; 2,19)	0,2271	7,15 (-4,41; 18,71)	0,2255	-
>3 i ≤4 tyg.	27/136 (19,9%)	21/131 (16,0%)	1,30 (0,69; 2,43)	0,4169	3,82 (-5,37; 13,01)	0,4148	-
>4 i ≤6 tyg.	10/134 (7,5%)	11/127 (8,7%)	0,85 (0,35; 2,08)	0,7222	-1,20 (-7,81; 5,41)	0,7224	-
>6 i ≤8 tyg.	6/133 (4,5%)	6/117 (5,1%)	0,87 (0,27; 2,79)	0,8200	-0,62 (-5,95; 4,71)	0,8206	-
>8 i ≤10 tyg.	6/128 (4,7%)	7/105 (6,7%)	0,69 (0,22; 2,12)	0,5146	-1,98 (-7,99; 4,04)	0,5189	-
>10 i ≤12 tyg.	1/21 (4,8%)	0/23 (0,0%)	3,44 (0,13; 89,14)	0,4570	4,76 (-7,22; 16,74)	0,4361	-
<b>Zmniejszenie dawki</b>							
≤1 tyg.	1/147 (0,7%)	2/148 (1,4%)	0,50 (0,04; 5,57)	0,5732	-0,67 (-2,96; 1,61)	0,5650	-
>1 i ≤2 tyg.	2/144 (1,4%)	0/144 (0,0%)	5,07 (0,24; 106,55)	0,2961	1,39 (-0,93; 3,71)	0,2414	-
>2 i ≤3 tyg.	2/138 (1,4%)	2/136 (1,5%)	0,99 (0,14; 7,10)	0,9883	-0,02 (-2,86; 2,82)	0,9883	-
>3 i ≤4 tyg.	6/136 (4,4%)	5/131 (3,8%)	1,16 (0,35; 3,91)	0,8070	0,59 (-4,17; 5,36)	0,8066	-
>4 i ≤6 tyg.	8/134 (6,0%)	7/127 (5,5%)	1,09 (0,38; 3,09)	0,8737	0,46 (-5,19; 6,10)	0,8735	-
>6 i ≤8 tyg.	5/133 (3,8%)	8/117 (6,8%)	0,53 (0,17; 1,67)	0,2808	-3,08 (-8,68; 2,52)	0,2814	-
>8 i ≤10 tyg.	4/128 (3,1%)	7/105 (6,7%)	0,45 (0,13; 1,59)	0,2151	-3,54 (-9,19; 2,10)	0,2187	-
>10 i ≤12 tyg.	3/21 (14,3%)	1/23 (4,3%)	3,67 (0,35; 38,35)	0,2780	9,94 (-7,19; 27,07)	0,2555	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); BCSP - wyjściowy poziom potasu w surowicy (ang. *Baseline Central Serum Potassium*).

\* Dane pochodzą z bazy [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263>).

#### 4.1.1.8 Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne dawki spironolaktonu w 12. tygodniu

W zakresie odsetka pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD w 12. tygodniu, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). W przypadku pozostałych dawek, tj. 25 mg QD i 25 mg QOD nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy porównywanymi grupami. W zakresie odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli 12 tygodni badania, odnotowano istotną

statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD), tj. istotnie statystycznie więcej pacjentów z grupy placebo nie ukończyło badania.

W przypadku subpopulacji pacjentów ze współwystępowaniem niewydolności serca odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących spironolakton w dawce 50 mg QD w grupie patiromeru w odniesieniu do grupy placebo.

Wyniki przedstawiono w Tab. 16.

**Tab. 16. Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne dawki spironolaktonu w 12. tygodniu - badanie AMBER.**

Grupa	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Populacja ogólna badania AMBER*</b>							
50 mg QD	102/147 (69,4%)	76/148 (51,4%)	2,15 (1,33; 3,46)	0,0017	18,04 (7,07; 29,01)	0,0013	5,54 (3,45; 14,15)
25 mg QD	22/147 (15,0%)	19/148 (12,8%)	1,19 (0,62; 2,31)	0,5976	2,13 (-5,77; 10,02)	0,5972	-
25 mg QOD	2/147 (1,4%)	3/148 (2,0%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6596	-0,67 (-3,61; 2,28)	0,6572	-
Pacjenci, którzy nie ukończyli 12 tyg. badania	21/147 (14,3%)	50/148 (33,8%)	0,33 (0,18; 0,58)	0,0001	-19,50 (- 28,99; - 10,01)	0,0001	5,13 (3,45; 9,99)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); BCSP - wyjściowy poziom potasu w surowicy (ang. *Baseline Central Serum Potassium*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

\* Dane pochodzą z bazy [clinicaltrials.gov \(https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263).

#### 4.1.1.9 Liczba pacjentów wymagających dodania nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki aktualnie stosowanego leku

W zakresie odsetka pacjentów wymagających dodania nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w okresie 12 tygodni badania, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Należy mieć przy tym na uwadze, iż w grupie patiromeru nie odnotowano żadnych takich przypadków, podczas gdy w grupie placebo 3 pacjentów w czasie trwania badania i 1 pacjent w czasie stosowania badanego leku wymagało dodania nowego leku przeciwnadciśnieniowego oraz 2 pacjentów w czasie trwania badania i 1 pacjent w czasie stosowania badanego leku wymagało zwiększenia dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Wyniki przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Liczba pacjentów wymagających dodania nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki aktualnie stosowanego leku - badanie AMBER.

Grupa*	Patiromer + spironolakton n/N (%)	Placebo + spironolakton n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
<b>Nowy lek przeciwnadciśnieniowy</b>							
W czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	3/148 (2,0%)	0,14 (0,01; 2,75)	0,1963	-2,03 (-4,63; 0,58)	0,1273	-
W czasie stosowania badanego leku	0/147 (0,0%)	1/148 (0,7%)	0,33 (0,01; 8,25)	0,5022	-0,68 (-2,53; 1,18)	0,4754	-
<b>Zwiększenie dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego</b>							
W czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	2/148 (1,4%)	0,20 (0,01; 4,17)	0,2982	-1,35 (-3,62; 0,91)	0,2421	-
W czasie stosowania badanego leku	0/147 (0,0%)	1/148 (0,7%)	0,33 (0,01; 8,25)	0,5022	-0,68 (-2,53; 1,18)	0,4754	-
<b>Nowy lek przeciwnadciśnieniowy lub zwiększenie dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego</b>							
W czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	4/148 (2,7%)	0,11 (0,01; 2,04)	0,1380	-2,70 (-5,61; 0,20)	0,0680	-
W czasie stosowania badanego leku	0/147 (0,0%)	2/148 (1,4%)	0,20 (0,01; 4,17)	0,2982	-1,35 (-3,62; 0,91)	0,2421	-

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); BCSP - wyjściowy poziom potasu w surowicy (ang. *Baseline Central Serum Potassium*).

\* Dane pochodzą z bazy clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03071263>).

#### 4.1.1.10 Jakość życia (EQ-5D-5L)

Pod względem jakości życia mierzonej za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS) kwestionariusza EQ-5D-5L nie uzyskano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, jednak nominalnie w grupie patiromeru i spironolaktonu uzyskano średnio o 2 punkty wyższą ocenę niż w przypadku placebo i spironolaktonu. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Jakość życia - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L - badanie AMBER.

Badanie	Patiromer + spironolakton			Placebo + spironolakton			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER	147	4,80	9,70	148	2,80	12,17	2,00 (-0,51; 4,51)	0,1194

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami. Średnie wartości raportowano w postaci punktów uzyskanych w skali VAS EQ-5D-5L.

#### 4.1.2 OPAL-HK

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane dla randomizowanej fazy badania OPAL-HK. Dane dla wstępnej fazy, w trakcie której wszyscy pacjenci otrzymywali patiromer, przedstawiono w ramach rozdziału 5, gdzie przedstawiono wyniki poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, pochodzące z dowodów innych niż RCT, w tym badań jednoramiennych.

## 4.1.2. 1Zmiana poziomu potasu

Na początku randomizowanej fazy odstawienia, która obejmowała pacjentów, których poziom potasu w surowicy był dobrze kontrolowany podczas otrzymywania patiromeru w początkowej fazie leczenia, średni poziom potasu wynosił 4,45 mmol na litr w grupie, która została losowo przypisana do placebo (52 pacjentów) i 4,49 mmol na litr w grupie, która została losowo przydzielona do kontynuacji leczenia patiromerem (55 pacjentów).

Zarówno w populacji ogólnej fazy randomizowanej badania OPAL-HK, jak i w poszczególnych subpopulacjach wydzielonych ze względu na charakterystykę pacjentów uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść patiromeru, co oznacza, że w grupie, która przerwała leczenie patiromerem i zaczęła otrzymywać placebo zaobserwowano istotny wzrost poziomu potasu, podczas gdy w grupie patiromeru poziom potasu pozostawał obniżony.

Szczegółowe dane dla populacji ogólnej przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 19. Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK - populacja ogólna.**

Populacja	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Mediana	IQR	N	Mediana	IQR	MD (95% CI)	Wartość p
Ogółem	55	0,00	-0,3; 0,3	52	0,72	0,22; 1,22	0,72 (0,46; 0,99)	<0,001

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - różnica median (ang. *median difference*); RAAS - układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*).

Szczegółowe dane dla poszczególnych subpopulacji, w oparciu o dane uwzględnione w głównej publikacji do badania OPAL-HK przedstawiono w Tab. 20.

**Tab. 20. Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK - subpopulacje.**

Populacja	Różnica efektu
	MD (95% CI)
Z cukrzycą typu 2	0,63 (0,26; 0,99)
Bez cukrzycy typu 2	0,82 (0,47; 1,17)
Z niewydolnością serca	0,63 (0,28; 0,97)
Bez niewydolności serca	0,83 (0,42; 1,24)
Poziom potasu <5,8 mmol/l	0,76 (0,40; 1,13)
Poziom potasu ≥5,8 mmol/l	0,72 (0,34; 1,10)
Przyjmujący maksymalną dawkę RAAS	0,91 (0,54; 1,28)
Nieprzyjmujący maksymalnej dawki RAAS	0,68 (0,31; 1,06)
Mężczyźni	0,70 (0,36; 1,04)
Kobiety	0,84 (0,42; 1,26)
W wieku <65 lat	0,57 (0,11; 1,04)
W wieku ≥65 lat	0,80 (0,48; 1,12)
Ze wschodniej Europy	0,51 (0,25; 0,77)
Z UE i USA	1,39 (0,91; 1,88)

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - różnica median (ang. *median difference*); RAAS - układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system*).



#### 4.1.2.2 Odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii

Nawrót hiperkaliemii w badaniu OPAL-HK oceniano jako:

- odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość  $\geq 5,5$  mmol/l;
- odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość  $\geq 5,1$  mmol/l.

Oceniano również odsetek pacjentów wymagających interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii.

##### 4.1.2.2.1 Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l

W zakresie odsetka pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l w ciągu 8 tygodni fazy randomizowanej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Oznacza to, iż w grupie patiromeru istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano nawrót hiperkaliemii zdefiniowanej jako poziom potasu w surowicy równy bądź wyższy niż 5,5 mmol/l. Wyniki przedstawiono w Tab. 21.

**Tab. 21. Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.**

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
OPAL-HK	8/55 (15%)	27*/52 (60%)	0,16 (0,06; 0,40)	0,0001	-37,38 (-53,85; -20,91)	<0,0001	2,68 (1,86; 4,78)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

\* Wyliczone z wartości procentowej.

##### 4.1.2.2.2 Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l

W zakresie odsetka pacjentów mających co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l w ciągu 8 tygodni fazy randomizowanej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Oznacza to, iż w grupie patiromeru istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano nawrót hiperkaliemii zdefiniowanej jako poziom potasu w surowicy równy bądź wyższy niż 5,1 mmol/l. Wyniki przedstawiono w Tab. 22.

**Tab. 22. Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.**

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK	24*/55 (43%)	47*/52 (91%)	0,08 (0,03; 0,24)	<0,0001	-46,75 (-62,11; - 31,39)	<0,0001	2,14 (1,61; 3,19)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

\* Wyliczone z wartości procentowej.

#### 4.1.2.2.3 Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii

W zakresie odsetka pacjentów wymagających interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii w ciągu 8 tygodni fazy randomizowanej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Oznacza to, iż w grupie patiromeru istotnie statystycznie rzadziej odnotowywano nawrót hiperkaliemii wymagający interwencji terapeutycznej. Wyniki przedstawiono w Tab. 23.

**Tab. 23. Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.**

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK	9/55 (16%)	32/52 (62%)	0,12 (0,05; 0,30)	<0,0001	-45,17 (-61,62; - 28,73)	<0,0001	2,21 (1,62; 3,48)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)

#### 4.1.2.3 Pacjenci nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej

W zakresie odsetka pacjentów nadal otrzymujących inhibitory RAAS w czasie trwania fazy randomizowanej, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących patiromer w odniesieniu do placebo, zarówno w przypadku efektów wyrażonych jako iloraz szans (OR), jak i różnica ryzyka (RD). Oznacza to, iż w grupie patiromeru istotnie statystycznie więcej pacjentów mogło utrzymać terapię RAASi. Wyniki przedstawiono w Tab. 24.

**Tab. 24. Pacjenci nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.**

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK	52*/55 (94%)	23*/52 (44%)	21,86 (6,04; 79,08)	<0,0001	50,31 (35,54; 65,09)	<0,0001	1,99 (1,54; 2,81)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*)

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

\* Wyliczone z wartości procentowych.

### 4.1.3 PEARL-HF

#### 4.1.3.1 Zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a 4. tygodniem

W podgrupie pacjentów z wyjściowym eGFR <60 ml/min (15 leczonych RLY5016 i 13 placebo), średnia zmiana K<sup>+</sup> w surowicy do końca badania różniła się istotnie statystycznie między grupami terapeutycznymi. Zgodnie z analizą K<sup>+</sup> w surowicy dla wszystkich pacjentów, pacjenci leczeni RLY5016 z wyjściowym eGFR <60 ml/min wykazywali większe zmniejszenie średniego K<sup>+</sup> w surowicy w porównaniu z placebo już w 3. dniu, statystycznie istotne w dniu 7, które trwało przez pozostałą część badania, pomimo faktu, że więcej pacjentów z grupy RLY5016 otrzymywało wyższą średnią dawkę spironolaktonu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Dane dla porównania pomiędzy grupami w 4. tygodniu analizy przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 25. Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień - badanie PEARL-HF.

Grupa	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
Pacjenci z wyjściowym poziomem eGFR <60 ml/min)	15	-0,14	0,58	13	0,38	0,58	-0,52 (-0,95; -0,09)	0,0254

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach.

#### 4.1.3.2 Częstość występowania hiperkaliemii

W podgrupie pacjentów z HF i współistniejącą PChN (wyjściowy poziom eGFR <60 ml/min) częstość występowania hiperkaliemii po otrzymaniu spironolaktonu wynosiła 39% wśród pacjentów przyjmujących placebo w porównaniu z 7% wśród pacjentów przyjmujących RLY5016. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Częstość występowania hiperkaliemii - badanie PEARL-HF.

Badanie	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
PEARL-HF	1/15 (6,7%)	5/13 (38,5%)	0,11 (0,01; 1,16)	0,0664	-31,79 (-61,10; -2,49)	0,0335	3,15 (1,64; 40,16)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*).

## 4.1.4 DIAMOND

### 4.1.4.1 Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI)

W podgrupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m<sup>2</sup> odnotowano istotnie większą zmianę stężenia potasu w surowicy w porównaniu z wartością wyjściową niż w innych podgrupach. Patiromer w tej subpopulacji okazał się najbardziej skuteczny. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI) - badanie DIAMOND**

Podgrupa	Zmiana od wartości wyjściowej (95% CI)		Wartość p	Różnica w zmianie od wartości wyjściowej (95% CI)
	Patiromer (n = 439)	Placebo (n = 439)		
Wyjściowe stadium przewlekłej choroby nerek, Kategoria 2	-	-	0,003	-
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m <sup>2</sup>	0,06 (-0,02; 0,14)	0,25 (0,17; 0,333)	-	-0,19 (-0,26; -0,12)

\*Kategoria 2 w przewlekłej chorobie nerek obejmuje pacjentów z eGFR<45mL/min/1,73m<sup>2</sup> oraz z eGFR≥45mL/min/1,73m<sup>2</sup>

### 4.1.4.2 Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii >5,5 mmol/l

Wpływ patiromeru na czas do pierwszego epizodu hiperkaliemii >5,5 mmol/l był spójny w podgrupie z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>, podobnie jak w całej populacji. Wyznaczony współczynnik ryzyka wyniósł 0,577, co oznacza, że ryzyko pierwszego zdarzenia hiperkaliemii było mniejsze w grupie leczonej Patiromerem. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 28.

**Tab. 28. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii >5,5 mmol/l - badanie DIAMOND**

Podgrupa	Wartość p	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Wyjściowe stadium przewlekłej choroby nerek, Kategoria 2	0,649	-
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 45mL/min/1,73m <sup>2</sup>	-	0,577 (0,347; 0,961)

\*Kategoria 2 w przewlekłej chorobie nerek obejmuje pacjentów z eGFR<45mL/min/1,73m<sup>2</sup> oraz z eGFR≥45mL/min/1,73m<sup>2</sup>

## 4.2. Profil bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące porównania profilu bezpieczeństwa leczenia patiromeru i placebo w oparciu o dane z czterech zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych: AMBER, OPAL-HK, PEARL-HF i DIAMOND.

Interpretując wyniki z badania PEARL-HF należy mieć na uwadze, że badanie dotyczyło populacji z niewydolnością serca i nie wszyscy pacjenci mieli współwystępującą chorobę nerek (55%), oraz że stosowana w nim dawka patiromeru przekracza dawkę dobową

wskazaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co może powodować więcej zdarzeń niepożądanych.

#### 4.2.1 AMBER

Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, a ciężkich zdarzeń niepożądanych było niewiele. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe u 24 (16%) ze 148 pacjentów z grupy placebo i 24 (16%) z 147 pacjentów z grupy patiromeru. Najczęstszym indywidualnym zdarzeniem niepożądanym w tej klasie była biegunka, która wystąpiła u podobnego odsetka pacjentów w każdej grupie leczenia. Żadne zdarzenie niepożądane w postaci biegunki nie było poważne i żadne nie doprowadziło do przedwczesnego odstawienia badanych leków.

Zgodnie z wnioskami płynącymi z analizy skuteczności, najczęstszym indywidualnym działaniem niepożądanym była hiperkaliemia lub zwiększone stężenie potasu we krwi (żadne nie było poważne). W stosunku do wartości początkowej, czterech (3%) ze 148 pacjentów w grupie placebo i sześciu (4%) z 147 pacjentów w grupie patiromeru miało K+ w surowicy poniżej 3,8 mmol/l (u jednego pacjenta w grupie patiromeru stężenie Wartość K+ wynosiła <3,5 mmol/l, ale  $\geq 3,0$  mmol/l). 14 (9%) pacjentów w grupie placebo i 17 (12%) pacjentów w grupie patiromeru miało zdarzenia niepożądane wskazujące na pogorszenie czynności nerek lub równoważne. Zdarzenia te obejmowały niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek, przewlekłą chorobę nerek i nefropatię.

U sześciu (4%) pacjentów w grupie placebo i dziesięciu (7%) pacjentów w grupie patiromeru zdarzenia te doprowadziły do zmniejszenia dawki spironolaktonu. U trzech (2%) pacjentów w grupie placebo i dwóch (1%) pacjentów w grupie patiromeru zdarzenia te doprowadziły do wczesnego odstawienia spironolaktonu. Poważne zdarzenia niepożądane ze strony nerek wystąpiły u dwóch (1%) pacjentów w grupie placebo (kolka nerkowa i niewydolność nerek) i żadnego z pacjentów w grupie patiromeru. Jeden pacjent z grupy placebo zmarł z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego w postaci pęknięcia aorty.

W podgrupie HF odnotowano po jednym ciężkim AE u trzech pacjentów otrzymujących placebo [nadwrażliwość, kolka nerkowa i pęknięcie aorty (poważne AE prowadzące do zgonu)]. W podgrupie HF częstość działań niepożądanych wskazujących na pogorszenie stanu funkcjonalnego nerek była zgodna z tą w ogólnej populacji badania AMBER. Obejmowały one zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością nerek (0,8% w grupie z HF i 1,7% w całej populacji), zaburzenia czynności nerek (6,8% w grupie z HF i ogółem 7,8%), PChN (0% w grupie z HF i 0,7% ogółem) oraz nefropatią (0% w grupie z HF i 0,3% ogółem). Działania niepożądane wskazujące na pogorszenie czynności nerek doprowadziły do odstawienia spironolaktonu lub zmniejszenia dawki u 8% pacjentów z HF (pięciu pacjentów w grupie placebo i sześciu pacjentów w grupie patiromeru).

Tab. 29. Zdarzenia niepożądane - badanie AMBER.

Punkt końcowy	Populacja ogólna						NNTH (95% CI)
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	82/147 (56%)	79/148 (53%)	0,24 (0,15; 0,40)	0,0000	-31,61 (-42,05; -21,16)	0,0000	3,16 (2,38; 4,72)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/147 (1%)	3/148 (2%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6596	-0,67 (-3,61; 2,28)	0,6572	150,04 (27,70; 43,92)
Poważne zdarzenia niepożądane	1/147 (1%)	4/148 (3%)	0,25 (0,03; 2,23)	0,2130	-2,02 (-4,95; 0,91)	0,1763	49,45 (20,19; 110,05)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	10/147 (7%)	21/148 (14%)	0,44 (0,20; 0,97)	0,0427	-7,39 (-14,33; -0,45)	0,0370	13,54 (6,98; 224,32)
Hiperkaliaemia prowadząca do przerwania leczenia	2/147 (1%)	11/148 (7%)	0,17 (0,04; 0,79)	0,0235	-6,07 (-10,69; -1,45)	0,0100	16,47 (9,35; 68,98)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0/147 (0%)	1/148 (1%)	0,33 (0,01; 8,25)	0,5022	-0,68 (-2,53; 1,18)	0,4754	148,00 (39,51; 84,75)
Hiperkaliaemia lub podwyższony poziom potasu we krwi	9/147 (6%)	14/148 (9%)	0,62 (0,26; 1,49)	0,2887	-3,34 (-9,44; 2,77)	0,2839	29,97 (10,59; 36,15)
Uszkodzenie nerek	13/147 (9%)	10/148 (7%)	1,34 (0,57; 3,16)	0,5051	2,09 (-4,03; 8,20)	0,5037	47,92 (24,81; 12,19)
Ból głowy	9/147 (6%)	11/148 (7%)	0,81 (0,33; 2,02)	0,6550	-1,31 (-7,04; 4,42)	0,6543	76,34 (14,20; 22,60)
Biegunka	9/147 (6%)	8/148 (5%)	1,14 (0,43; 3,04)	0,7917	0,72 (-4,60; 6,04)	0,7916	139,46 (21,73; 16,57)
Niedociśnienie	9/147 (6%)	6/148 (4%)	1,54 (0,54; 4,45)	0,4219	2,07 (-2,94; 7,08)	0,4186	48,35 (33,98; 14,12)

OR - ilorzaz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie.

#### 4.2.2 OPAL-HK

W początkowej fazie leczenia i przez okres obserwacji odsetek pacjentów z co najmniej jednym zdarzeniem niepożądanym był podobny wśród pacjentów z łagodną hiperkaliemią i tych z umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemii. Łączny odsetek zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u pacjentów wyniósł 47%.

Najczęstszym działaniem niepożądanym było zaparcie o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (występujące u 11% pacjentów). Większość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych wystąpiło u mniej niż 2% pacjentów. W tej fazie nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Zdarzenia niepożądane prowadzące do odstawienia patiromeru wystąpiły u 15 pacjentów (6%). Trzech pacjentów (1%) miało łącznie sześć poważnych zdarzeń niepożądanych. Żadne z nich nie było śmiertelne i wszystkie zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z leczeniem patiromerem.

Podczas randomizowanej fazy odstawienia i przez okres obserwacji odsetek pacjentów z jednym lub większą liczbą zdarzeń niepożądanych był podobny w grupie placebo i patiromeru (odpowiednio 50% i 47%). Najczęstszymi zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi

zgłaszanych po zastosowaniu patiromeru (każde u 4% pacjentów) były zaparcia o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, biegunka i nudności; te zdarzenia nie wystąpiły u żadnego z pacjentów w grupie placebo. Jeden pacjent (2%) w każdej badanej grupie przerwał przyjmowanie badanego leku z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedno poważne zdarzenie (zakrzepica naczyń kręgowych prowadząca do zgonu) wystąpiło u pacjenta w grupie placebo; badacz ocenił je jako niezwiązane z terapią patiromerem.

**Tab. 30. Zdarzenia niepożądane - badanie OPAL-HK - populacja ogólna badania.**

Punkt końcowy	Faza wstępna	Faza randomizowana						NNT <sub>H</sub> (95% CI)
	Patiromer n/N (%)	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	114/243 (47%)	26/55 (47%)	26/52 (50%)	0,90 (0,42; 1,91)	0,7779	-2,73 (-21,67; 16,21)	0,7778	36,67 (4,61; 6,17 NT)
Poważne zdarzenia niepożądane	3/243 (1%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	0,31 (0,01; 7,77)	0,4755	-1,92 (-7,02; 3,18)	0,4598	52,00 (14,24; 31,48)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	15/243 (6%)	1/55 (2%)	1/52 (2%)	0,94 (0,06; 15,50)	0,9681	-0,10 (-5,24; 5,03)	0,9681	953,33 (19,07; 19,87)
Zaparcia	26/243 (11%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	4,91 (0,23; 104,67)	0,3083	3,64 (-2,37; 9,64)	0,2351	27,50 (42,26; 10,37)
Biegunka	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	4,91 (0,23; 104,67)	0,3083	3,64 (-2,37; 9,64)	0,2351	27,50 (42,26; 10,37)
Hipomagnezemia	8/243 (3%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Nudności	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	4,91 (0,23; 104,67)	0,3083	3,64 (-2,37; 9,64)	0,2351	27,50 (42,26; 10,37)
Niedokrwistość	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Przewłękła niewydolność nerek	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	-	-	-	-	-
Ból głowy	b.d.	2/55 (4%)	4/52 (8%)	0,45 (0,08; 2,58)	0,3727	-4,06 (-12,83; 4,72)	0,3648	24,66 (7,80; 21,21)
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	b.d.	2/55 (4%)	1/52 (2%)	1,92 (0,17; 21,88)	0,5976	1,71 (-4,48; 7,91)	0,5879	58,37 (22,30; 12,64)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNT<sub>H</sub> - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie; b.d. - brak danych.

### 4.2.3 PEARL-HF

Trzydziestu (54%) pacjentów w grupie leczonej RLY5016 i 15 (31%) w grupie placebo doświadczyło co najmniej jednego AE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia przewodzenia pokarmowego (np. wzdęcia, biegunka, zaparcia i wymioty), które zgłaszano z większą częstością w grupie RLY5016 w porównaniu z grupą placebo (odpowiednio 21 vs. 6%). Większość AE została oceniona przez badacza jako nasilenie łagodne lub umiarkowane. Podobny odsetek pacjentów w każdej grupie leczenia miał AE, które doprowadziło do przerwania leczenia badanym lekiem (7% RLY5016, 6% placebo).

Czterech pacjentów (dwóch w każdej grupie leczenia) miało SAE. W grupie RLY5016 jeden pacjent miał trzy SAE, które obejmowały pogorszenie choroby wieńcowej (CAD), migotanie przedsionków i MI bez uniesienia odcinka ST; drugi pacjent miał pogorszenie CAD. W grupie placebo jeden pacjent miał SAE dnę kolanową, a drugi pacjent miał nagłe zatrzymanie akcji serca, które spowodowało śmierć. Żaden z SAE nie został uznany przez badacza za związany z badanym lekiem.

**Tab. 31. Zdarzenia niepożądane - badanie PEARL-HF.**

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	30/56 (54%)	15/49 (31%)	2,62 (1,17; 5,84)	0,0190	22,96 (4,60; 41,32)	0,0143	4,36 (2,42; 21,75)
Poważne zdarzenia niepożądane	2/56 (4%)	2/49 (4%)	0,87 (0,12; 6,42)	0,8917	-0,51 (-7,88; 6,86)	0,8921	196,00 (12,69; 14,58)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4/56 (7%)	3/49 (6%)	1,18 (0,25; 5,55)	0,8345	1,02 (-8,50; 10,54)	0,8335	98,00 (11,77; 9,49)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	0/56 (0%)	0/49 (0%)	-	-	0,00 (-3,67; 3,67)	1,0000	N.A. (27,25; 27,25)
Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane	12/56 (21%)	3/49 (6%)	4,18 (1,10; 15,83)	0,0351	15,31 (2,63; 27,98)	0,0179	6,53 (3,57; 37,95)
Wzdęcia	4/56 (7%)	0/49 (0%)	8,49 (0,45; 161,72)	0,1550	7,14 (-0,38; 14,67)	0,0628	14,00 (262,23; 6,82)
Biegunka	3/56 (5%)	1/49 (2%)	2,72 (0,27; 27,01)	0,3937	3,32 (-3,79; 10,42)	0,3601	30,15 (26,41; 9,60)
Zaparcia	3/56 (5%)	0/49 (0%)	6,48 (0,33; 128,58)	0,2205	5,36 (-1,46; 12,17)	0,1234	18,67 (68,58; 8,22)
Wymioty	2/56 (4%)	0/49 (0%)	4,54 (0,21; 96,92)	0,3325	3,57 (-2,42; 9,56)	0,2425	28,00 (41,36; 10,46)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie.

#### 4.2.4 DIAMOND

Trzystu dwudziestu (73%) pacjentów w grupie leczonej Patiromerem i 325 (74%) w grupie placebo doświadczyło co najmniej jednego AE. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego były biegunki (4% w grupie patiromeru i 3% w grupie placebo). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była hipokaliemia (15% w grupie patiromeru i 11% w grupie placebo), przy czym najwięcej pacjentów doświadczało jej w stopniu łagodnym i 0% pacjentów w stopniu ciężkim.

**Tab. 32. Zdarzenia niepożądane - badanie DIAMOND.**

Punkt końcowy	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	320/439 (73%)	325/439 (74%)	0,94 (0,70; 1,27)	0,7024	-1,14 (-6,98; 4,70)	0,7023	87,80(14,33; 21,27)



Punkt końcowy	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane	54/439 (12%)	58/439 (13%)	0,92 (0,62; 1,37)	0,6858	-0,91 (-5,32; 3,50)	0,6857	109,75 (18,78; 28,56)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	12/439 (3%)	11/439 (3%)	1,09 (0,48; 2,51)	0,8327	0,23 (-1,89; 2,34)	0,8326	439,00 (53,05; 42,72)
Hipokaliemia	66/439 (15%)	47/439 (11%)	1,48 (0,99; 2,20)	0,0565	4,33 (-0,09; 8,75)	0,0550	23,11 (1077,25; 11,43)
Hipokaliemia łagodna	57/439 (13%)	42/439 (10%)	1,41 (0,92; 2,15)	0,1107	3,42 (-0,76; 7,60)	0,1090	29,27 (131,34; 13,17)
Hipokaliemia umiarkowana	8/439 (2%)	4/439 (1%)	2,02 (0,60; 6,75)	0,2543	0,91 (-0,62; 2,45)	0,2446	109,75 (160,34; 40,88)
Hipokaliemia ciężka	1/439 (0%)	1/439 (0%)	1,00 (0,06; 16,04)	1,0000	0,00 (-0,63; 0,63)	1,0000	N.A. (158,56; 158,56)
Hipomagnezemia	19/439 (4%)	22/439 (5%)	0,86 (0,46; 1,61)	0,6316	-0,68 (-3,47; 2,11)	0,6313	146,33 (28,78; 47,45)
Biegunka	19/439 (4%)	15/439 (3%)	1,28 (0,64; 2,55)	0,4851	0,91 (-1,64; 3,46)	0,4840	109,75 (60,95; 28,88)
Zaparcia	11/439 (3%)	5/439 (1%)	2,23 (0,77; 6,47)	0,1400	1,37 (-0,40; 3,13)	0,1296	73,17 (249,70; 31,91)
Nudności	4/439 (1%)	4/439 (1%)	1,00 (0,25; 4,02)	1,0000	0,00 (-1,26; 1,26)	1,0000	N.A. (79,55; 79,55)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie.

## 5 Populacja pacjentów poddawanych hemodializie

W niniejszym rozdziale przedstawiono zidentyfikowane dane dla populacji pacjentów hemodializowanych.

Hemodializa jest zabiegiem często stosowanym wśród pacjentów w zaawansowanych stadiach przewlekłej choroby nerek, stanowiącej przedmiot niniejszej analizy, z tego względu zdecydowano się przedstawić dane dla populacji pacjentów hemodializowanych. Ze względu na ograniczoność danych z tego zakresu oraz brak badań RCT, zidentyfikowane dane przedstawiono w osobnym rozdziale w sposób deskryptywny, opisując poszczególne badania w takim zakresie, na jaki umożliwiały to dostępność informacji.

Dane zidentyfikowano w toku przeszukiwania baz danych, a także częściowo zostały dostarczone przez firmę Vifor. Ze względu na charakter zidentyfikowanych badań, podzielono je na badania kliniczne (należy mieć przy tym na uwadze, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną) oraz badania z zakresu efektywności praktycznej.

### 5.1 Badania kliniczne

#### 5.1.1 Amdur 2020

W prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym, jednośrodkowym, skrzyżowanym badaniu trójfazowym, Amdur RL i wsp. (2020) zbadali wpływ leczenia patiromerem na seryjne pomiary  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{PO}_4^{3-}$  w surowicy krwi i kale u 27 pacjentów poddawanych hemodializie z powodu bezmoczności. 20-tygodniowe badanie składało się z 3 kolejnych faz z licznymi pomiarami w każdej fazie:

- dwa kolejne tygodnie bez leczenia, w których pacjenci byli poddawani hemodializie (głównie 2 mEq/l dializatu);
- 12 tygodni leczenia patiromerem (16,8 g raz dziennie);
- 6 tygodni bez leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym z zakresu skuteczności była zmiana poziomu  $\text{K}^+$  w surowicy podczas 12-tygodniowej fazy leczenia badania, w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowym punktem końcowym była zmiana  $\text{K}^+$  w kale w odpowiedzi na leczenie. Bezpieczeństwo i tolerancję oceniono jako dodatkowe punkty końcowe. Tolerancję oceniano jako odsetek pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania patiromeru lub zmniejszyli dawkę. Bezpieczeństwo oszacowano jako odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z pomiarami laboratoryjnymi lub objawowe, ocenione za pomocą kwestionariusza. [Amdur 2020]

Wszyscy uczestnicy badania otrzymali standard opieki zgodnie z wytycznymi Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. U 11 pacjentów (41%) rozpoznano cukrzycę. Średni wiek wynosił  $57 \pm 11$  lat, a średni wskaźnik masy ciała (BMI)  $33,0 \pm 7,0$   $\text{kg/m}^2$ . Choroby współistniejące obejmowały cukrzycę u 11, niewydolność serca u 2 i HIV u 5 uczestników. Odpowiednie

stosowanie leków obejmowało beta-blokery u 15 i ACEi/ARB u 6 pacjentów, a leczenie tymi lekami pozostawało niezmienione podczas trzech faz badania. Spożycie K<sup>+</sup> w diecie wyniosło 1665 (95% CI: 1339; 1991) mg/d na początku i pozostało niezmienione w fazie leczenia (1503 mg/d [95% CI: 1239; 1767]) oraz w fazie po leczeniu (1575 mg/d) [95% CI 1246-1905]) badania (p=0,56). Spożycie Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> i PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> utrzymywało się na stałym poziomie przez cały okres badania, z wyjątkiem spożycia Na<sup>+</sup>, które znacznie spadło w fazie leczenia. [Amdur 2020]

Poziom K<sup>+</sup> w surowicy znacząco spadł ze średniej 5,7 mEq/l (95% CI 5,4-5,9) przed leczeniem do 5,1 mEq/l (95% CI: 4,9; 5,2) w trakcie leczenia (p<0,001) i powrócił do 5,4 mEq/l (95% CI: 5,2; 5,6) po leczeniu. Przez cały okres badania poziom K<sup>+</sup> w surowicy utrzymywał się powyżej 3,5 mEq/l u wszystkich uczestników badania. Odsetek pacjentów ze średnim poziomem K<sup>+</sup> w surowicy w zakresie od 3,5 do 5,0 mEq/l wzrósł istotnie z 15% przed leczeniem do 42% w fazie leczenia, a następnie spadł do 15% po leczeniu (p=0,03). Żaden z pacjentów nie miał średniego poziomu K<sup>+</sup> w surowicy <3,5 mEq/l. Podczas fazy leczenia, poziom Ca<sup>2+</sup> w surowicy znacząco wzrósł (z 8,9 do 9,1 mg/dl), a poziom Mg<sup>2+</sup> w surowicy znacząco spadł (z 2,6 do 2,4 mg/dl) w porównaniu do poziomów sprzed leczenia. Żaden z pacjentów nie miał stężenia Mg<sup>2+</sup> w surowicy <1,6 mg/dl w żadnym punkcie czasowym. Średnie stężenie PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> w surowicy w fazie przed leczeniem i w fazie leczenia nie różniło się (6,0 mg/dl [95% CI: 5,3; 6,7] vs 6,0 mg/dl [95% CI: 5,4; 6,7]), ale znacznie wzrastało po leczeniu (6,3 mg/dl [95% CI: 5,7; 7,0]; p=0,002). Nie było znaczących zmian poziomu Na<sup>+</sup>, chlorków lub wodorowęglanów w surowicy. Wartość K<sup>+</sup> w stolcu znacznie wzrosła podczas fazy leczenia w odniesieniu do poziomu sprzed leczenia (od 4132 do 5923 µg/g) i znacząco spadła po leczeniu - do 4246 µg/g. Dla każdego wzrostu K<sup>+</sup> w stolcu o 1 µg/g, K<sup>+</sup> w surowicy znacząco spadło o 0,05 mEq/l. Poziom Ca<sup>2+</sup> w kale był znacznie wyższy podczas fazy leczenia (13017 µg/g) w porównaniu z fazami przed leczeniem (7874 µg/g) i po leczeniu (7635 µg/g). Zawartość Na<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> i PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> w kale nie zmieniała się istotnie w czasie. Poziomy czynnika wzrostu fibroblastów-23 (FGF23), parathormonu (PTH) i fosfatazy alkalicznej (AlkP) w osoczu nie zmieniły się znacząco podczas faz badania. [Amdur 2020]

Ogólnie objawy żołądkowo-jelitowe nie były znaczące, z wyjątkiem znacznego nasilenia nudności podczas fazy leczenia (które pozostały stabilne podczas fazy leczenia, ale następnie znacznie zmniejszyły się w fazie po leczeniu). W badaniu żaden pacjent nie doświadczył klinicznie istotnej hipokaliemii, hiperkalcemii ani hipomagnezemii podczas leczenia patiromerem, ale konsekwencje długotrwałego leczenia patiromerem pacjentów z HD pozostają do ustalenia. Oczekiwana średnia liczba pakietów na pacjenta wynosiła 122, ale rzeczywista średnia liczba pakietów na pacjenta wynosiła 89. Dlatego średnia ekspozycja wyniosła 72,7%. Żaden pacjent nie wymagał dostosowania dawki patiromeru w okresie badania. Badacze oszacowali, że 16,8 g patiromeru może zwiększać poziom K<sup>+</sup> w kale o 1880 µg/g i zmniejszać poziom K<sup>+</sup> w surowicy o 0,5 mEq/l. [Amdur 2020]

## 5.1.2 Bushinsky 2016

W otwartym badaniu fazy 2 z zastosowaniem dawek wielokrotnych Bushinsky i wsp. (2016) ocenili skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję patiromeru u pacjentów z ESRD otrzymujących stabilną hemodializę (N=6). Wszyscy pacjenci mieli hiperkaliemię, nadczynność przytarczyc, anemię i hiperfosfatemię jako współistniejące schorzenia. Pacjenci byli przyjmowani do jednostki badań klinicznych i pozostawali tam przez 2 tygodnie okresu badania (1 tydzień przed leczeniem i 1 tydzień leczenia patiromerem). Pacjenci

z poziomem K<sup>+</sup> w surowicy  $\geq 5,5$  mEq/l i Kt/V (klirens mocznika podczas dializy)  $\geq 1,2$  byli włączani do badania i otrzymywali HD trzy razy w tygodniu (poniedziałek, środa, piątek) mniej więcej o tej samej porze dnia przez całe badanie. Wszyscy pacjenci otrzymywali stałą receptę na dializy i pozostawali na tej samej receptce przez całe badanie. Spoiwa fosforanowe (PB), suplementy Ca<sup>2+</sup>, leki na bazie polimerów i żywice wiążące K<sup>+</sup> nie były dozwolone w okresie badania. Pacjenci stosowali dietę w celu kontroli poziomu K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> i Na<sup>+</sup> z identycznymi posiłkami w odpowiednich dniach tygodnia wstępnej fazy przed leczeniem i fazy leczenia. Pacjenci otrzymywali patiromer w dawce 4,2 g podawany trzy razy dziennie z posiłkami począwszy od poniedziałku rano w 2. tygodniu (faza leczenia) przez 7 dni. W porównaniu z tygodniem przed włączeniem terapii patiromerem, gdzie wyjściowa wartość K<sup>+</sup> w surowicy (poniedziałek przed HD) wynosiła od 5,7 mEq/l do 7,9 mEq/l, nastąpił spadek poziomu K<sup>+</sup> w surowicy o  $0,3 \pm 0,3$  mEq/l (P = nieistotne statystycznie) w ciągu tygodnia, gdy stosowany był patiromer, porównując odpowiednie dni tygodnia. Poziom K<sup>+</sup> w surowicy zmniejszył się po 1. dniu leczenia, ale maksymalną różnicę osiągnięto w dniu 7., kiedy poziom K<sup>+</sup> w surowicy po leczeniu patiromerem był o  $0,6 \pm 0,2$  mEq/l niższy niż w odpowiednim dniu przed leczeniem (P=0,009). W okresie przed leczeniem (od wtorku do poniedziałku) odsetek poziomów K<sup>+</sup> w surowicy  $\geq 5,5$ ,  $\geq 6,0$  i  $\geq 6,5$  mEq/l wynosił odpowiednio 69,0%, 47,6% i 11,9%. Podczas leczenia patiromerem (od wtorku do poniedziałku) proporcje te zmniejszyły się odpowiednio do 38,1% (p=0,008), 11,9% (p<0,001) i 2,4% (p=0,2). [Bushinsky 2016]

Średnie stężenie Ca<sup>2+</sup> w surowicy pozostawało w normalnym zakresie w całym okresie trwania badania. Stężenie PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> w surowicy wzrosło podczas tygodnia przed leczeniem patiromerem po odstawieniu środków wiążących fosforany przy długim okresie międzydializycznym z  $5,8 \pm 0,4$  do  $7,0 \pm 0,5$  mg/dl (p=0,06). Podczas tygodnia leczenia patiromerem, długookresowe stężenie PO<sub>4</sub><sup>3-</sup> w surowicy między dializami zmniejszyło się do  $6,2 \pm 0,5$  mg/dl (p=0,04) w porównaniu z wartością przed leczeniem. Wydalanie K<sup>+</sup> z kątem wzrosło o  $359 \pm 113$  mg/dobę (co odpowiada  $64,4 \pm 20,3$  mEq/tydzień) w ciągu tygodnia poprzedzającego leczenie, co stanowi wzrost o 58% (p=0,02; zakres od 110 do 739 mg/dobę). nie zgłoszono żadnych przypadków przerwania leczenia związanych z działaniami niepożądanymi ani żadnych poważnych działań niepożądanych. Jeden pacjent miał poziom Ca<sup>2+</sup> w surowicy 11,0 mg/dl przed leczeniem patiromerem. W czasie leczenia patiromerem najwyższe stężenie Ca<sup>2+</sup> w surowicy u tego pacjenta wynosiło 10,8 mg/dl. Żaden pacjent nie miał wzrostu poziomu Ca<sup>2+</sup> w surowicy powyżej wartości wyjściowych podczas okresu leczenia patiromerem. Żaden pacjent nie miał wartości K<sup>+</sup> <4,0 mEq/l w czasie stosowania patiromeru (najniższa zarejestrowana wartość K<sup>+</sup> wyniosła 4,2 mEq/l). Poziom Mg<sup>2+</sup> w surowicy pozostawał w normie i u żadnego pacjenta nie rozwinęła się hipomagnezemia, a najniższe stężenie Mg<sup>2+</sup> w surowicy wynosiło 1,3 mg/dl. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian w elektrokardiogramie (EKG) ani żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z nieprawidłowościami w EKG w żadnym momencie badania. Wszyscy pacjenci mieli nieprawidłowe wyniki EKG w wielu punktach czasowych w badaniu, które uznano za nieistotne klinicznie i których można się spodziewać u osób z HD. [Bushinsky 2016]

### 5.1.3 PEARL-HD

PEARL-HD (Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients Leated with Heemodialysis), trwające prospektywne, randomizowane, otwarte

badanie fazy 4 ma na celu określenie skuteczności dawkowania patiromeru raz na dobę (8,4 g/dobę) podawanego z pokarmem przez 4 tygodnie w celu zmniejszenia częstości epizodów hiperkaliemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie konwencjonalnej (HD; N=40). Całkowity czas trwania badania, od rejestracji do końca okresu wyłukiwania, wyniesie 7 tygodni. Obecnie badanie nadal jest w toku, a wyniki nie są jeszcze dostępne. [PEARL-HD]

#### **5.1.4 Esteve Simo 2021**

Zidentyfikowano abstrakt konferencyjny Simo 2021. Celem opisanego w ramach abstraktu badania było przedstawienie częstości występowania przewlekłej hiperkaliemii oraz analiza wpływu różnych strategii leczenia na gospodarkę potasową, adherencję i objawy żołądkowo-jelitowe w populacji pacjentów hemodializowanych.

Opisane badanie stanowiło 12-tygodniowe, prospektywne, jednośrodkowe badanie u pacjentów z HD z przewlekłą hiperkaliemią ( $>5,5$  mmol/l). Badanie było podzielone na 3 fazy: faza 1 – porady dietetyczne (DA); faza 2 – żywice polistyrenosulfonianu wapnia (CPSR); oraz faza 3 – patiromer. W każdej fazie analizowano dane socjodemograficzne, powiązane dane biochemiczne, adherencję i zgodność z zaleceniami leczenia (Simple Medication Adherence Questionnaire [SMAQ]), objawy żołądkowo-jelitowe (skala oceny objawów żołądkowo-jelitowych [GSRS]), charakterystykę HD i standardowe leczenie.

Do badania włączono 13 pacjentów (61,5% kobiet), z czego 29,2% miało hiperkaliemię (46% łagodną); średni wiek wynosił  $63,8 \pm 14,1$  lat, a czas trwania hemodializy  $46,4 \pm 41,6$  miesięcy. Wartości K w surowicy zmniejszyły się istotnie ( $p < 0,05$ ) tylko w fazie 3 ( $-0,75$  mmol/l) i większy odsetek pacjentów osiągnął optymalny zakres K. W porównaniu z CPSRs, patiromer dał znacznie lepsze ogólne wyniki GSRS: ból brzucha (3,7 w porównaniu z 2,5), zaparcia (7,1 w porównaniu z 5,3), niestrawność (6,2 w porównaniu z 5,6); a także gwarantował lepszą adherencję. W trakcie badania nie stwierdzono żadnych istotnych zmian w żadnych innych danych biochemicznych, cechach HD ani standardowo stosowanych lekach.

W porównaniu do porad dietetycznych i tradycyjnych środków wiążących potas; patiromer był skuteczny w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii, prowadząc do złagodzenia objawów żołądkowo-jelitowych i przestrzegania zaleceń terapeutycznych bez związanych z tym ciężkich działań niepożądanych.

#### **5.1.5 Kovesdy 2021**

To retrospektywne badanie kohortowe miało na celu opisanie zmian poziomu K<sup>+</sup> w surowicy u weteranów z HK i schyłkową niewydolnością nerek (ESKD) poddawanych dializie, którzy rozpoczęli leczenie patiromerem.

Stężenia K<sup>+</sup> w surowicy oceniano przed i po inicjacji patiromeru wśród pacjentów zarejestrowanych w bazie National VA Corporate Data Warehouse (dane z zakresu czasowego: 1.01.2016-31.08.2018). Zmiany średniego stężenia K<sup>+</sup> w surowicy porównywano po 1, 3 i 6 miesiącach po pierwszym podaniu patiromeru (data indeksowania) przy użyciu sparowanego testu t (przed K<sup>+</sup> w porównaniu z po K<sup>+</sup>). Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy poziom K<sup>+</sup>  $\geq 5,1$  mEq/l i ESKD. Analizie poddano pacjentów z ciągłą ekspozycją na patiromer. Obserwacja rozpoczęła się w dniu indeksowania i zakończyła się w momencie pierwszego cenzurowania

(przerwanie lub zamiana leku wiążącego K<sup>+</sup>, zgon, koniec okresu obserwacji lub 6 miesięcy po dacie indeksowania).

98 pacjentów z ESKD wymagającym dializy i HK rozpoczęło leczenie patiromerem. Wyjściowa charakterystyka pacjentów to mediana wieku 66 lat, rasa afroamerykańska 39%, cukrzyca 71%, niewydolność serca 40% i średnia wartość K<sup>+</sup> 6,1 mEq/l (odchylenie standardowe = 0,7). Początkowa dawka patiromeru wynosiła 8,4 g u 96% pacjentów, z nielicznymi zaobserwowanymi wzrostami dawki jednostkowej w okresie obserwacji. Po rozpoczęciu leczenia patiromerem statystycznie istotne zmniejszenie stężenia K<sup>+</sup> w surowicy obserwowano po 1 miesiącu (-1,24 mEq/l), 3 miesiącach (-1,15 mEq/l) i 6 miesiącach (-1,36 mEq/l).

Podsumowując, wśród dializowanych weteranów amerykańskich z HK patiromer wiązał się z klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia K<sup>+</sup> w surowicy we wszystkich punktach czasowych badania. Ustalenia te uzasadniają sens przeprowadzenia dodatkowych badań w większej kohorcie hemodializowanych pacjentów z HK.

### 5.1.6 Jaques 2022

Celem badania Jaques 2022 było porównanie skuteczności patiromeru (PAT) i polistyrenosulfonianu sodu (SPS) pod względem obniżania poziomu K<sup>+</sup> w środowisku pacjentów z hiperkaliemią poddawanych hemodializie.

Przebadano pacjentów w trzech ośrodkach przeprowadzających hemodializy, z wartością K<sup>+</sup> przed HD pomiędzy 5,0 a 6,4 mmol/l, po początkowym dwutygodniowym okresie wyłukiwania dla tych, którzy wcześniej przyjmowali leki wiążące K<sup>+</sup>. Włączono pacjentów do niezaślepionego, dwuramiennego, naprzemiennego badania porównującego 15 g SPS przed każdym posiłkiem w dniach bez dializy z PAT 16,8 g raz na dobę w dni bez dializy z losową kolejnością przypisywania i dwutygodniowym pośrednim okresem wyłukiwania. Pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia tygodniowa wartość K<sup>+</sup>.

Do badania włączono 51 pacjentów, z których ostatecznie do analizy włączono 48. Średni wiek pacjentów wynosił 66,4 +/- 19,4 lat, 72,9% stanowili mężczyźni, a 43,4% - diabetycy. Średnie tygodniowe wartości K<sup>+</sup> wynosiły odpowiednio 5,00 +/- 0,54 mmol/l, 4,55 +/- 0,75 mmol/l i 5,17 +/- 0,64 mmol/l odpowiednio w warunkach przyjmowania PAT (p = 0,003), SPS (p<0,001) i wyłukiwania. W bezpośrednim porównaniu, wartości K<sup>+</sup> i częstość występowania hiperkaliemii były niższe wśród pacjentów przyjmujących SPS w porównaniu z pacjentami stosującymi PAT (p<0,001). Podczas gdy częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych była porównywalna między terapiami, pacjenci stosujący SPS wykazywali niższy subiektywny wynik tolerancji (6,0 +/- 2,4 i 6,9 +/- 1,9) oraz zastosowania do zaleceń (10,8 +/- 20,4% i 2,4 +/- 7,3% pominiętych dawek) w porównaniu z PAT (p<0,001 dla obu).

Podsumowując, zarówno PAT, jak i SPS są skuteczne w obniżaniu poziomu K<sup>+</sup> u pacjentów przewlekłe poddawanych HD. Jednak w testowanych dawkach SPS był znacznie skuteczniejszy w tym zakresie w porównaniu z PAT, pomimo niższej tolerancji i zastosowania do zaleceń. Należy przeprowadzić większe randomizowane badania z grupą kontrolną w celu potwierdzenia naszych wyników i ustalenia, czy wpłyną one na wyniki kliniczne.

## 5.2 Badania z zakresu efektywności praktycznej

### 5.2.1 Kovesdy 2019

W retrospektywnym badaniu kohortowym Kovesdy i wsp. (2019) ocenili związek charakterystyki pacjentów z rozpoczęciem leczenia patiromerem, wykorzystaniem patiromeru oraz stężeniem K<sup>+</sup> w surowicy przed i po rozpoczęciu leczenia patiromerem u 10 126 pacjentów poddawanych przewlekłej HD, korzystając z rzeczywistych danych firmy DaVita Kidney Care, powyżej 1 roku. Do badania włączono pacjentów hemodializowanych przyjmujących patiromer (n=527), polistyrenosulfonian sodu (SPS, n=852) lub z laboratoryjnymi dowodami hiperkaliemii (kohorta nieprzyjmująca substancji wiążącej K<sup>+</sup> [NoKb], n=8747). Mediana czasu obserwacji wyniosła 141 dni. Dawka początkowa patiromeru wynosiła 8,4 g/dobę u 61% pacjentów; większość pacjentów rozpoczynających leczenie patiromerem (89%) nie zmieniła początkowego schematu dawkowania przez cały okres trwania badania. Pierwsze zapotrzebowanie na patiromer pozostało zgłoszone po 180 dniach u 60% pacjentów. Zaobserwowano istotne (P<0,001) zmniejszenie stężenia K<sup>+</sup> w trzech 30-dniowych odstępach (1-30 dni, 31-60 dni i 61-90 dni) po rozpoczęciu leczenia patiromerem w porównaniu do stężeń przed wdrożeniem leczenia patiromerem. Średnie zmniejszenie stężenia K<sup>+</sup> w stosunku do ostatniej wartości przed przyjęciem patiromeru dla wszystkich pacjentów rozpoczynających stosowanie patiromeru i pacjentów rozpoczynających leczenie patiromerem z wyjściowym poziomem K<sup>+</sup> ≥5,0 mEq/l wyniosło odpowiednio około 0,5 mEq/l i 0,6 mEq/l. Największą redukcję (redukcja >1 mEq/l) zaobserwowano u pacjentów rozpoczynających leczenie patiromerem ze stężeniem K<sup>+</sup> ≥6,5 mEq/l na początku badania. Analizy wrażliwości u pacjentów z wyjściowym K<sup>+</sup> ≥5,5 mEq/l (75% całej kohorty pacjentów stosujących patiromer) wykazały, że średnie zmniejszenie poziomu K<sup>+</sup> wynosiło około 0,7 mEq/l, porównując wyjściowy poziom K<sup>+</sup> z każdym miesięcznym okresem obserwacji. Ograniczone analizy wykazały, że po rozpoczęciu leczenia patiromerem odsetek pacjentów ze stężeniem K<sup>+</sup> ≥6,0 mEq/l zmniejszył się do 23% w porównaniu z 64% na początku badania. Wieloczynnikowa analiza wykazała, że pacjenci rozpoczynający leczenie patiromerem częściej mieli wiele niedawnych epizodów hiperkaliemii i niedawne stosowanie SPS niż pacjenci objęci leczeniem SPS (skorygowany iloraz szans [OR]: 2,57; 95% CI: [1,80; 3,66] i 1,99; 95% CI: [1,27; 3,14]) lub kohorta NoKb (OR: 3,77; 95% CI: [2,33; 6,10] i 3,64; 95% CI: [2,75; 4,83]) w ciągu 3 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji (data pierwszego zastosowania patiromeru lub SPS); pacjenci rozpoczynający leczenie patiromerem byli również bardziej narażeni na hospitalizację związaną z poziomem elektrolitów niż kohorta bez leków obniżających poziom potasu w ciągu 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia obserwacji (OR: 3,32; 95% CI: [2,35; 4,69]). [Kovesdy 2019]

### 5.2.2 Wills 2019

Wills i wsp. (2019) przeprowadzili badanie retrospektywne, aby przeanalizować zastosowanie patiromeru w leczeniu hiperkaliemii oraz w leczeniu pomostowym u pacjentów dializowanych, gdy dostęp został przywrócony. Do badania włączono 105 pacjentów, z czego 49% było hemodializowanych. Wyniki badania wykazały, że 17/18 pacjentów dializowanych leczonych patiromerem z powodu hiperkaliemii osiągnęło pożądany rezultat w postaci uniknięcia dializy w trybie nagłym poza godzinami zaplanowanych dializ. W sumie u 8/13 pacjentów, zastosowano patiromer do pomostowania w celu wprowadzenia wymiany

tunelowej linii HD w następnym dniu. 13/15 pacjentów, którzy zastosowali patiromer do pomostowania w celu wprowadzenia/wymiany tunelowej linii HD (THL) następnego dnia, oraz 12/16 pacjentów, którzy zastosowali patiromer do pomostowania THL podczas okresu bez tunelu w przypadku sepsy przewodowej osiągnęło pożądany rezultat, polegający na uniknięciu nagłego wprowadzenia THL i  $K^+ < 6,0$ . Żaden z pacjentów leczonych patiromerem nie zgłaszał działań niepożądanych, z wyjątkiem jednego pacjenta, który przerwał leczenie z powodu nudności. [Wills 2019]

### 5.2.3 Chatoth 2018

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone przez Chatotha i wsp. (2018) oceniło charakterystykę pacjentów, leczenie hiperkaliemii i wyniki u pacjentów z ESRD i umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemią poddawanych HD w ośrodkach Fresenius Kidney Care (FKC) w Stanach Zjednoczonych. Pacjenci zostali podzieleni na 3 kohorty: pacjenci z wyjściowym  $K^+$  w surowicy  $\geq 5,1$  mEq/l nieprzyjmujący substancji wiążących potas (K), pacjenci z jakąkolwiek wyjściową wartością  $K^+$  i rozpoczynający leczenie patiromerem oraz pacjenci z jakąkolwiek wyjściową wartością  $K^+$  i rozpoczynający leczenie SPS. Przez 6 miesięcy po leczeniu analizowano podgrupy pacjentów z cięższą hiperkaliemią, w szczególności z wyjściowym poziomem  $K^+ > 5,5$  (106 stosujących patiromer, 649 stosujących SPS i 26 400 niestosujących żadnego leczenia wiążącego potas) oraz z wyjściowym poziomem  $K^+ > 6,0$ . Patiromer (8,4 g/d) i SPS podawano codziennie lub 4 razy w tygodniu; 64,2% pacjentów rozpoczęło od dobowych dawek patiromeru, a 19,8% otrzymywało 8,4 g patiromeru 4 razy w tygodniu. Kohorta patiromeru miała najniższy odsetek pacjentów z  $\geq 1$  zdarzeniami hipokaliemii ( $K^+ > 5,5$ : 1,9%,  $K^+ > 6,0$ : 1,7%) w porównaniu z SPS ( $K^+ > 5,5$ : 4,0%;  $K^+ > 6,0$ : 4,2%) i kohortą niestosującą leków wiążących K ( $K^+ > 5,5$ : 3,1%;  $K^+ > 6,0$ : 3,9%) podczas 6-miesięcznej obserwacji. Podobnie odsetek pacjentów z  $\geq 1$  hospitalizacją był również najniższy dla patiromeru ( $K^+ > 5,5$ : 34,0%,  $K^+ > 6,0$ : 37,3%) w porównaniu z SPS ( $K^+ > 5,5$ : 41,8%;  $K^+ > 6,0$ : 39,8%) i grupą niestosującą leków wiążących potas ( $K^+ > 5,5$ : 44,1%;  $K^+ > 6,0$ : 46,5%). U pacjentów z  $K^+ > 6,0$  mEq/l odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wyniósł 2,5% w przypadku pacjentów nieleczonych, 1,8% w przypadku pacjentów otrzymujących SPS, a w przypadku pacjentów otrzymujących patiromer nie odnotowano żadnego zgonu (0,0%). Natomiast u pacjentów z  $K^+ > 5,5$  mEq/l odsetek zgonów wyniósł 2,8% dla patiromeru, 2,5% dla SPS i 2,3% dla pacjentów niestosujących żadnego leku wiążącego potas. [Chatoth 2018]

### 5.2.4 Chatoth 2017

W innym retrospektywnym, opisowym badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Chatotha i wsp. (2017) przedstawiono rzeczywiste charakterystyki pacjentów, postępowanie i wyniki leczenia patiromerem w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów poddawanych HD z powodu ESRD (N = 268) w dużej sieci centrów opieki ESRD (Fresenius Kidney Care). Włączeni pacjenci rozpoczęli leczenie patiromerem (pierwsza zarejestrowana recepta) między październikiem 2015 r. a lipcem 2016 r. i przed rozpoczęciem leczenia patiromerem otrzymywali w ośrodku HD  $\geq 3$  razy w tygodniu w Fresenius Kidney Care (FKC). U tych pacjentów odnotowano również  $\geq 1$  wartość laboratoryjną  $K^+$  w surowicy w ciągu 91 dni przed rozpoczęciem leczenia patiromerem i nie odnotowano, że nigdy nie zrealizowano recepty na patiromer. Osiemdziesięciu dziewięciu (33,2%) pacjentów przeszło z SPS na patiromer; 179 (66,8%) nigdy nie stosowało SPS. Występowanie i częstotliwość kąpieli  $K^+$  (1K) oceniano w



okresie 3 miesięcy po rozpoczęciu stosowania patiromeru. Wzorce leczenia patiromerem i wyniki K<sup>+</sup> w surowicy były oceniane po rozpoczęciu leczenia patiromerem oraz w 3. i 6. miesiącu.

Schematy leczenia patiromerem w okresie 3 miesięcy: Zalecana początkowa średnia dzienna dawka patiromeru wynosiła 7,8 g/dobę, przy czym 71,6% pacjentów otrzymywało 8,4 g na dobę). Zwiększenie dawki patiromeru obserwowano u 7,1% pacjentów, a zmniejszenie u 3,0% pacjentów. Średnia dzienna dawka patiromeru w okresie 3 miesięcy analizy po rozpoczęciu obserwacji (okres nieprzerwanej terapii patiromerem od daty rozpoczęcia stosowania patiromeru do najwcześniejszego z następujących: data zakończenia ostatniej recepty patiromeru, data zgonu, data wypisu FKC lub 90 dni po dacie rozpoczęcia pierwszej recepty na patiromer) wynosiła 7,9 g/dobę. Dwustu jeden (75,0%) pacjentów przez co najmniej 91 dni trwało nieprzerwanie.

Kąpiele potasowe (1K) przed i po indeksie (3 miesiące):7 Liczba pacjentów leczonych co najmniej jedną kąpielą 1K zmniejszyła się z okresu przed indeksem do okresu po indeksie. Wśród pacjentów, którzy otrzymali kąpiel 1K, średnia liczba zabiegów z użyciem kąpeli 1K zmniejszyła się o 1,7 kąpeli (z 16,4 do 14,7).

Schematy leczenia patiromerem przez 6 miesięcy:8 Większość (69,4%) pacjentów rozpoczęła leczenie patiromerem w dawce 8,4 g/dobę. Kolejne 23,5% pacjentów rozpoczęło terapię patiromerem w dawce <8,4 g/dobę, co skutkowało zalecaną początkową średnią dzienną dawką wynoszącą 7,7 g/dobę. Niewielu pacjentów zwiększono (10,4%) lub zmniejszono (4,1%). Średnia dzienna dawka w okresie post-indeksowym dla analizy 6 miesięcy (okres ciągłej terapii patiromerem obejmujący i następujący po dacie indestkowej, gdzie terapia ciągła kończy się najwcześniej z następujących: data zakończenia ostatniej recepty patiromeru, data zgonu, FKC data wypisu lub 182 dni po dacie indeksu) wynosiła 8,0 g/dobę, a 156 pacjentów (58,2%) miało co najmniej 182 dni ciągłej terapii patiromerem.

Ogólnie, K<sup>+</sup> w surowicy zmniejszyło się o 0,3 mEq/l do tygodnia 1 i pozostało zmniejszone o 0,5 mEq/l w miesiącu 6. W podgrupach, K<sup>+</sup> w surowicy zmniejszyło się najbardziej wśród osób z wyższym wskaźnikiem wstępnym (okres do 91 dni przed datą rozpoczęcia na pierwszej opatunku patiromeru) surowica K<sup>+</sup>:

- >5,5 mEq/l podgrupa: 0,6 mEq/l do tygodnia 1
- >6,5 mEq/l podgrupa: 1,3 mEq/l do tygodnia 1

## 5.3 Wnioski

Patiromer jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych, niezależnie od przyczyny hiperkaliemii, w tym w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Część pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wymaga dializoterapii. Dane dotyczące stosowania patiromeru u pacjentów dializowanych są ograniczone. W badaniach klinicznych u tych pacjentów nie zastosowano żadnych specjalnych wytycznych dotyczących dawkowania i podawania.

W prospektywnym, nierandomizowanym, otwartym, jednośrodkowym badaniu skrzyżowanym, oceniano wpływ leczenia patiromerem na pomiary poziomu sodu (Na<sup>+</sup>), potasu (K<sup>+</sup>), wapnia (Ca<sup>2+</sup>), magnezu (Mg<sup>2+</sup>) oraz fosforanu (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) w surowicy krwi i kale u 27 pacjentów poddawanych hemodializie wskutek bezmoczności. 12 tygodni leczenia

patiromerem w dawce 16,8 g/dobę spowodowało istotne obniżenie K<sup>+</sup> w surowicy, któremu towarzyszył wzrost K<sup>+</sup> w kale wynikający z wiązania K<sup>+</sup> przez polimer w przewodzie pokarmowym. Zaobserwowano również istotne spadki poziomu Mg<sup>2+</sup> w surowicy i wzrost Ca<sup>2+</sup> w surowicy w porównaniu z innymi fazami badania. [Amdur 2020]

W otwartym badaniu fazy 2 z dawką wielokrotną patiromer badano u pacjentów poddawanych hemodializie (N=6) z K<sup>+</sup> w surowicy  $\geq 5,5$  mEq/l. Leczenie 4,2 g patiromeru trzy razy na dobę przez okres 7 dni spowodowało klinicznie istotne zmniejszenie stężenia K<sup>+</sup> w surowicy ze spadkiem obserwowanym w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia patiromerem. [Bushinsky 2016]

Trwające, prospektywne, randomizowane, otwarte badanie fazy 4 PEARL-HD (Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Nephrology Patients Hemodialysis) ma na celu określenie skuteczności dawkowania patiromeru raz na dobę (8,4 g/dobę) podawanego z jedzeniem przez 4 tygodnie w celu zmniejszenia częstości epizodów hiperkaliemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych konwencjonalnej hemodializie (N=40). [NCT03781089]

Retrospektywne badanie kohortowe z wykorzystaniem rzeczywistych danych z firmy DaVita Kidney Care wykazało istotne ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie stężenia potasu podczas 3-miesięcznego okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia patiromerem w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia patiromerem u pacjentów przewlekłe poddawanych hemodializom (n=527). Pacjenci, którym przepisano patiromer, byli wyjściowo bardziej narażeni na wielokrotne niedawne epizody hiperkaliemii lub wymagali stosowania polistyrenosulfonianu sodu. Początkowe dawki patiromeru wynosiły głównie 8,4 g/dobę, a 89% pacjentów rozpoczynających leczenie patiromerem nie miało zmian w początkowym schemacie dawkowania. [Kovesdy 2019]

Inne badanie retrospektywne (N = 105; 49% w przypadku hemodializy) przeprowadzone przez Willsa i wsp. (2019) wykazało, że 17/18 pacjentów dializowanych leczonych patiromerem z powodu hiperkaliemii osiągnęło pożądany rezultat w postaci uniknięcia dodatkowych dializ w nagłych wypadkach poza zaplanowanym schematem. Żaden z pacjentów leczonych patiromerem nie zgłosił działań niepożądanych z wyjątkiem jednego pacjenta, który przerwał leczenie z powodu nudności. [Wills 2019]

Retrospektywne badanie obserwacyjne u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD) i umiarkowaną lub ciężką hiperkaliemią poddawanych hemodializie wykazało, że leczenie patiromerem wiązało się ze zmniejszoną częstością występowania epizodów hipokaliemii i hospitalizacji w porównaniu z kohortami stosującą polistyrenosulfonian sodu i niestosującą żadnych leków wiążących potas. U pacjentów ze stężeniem K<sup>+</sup> w surowicy  $> 6,0$  mEq/l odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był wyższy w przypadku osób nie stosujących leków wiążących potas (2,5%) w porównaniu z polistyrenosulfonianem sodu (1,8%) i patiromerem (0,0%). [Chatoth 2018]

Ponadto wyniki retrospektywnej oceny rzeczywistych wyników leczenia pacjentów poddawanych hemodializie z powodu ESRD wykazały obniżone stężenie patiromeru w surowicy przez okres 6 miesięcy. [Chatoth 2019a; Chatoth 2019b]

## 6 Poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa

### 6.1.1 Publikacje z zakresu poszerzonej skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach niniejszego rozdziału uwzględniono badania, które nie w pełni odpowiadały kryteriom włączenia do rozdziału dotyczącego randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, w tym badania jednoramienne lub takie, w których we wszystkich grupach stosowano patiromer.

#### 6.1.1.1 OPAL-HK - jednoramienna faza wstępna

Charakterystykę badania OPAL-HK przedstawiono w zasadniczej części analizy, gdzie uwzględniono wyniki drugiej, randomizowanej kontrolowanej fazy badania (rozdział 3.3; aneksy 5-9).

Średnia ( $\pm$ SE) zmiana poziomu potasu w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej oceniana w 4. tygodniu (u 237 pacjentów z co najmniej jednym pomiarem stężenia potasu w surowicy podczas zaplanowanej wizyty po dniu 3) wyniosła:

- $-1,01 \pm 0,03$  mmol/l (95% CI, -1,07 do -0,95;  $p < 0,001$ );
- u pacjentów z łagodną hiperkaliemią:  $-0,65 \pm 0,05$  mmol/l (95% CI, -0,74 do -0,55);
- u osób z umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemią:  $-1,23 \pm 0,04$  mmol/l (95% CI, -1,31 do -1,16).

Szacowany odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,8 do  $< 5,1$  mmol na liter) w 4. tygodniu wyniósł:

- 76% (95% CI, 70 do 81);
- u pacjentów z łagodną hiperkaliemią: 74% [95% CI, 65 do 82];
- u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemią: 77% [95% CI, 70 do 83].

Łącznie 59 pacjentów (24%) nie miało poziomu potasu w surowicy w docelowym zakresie w 4. tygodniu. Spośród tych 59 pacjentów 24 wycofało się przedwcześnie z badania i nie ukończyło 4. tygodnia, 8 pacjentów miało poziom potasu w surowicy wynoszący mniej niż 3,8 mmol na liter w 4. tygodniu, a 27 zakończyło fazę z poziomem potasu w surowicy wynoszącym 5,1 mmol na liter lub wyższym. Spośród tych 27 pacjentów tylko 3 (1%) nigdy nie miało stężenia potasu w surowicy poniżej 5,1 mmol na liter w początkowej fazie leczenia.

Średnia dobowa dawka patiromeru w początkowej fazie leczenia wynosiła 12,8 g u pacjentów z łagodną hiperkaliemią i 21,4 g u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej hiperkaliemią, przy podobnej średniej liczbie dostosowań dawki w obydwu grupach (odpowiednio 0,8 i 0,9). Spośród 147 pacjentów, którzy wymagali dostosowania dawki, 91 (62%) wymagało tylko jednej korekty. Dostosowania dawki dokonywano najczęściej na wizycie 3. dnia (w przypadku 33% pacjentów, którzy wymagali dostosowania dawki) oraz na wizycie 1. tygodnia (w przypadku 25%).

Bezpieczeństwo terapii podczas fazy otwartej badania OPAL-HK przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

### 6.1.1.2 AMETHYST-DN

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę badania AMETHYST-DN.

**Tab. 33. Skrótowa charakterystyka badania AMETHYST-DN.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Akronim badania</b> AMETHYST-DN</p> <p><b>Źródło finansowania</b> Badanie finansowane przez firmę Relypsa</p>	<p><b>Badanie 2 fazy:</b> wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie z zakresu dostosowywania dawki</p> <p><b>Interwencja</b> Patiromer w różnych dawkach</p> <p><b>Komparator</b> Patiromer (porównanie patiromeru w różnych dawkach)</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 52 tygodnie</p> <p><b>Hipoteza</b> Określenie wyjściowej dawki</p>	<p><b>Kryteria włączenia</b> Pacjenci w wieku od 30 do 80 lat Cukrzyca typu 2 i PChN, z nadciśnieniem tętniczym lub bez Wszyscy pacjenci otrzymywali inhibitor ACE, ARB lub oba te leki przez co najmniej 28 dni przed badaniem. Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) 15 - &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> podczas badania przesiewowego na podstawie centralnego laboratoryjnego pomiaru kreatyniny w surowicy. Średnie skurczowe ciśnienie krwi (SBP) ≥ 130 - &lt;180 mmHg ORAZ średnie DBP ≥ 80 - &lt;110 mmHg (w pozycji siedzącej) zarówno podczas badania przesiewowego, jak i R0 (jeśli dotyczy). Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą być w okresie laktacji, muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy podczas badania przesiewowego oraz muszą stosować wysoce skuteczną formę antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące przed podaniem patiromeru, w trakcie badania i przez jeden miesiąc po ukończeniu studiów.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b> Cukrzyca typu 1. Leczenie doraźne T2DM w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Potwierdzone SBP &gt; 180 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) &gt; 110 mmHg w dowolnym momencie podczas SI lub okresu rozruchu lub podczas wizyty początkowej T0. Potwierdzone rozpoznanie lub wywiad zwężenia tętnicy nerkowej (jednostronne lub obustronne). Gastropareza cukrzycowa. Niecukrzycowa przewlekła choroba nerek. Historia niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych (np. resekcja jelita grubego). Aktualna diagnoza niewydolności serca klasy III lub IV według NYHA (New York Heart Association). Wskaźnik masy ciała (BMI) ≥40 kg/m<sup>2</sup>. Dowolne z następujących zdarzeń, które wystąpiły w ciągu 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym: niestabilna dusznica bolesna w ocenie Głównego Badacza, nieuleczalny ostry zespół wieńcowy, zatrzymanie akcji serca lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu, przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu, zastosowanie dowolnego dożylnego leku. Wcześniejjszy przeszczep nerki lub przewidywana potrzeba przeszczepu podczas udziału w badaniu. Aktywny nowotwór, obecnie w trakcie leczenia lub przebyty nowotwór w ciągu ostatnich 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, który jest uważany za wyleczony. Diuretyki pętlowe i tiazydowe lub inne leki przeciwnadciśnieniowe (bloker kanału wapniowego, beta-bloker, alfa-bloker lub środek działający ośrodkowo), które nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym lub nie przewidywane są ich utrzymania podczas udziału w badaniu.</p>	<p><b>Pierwszorzędowy</b> Zmiana stężenia potasu w surowicy od poziomu wyjściowego do tygodnia 4 lub czasu pierwszego dostosowania dawki dla każdej indywidualnej grupy dawki początkowej</p> <p><b>Drugorzędowe</b> Zmiana stężenia potasu w surowicy od poziomu wyjściowego do tygodnia 8 lub czasu pierwszego miareczkowania Zmiana stężenia potasu w surowicy od stanu wyjściowego do dnia 3 w okresie rozpoczynania leczenia Zmiana stężenia potasu w surowicy od stanu wyjściowego do tygodnia 52 podczas długoterminowego okresu podtrzymywania Odsetek uczestników osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 3,5 do 5,5 mEq/l w 8. tygodniu Odsetek uczestników osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 4,0 do 5,0 mEq/l w 8. tygodniu Czas do pierwszego pomiaru stężenia potasu w surowicy 4,0 - 5,0 mEq/l w okresie rozpoczynania leczenia Proporcje uczestników osiągających poziomy potasu w surowicy w zakresie od 3,8 do 5,0 mEq/l w 52. tygodniu</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Aktualne stosowanie leków na bazie polimerów (np. sewelamer, polistyrenosulfonian sodu, kolesewelam, kolestypol, cholestyramina), środków wiążących fosforany (np. węglan lantanu) lub innych środków wiążących potas, lub ich przewidywana potrzeba podczas udziału w badaniu.</p> <p>Stosowanie leków oszczędzających potas, w tym antagonistów aldosteronu (np. spironolakton), drospirenonu, suplementów potasu, wodorowęglanu lub sody oczyszczonej w ciągu ostatnich 7 dni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który jest dłuższy, przed badaniem przesiewowym.</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N= 306 (ITT)</p>	

AMETHYST-DN to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 2 zaprojektowane w celu określenia optymalnej dawki do badania fazy 3, przeprowadzone wśród pacjentów z cukrzycą i PChN leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), blokerem receptora angiotensyny (ARB) lub obydwoma, ze spironolaktonem lub bez. Łącznie do badania randomizowano 306 pacjentów, których następnie stratyfikowano wg wyjściowego stężenia potasu w surowicy:

- grupa 1: łagodna hiperkaliemia (>5,0 do 5,5 mEq/l), n=222:
  - randomizowani do otrzymywania dawki 8,4 g/d patiromeru, n=74;
  - randomizowani do otrzymywania dawki 16,8 g/d patiromeru, n=74;
  - randomizowani do otrzymywania dawki 25,2 g/d patiromeru, n=74;
- grupa 2: umiarkowana hiperkaliemia (>5,5 do <6,0 mEq/l), n=84:
  - randomizowani do otrzymywania dawki 16,8 g/d patiromeru, n=26;
  - randomizowani do otrzymywania dawki 25,2 g/d patiromeru, n=28;
  - randomizowani do otrzymywania dawki 33,6 g/d patiromeru, n=30.

Średnie zmniejszenie stężenia potasu w surowicy krwi szacowane metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości wyjściowych w 4. tygodniu lub w momencie pierwszej zmiany dawki u pacjentów z łagodną hiperkaliemią wyniosło:

- 0,35 (95% CI, 0,22-0,48) mEq/l dla grupy 8,4 g/d,
- 0,51 (95% CI, 0,38-0,64) mEq/l dla grupy 16,8 g/d,
- 0,55 (95% CI, 0,42-0,68) mEq/l dla grupy 25,2 g/d.

U osób z umiarkowaną hiperkaliemią wartość średniej najmniejszych kwadratów zmniejszenia stężenia potasu w surowicy w stosunku do wartości początkowej w 4. tygodniu lub w momencie pierwszego dostosowywania dawki wyniosła:

- 0,87 (95% CI, 0,60-1,14) mEq/l dla grupy 16,8 g/d,
- 0,97 (95% CI, 0,70-1,23) mEq/l dla grupy 25,2 g/d,
- 0,92 (95% CI, 0,67-1,17) mEq/l dla grupy 33,6 g/d.

Wyniki analizy, która obejmowała wszystkie dostępne pomiary potasu (analiza post-hoc), były zgodne z wynikami powyżej. Istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie średniego stężenia potasu w surowicy obserwowano podczas pierwszej oceny po rozpoczęciu badania, około 48 godzin po rozpoczęciu leczenia patiromerem, zarówno w 1. grupie (łagodna hiperkaliemia), jak i w 2. grupie (umiarkowana hiperkaliemia). W stosunku do wyjściowych wartości średnich najmniejszych kwadratów, wynoszących 5,2 mEq/l (1. grupa) i 5,7 mEq/l (2. grupa), średnie poziomy potasu w surowicy poniżej 5,0 mEq/l obserwowano po 48 godzinach (1. grupa) i 1 tygodniu (2. grupa).

Pomiędzy tygodniem 4. a 52. istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowych obserwowano w każdym punkcie czasowym w przypadku pacjentów zarówno z łagodną, jak i umiarkowaną hiperkaliemią.

U większości pacjentów, którzy weszli w fazę podtrzymującą, stężenie potasu w surowicy mieściło się w zakresie docelowym (3,8-5,0 mEq/l). Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w docelowym zakresie podczas każdej zaplanowanej wizyty fazy podtrzymującej aż do tygodnia 52. wynosił od 83,1% do 92,7% u pacjentów z łagodną hiperkaliemią ( $n = 180$ ) i od 77,4% do 95,1% u pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią ( $n = 66$ ).

Pacjenci przerywający leczenie patiromerem (przedwcześnie lub pod koniec fazy podtrzymującej [tydzień 52]) byli obserwowani przez okres do 28 dni w celu oceny zmian w poziomie potasu surowicy i potencjalnych zdarzeń z zakresu bezpieczeństwa w okresie odstawienia. Łącznie 238 pacjentów (172 z łagodną hiperkaliemią i 66 z umiarkowaną hiperkaliemią na początku badania) przystąpiło do obserwacji po leczeniu. Istotnie statystycznie ( $p < 0,001$ ) wzrost w średniego stężenia potasu w surowicy obserwowano do 3. dnia po leczeniu u pacjentów z łagodną hiperkaliemią (0,25 [95% CI, 0,19-0,31] mEq/l) ( $n = 63$ ) i umiarkowaną hiperkaliemią (0,33 [95% CI, 0,20-0,46] mEq/l) ( $n = 58$ ). Dwadzieścia osiem dni po zaprzestaniu leczenia patiromerem średni wzrost stężenia potasu w surowicy wyniósł 0,39 (95% CI, 0,32-0,46) mEq/l u pacjentów z łagodną hiperkaliemią ( $n = 126$ ) i 0,48 (95% CI, 0,31-0,62 mEq/l) u osób z umiarkowaną hiperkaliemią ( $n = 47$ ;  $p < 0,001$  dla obu grup).

W ciągu 52 tygodni 69% pacjentów zgłosiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, a 20% zgłosiło zdarzenie niepożądane uznane przez badacza za związane z patiromerem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi ( $\geq 5,0\%$  pacjentów, niezależnie od grupy) było pogorszenie PChN (9,2%), hipomagnezemia (8,6%), pogorszenie nadciśnienia tętniczego (7,9%), zaparcia (6,3%) i biegunka (5,6%). Szczegółowe dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 34).

**Tab. 34. Zdarzenia niepożądane - badanie AMETHYST-DN.**

	Grupa 1 (łagodna hiperkaliemia)				Grupa 2 (umiarkowana hiperkaliemia)				Łącznie (n=304)
	8,4 g/d (n=74)	16,8 g/d (n=73)	25,2 g/d (n=73)	ogółem (n=220)	16,8 g/d (n=26)	25,2 g/d (n=28)	33,6 g/d (n=30)	ogółem (n=84)	
<b>Pogorszenie PChN</b>	5 (6,8)	6 (8,2)	3 (4,1)	14 (6,4)	3 (11,5)	4 (14,3)	7 (23,3)	14 (16,7)	28 (9,2)
<b>Hipomagnezemia</b>	4 (5,4)	5 (6,8)	6 (8,2)	15 (6,8)	2 (7,7)	4 (14,3)	5 (16,7)	11 (13,1)	26 (8,6)
<b>Pogorszenie nadciśnienia</b>	5 (6,8)	7 (9,6)	2 (2,7)	14 (6,4)	4 (15,4)	2 (7,1)	4 (13,3)	10 (11,9)	24 (7,9)
<b>Zaparcia</b>	4 (5,4)	3 (4,1)	4 (5,5)	11 (5,0)	2 (7,7)	1 (3,6)	5 (16,7)	8 (9,5)	19 (6,3)
<b>Biegunka</b>	6 (8,1)	5 (6,8)	1 (1,4)	12 (5,5)	3 (11,5)	1 (3,6)	1 (3,3)	5 (6,0)	17 (5,6)

<b>Hipoglikemia*</b>	1 (1,4)	2 (2,7)	1 (1,4)	4 (1,8)	2 (7,7)	1 (3,6)	3 (10,0)	6 (7,1)	10 (3,3)
----------------------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	----------	---------	----------

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

Zdarzenia niepożądane raportowano jako n (%). Przedstawiono zdarzenia występujące u 5,0% lub więcej pacjentów w każdej początkowej grupie hiperkaliemii.

Grupa 1 (łagodna hiperkaliemia) zdefiniowana jako stężenie potasu większe niż 5,0 mEq/l do 5,5 mEq/l; grupa 2 (umiarkowana hiperkaliemia) zdefiniowana jako stężenia potasu większe niż 5,5 mEq/l do mniej niż 6,0 mEq/l.

\* Na podstawie oceny badaczy; mogły nie być skorelowane z wartościami laboratoryjnymi poniżej dolnej granicy normy; 4 dodatkowych pacjentów zgłosiło zdarzenia niepożądane związane z obniżonym poziomem magnezu we krwi.

Podsumowując, wśród pacjentów z hiperkaliemią i cukrzycową chorobą nerek początkowe dawki patiromeru wynoszące od 4,2 do 16,8 g dwa razy na dobę (8,4-33,6 g/d) powodowały statystycznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po 4 tygodniach leczenia, utrzymujące się przez 52 tygodnie.

### 6.1.1.3 TOURMALINE

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę badania TOURMALINE.

**Tab. 35. Skrótowa charakterystyka badania TOURMALINE.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Akronim badania</b> TOURMALINE <b>Źródło finansowania</b> Badanie finansowane przez firmę Relypsa	<b>Badanie:</b> otwarte, wieloośrodkowe <b>Interwencja</b> patiromer podawany z jedzeniem <b>Komparator</b> patiromer podawany bez jedzenia <b>Czas obserwacji</b> 4 tygodnie <b>Hipoteza</b> w celu ustalenia, czy żywność znacząco zmienia skuteczność i/lub bezpieczeństwo patiromeru.	<b>Kryteria włączenia</b> Dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat) z hiperkaliemią (zdefiniowaną jako 2 wartości potasu $>5,0$ mEq/l; każda uzyskana z oddzielnych nakłuć żyły w różnych ramionach, jeśli to możliwe). Pacjenci otrzymujący inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron, beta-adrenolityki lub leki moczopędne musieli przyjmować stałe dawki przez co najmniej 14 dni przed badaniem przesiewowym, a wszelkie towarzyszące leki przyjmowane były raz na dobę lub dwa razy na dobę. Pacjenci mogli mieć klinicznie stabilną PChN, HF, cukrzycę (typu 1 lub 2) i/lub nadciśnienie, ale żadne z tych zaburzeń nie było wymagane do włączenia do badania. <b>Kryteria wykluczenia</b> Przeszczepienie głównych narządów. Dializa lub oczekiwana potrzeba dializy. Zdarzenie sercowo-naczyniowe lub interwencja w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym. Hemodynamicznie niestabilna arytmia. Hospitalizacja z powodu HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Źle kontrolowana cukrzyca lub ciśnienie krwi. Wykluczono również pacjentów, którzy otrzymywali suplementację wapnia lub potasu lub polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym. <b>Liczba pacjentów</b> N=114 (ITT) Interwencja: n=57 Komparator: n=57	<b>Pierwszorzędowy</b> Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,8-5,0 mEq/l) w tygodniu 3 lub 4. <b>Drugorzędowe</b> Różnica pod względem zmiany stężenia potasu w surowicy od wartości początkowej do tygodnia 4. Zmienne bezpieczeństwa obejmowały wszystkie zdarzenia niepożądane (AE); wyniki badań laboratoryjnych (w tym potasu, wapnia i magnezu w surowicy); parametry życiowe (w tym ciśnienie krwi); i dane dotyczące wcześniejszego przerwania leczenia.

W ramach badania otwartego TOURMALINE dorośli z hiperkaliemią (potas  $\geq 5,0$  mEq/l) zostali losowo (1:1) przydzieleni do grupy otrzymującej patiromer raz dziennie bez jedzenia lub z jedzeniem przez 4 tygodnie. Dawkę dostosowano (maksymalnie: 25,2 g/dobę) zgodnie z wcześniej określonym harmonogramem, aby osiągnąć i utrzymać poziom potasu w docelowym zakresie (3,8-5,0 mEq/l). Do każdej z grup randomizowano 57 pacjentów, z czego 51 w grupie przyjmujących patiromer z jedzeniem i 52 w grupie przyjmujących patiromer bez jedzenia ukończyło 4 tydzień badania.

Ogólnie, 82,5% (95% CI 70,1-91,3) i 87,3% (95% CI 75,5-94,7) pacjentów odpowiednio w grupach bez jedzenia i z jedzeniem osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący stężenia potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,8-5,0 mEq/l) w 3. lub 4. tygodniu. Średnie zmiany (SE) stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej do 4 tygodnia wyniosły -0,62 (0,09) mEq/l w grupie bez jedzenia i -0,65 (0,09) mEq/l w grupie z jedzeniem (obie wartości były istotne statystycznie -  $p < 0,0001$  vs. wartość wyjściowa;  $p =$  nieistotne [ns] dla różnicy między grupami). W podgrupie z poziomem potasu w surowicy  $\geq 5,5$  mEq/l na początku badania średnie LS (SE) zmiany stężenia potasu od wartości początkowej do 4. tygodnia również były podobne (-0,99 [0,19] mEq/l w grupie bez jedzenia [ $n = 25$ ] i -1,11 [0,16] mEq/l w grupie z jedzeniem [ $n = 21$ ];  $p =$  ns dla różnicy między grupami).

Po odstawieniu patiromeru, podczas obserwacji po leczeniu, stężenie potasu w surowicy wzrastało do wartości wyjściowych w obu grupach (od średniej [SD] z 4.84 [0,517] do 5,16 [0,54] mEq/l w grupie bez jedzenia i od 4,76 [0,450] do 5,16 [0,53] mEq/l w grupie z jedzeniem).

**Tab. 36. Zdarzenia niepożądane - badanie TOURMALINE.**

	Patiromer bez jedzenia (n=57)	Patiromer z jedzeniem (n=56)	Łącznie (n=113)
<b>Co najmniej 1 AE</b>	24 (42,1)	27 (48,2)	51 (45,1)
Biegunka	3 (5,3)	3 (5,4)	6 (5,3)
Zwiększony poziom fosfokinazy kreatyninowej	1 (1,8)	3 (5,4)	4 (3,5)
Zaparcia	2 (3,5)	2 (3,6)	4 (3,5)
Niedokrwistość	3 (5,3)	0 (0)	3 (2,7)
Ból głowy	0 (0)	3 (5,4)	3 (2,7)
Infekcja dróg oddechowych	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (2,7)
<b>Co najmniej 1 TRAE</b>	6 (10,5)	7 (12,5)	13 (11,5)
Biegunka	1 (1,8)	2 (3,6)	3 (2,7)
Zaparcie	2 (3,5)	1 (1,8)	3 (2,7)
Przerwanie leczenia z powodu AE	2 (3,5)	1 (1,8)	3 (2,7)
<b>Co najmniej 1 SAE</b>	4 (7,0)	1 (1,8)	5 (4,4)
Zgon	1 (1,8)	0 (0)	1 (0,9)
$K^+ < 3,5$ mEq/l	0 (0)	0 (0)	0 (0)
$Mg^{2+} < 1,4$ mg/dl	3 (5,4)	2 (3,6)	5 (4,5)

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

Zdarzenia niepożądane raportowano jako n (%).

### 6.1.1.4 Pitt 2018 [NCT01130597]

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę badania Pitt 2018.

**Tab. 37. Skrótowa charakterystyka badania Pitt 2018.**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Akronim badania Pitt 2018</b> <b>Źródło finansowania</b>	<b>Badanie:</b> otwarte, wieloośrodkowe <b>Interwencja</b>	<b>Kryteria włączenia</b> Przewlekła HF z klinicznym wskazaniem do leczenia spironolaktonem Wiek 18 lat lub więcej	<b>Pierwszorzędowy</b> Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,5-5,5 mEq/l) pod koniec badania.



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie finansowane przez firmę Relypsa	<p>patiromer podawany ze spironolaktonem</p> <p><b>Komparator</b> brak</p> <p><b>Czas obserwacji</b> 8 tygodni</p> <p><b>Hipoteza</b> b.d.</p>	<p>Lokalne laboratoryjne wartości potasu w surowicy wynoszące 4,3-5,1 mEq/l w badaniu przesiewowym i w momencie rozpoczęcia badania</p> <p>PChN (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w badaniu przesiewowym na podstawie pomiaru kreatyniny w laboratorium centralnym)</p> <p>Przyjmowanie co najmniej jednej z następujących terapii HF: ACEI, ARB lub BB</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym nie mogą być w okresie laktacji, muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego w surowicy podczas badania przesiewowego oraz muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące przed podaniem badanego leku, w trakcie badania i przez jeden miesiąc po ukończeniu badania</p> <p>Uczestnicy płci męskiej i/lub ich partnerki w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną formę antykoncepcji podczas badania i przez 3 miesiące po jego zakończeniu</p> <p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <p>Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnej operacji żołądkowo-jelitowej</p> <p>Nieskorygowana pierwotna ciężka wada zastawkowa, rozpoznana kardiomiopatia obturacyjna lub restrykcyjna, niekontrolowana lub niestabilna hemodynamicznie arytmia</p> <p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przezskórna (np. kardiologiczna, mózgowo-naczyniowa, aortalna) lub duży zabieg chirurgiczny, w tym klatki piersiowej i serca, w ciągu 3 miesięcy przed wartością wyjściową lub przewidywaną potrzebą w trakcie udziału w badaniu</p> <p>Biorca przeszczepu serca lub przewidywana potrzeba przeszczepu podczas udziału w badaniu</p> <p>Dowolne z następujących zdarzeń, które wystąpiły w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania: niestabilna dusznica bolesna w ocenie badacza, nieuleczalny ostry zespół wieńcowy, przemijający napad niedokrwienności lub udar</p> <p>Obecna dializa lub przewidywana potrzeba dializy podczas udziału w badaniu</p> <p>Wcześniej przeprowadzony przeszczep nerki lub przewidywana potrzeba przeszczepu podczas udziału w badaniu</p> <p>Rak z przerzutami, w późnym stadium lub w końcowym stadium z przewidywaną długością życia &lt;12 miesięcy lub z ryzykiem zespołu rozpadu guza</p> <p>Wywiad w kierunku alkoholizmu lub nadużywania narkotyków/środków chemicznych w ciągu 1 roku</p> <p>Długotrwałe skurczowe ciśnienie krwi &gt;180 lub &lt;90 mmHg</p> <p>Enzymy wątrobowe &gt;3 razy górna granica normy</p> <p>Stosowanie diuretyków pętlowych i tiazydowych, które nie były stabilne przez co najmniej 21 dni przed rozpoczęciem badania lub nie przewiduje się, że pozostaną stabilne podczas udziału w badaniu</p> <p>Stosowanie jakichkolwiek dożylnych leków nasercowych w ciągu 21 dni przed punktem początkowym lub ich przewidywana potrzeba podczas udziału w badaniu</p> <p>Aktualne stosowanie leków na bazie polimerów (np. sewelameru, polistyrenosulfonianu sodu, kolesewelamu, kolestypolu), środków wiążących fosforany (np. węglan lantanu) lub innych środków wiążących potas lub ich przewidywana potrzeba podczas udziału w badaniu</p> <p>Stosowanie leków oszczędzających potas, w tym antagonistów aldosteronu lub suplementów potasu w ciągu ostatnich 21 dni przed punktem początkowym</p> <p>Stosowanie jakiegokolwiek leku eksperymentalnego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed wartością początkową</p>	<p><b>Drugorzędowe</b></p> <p>Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (3,5-5,5 mEq/l) w 4. tyg.</p> <p>Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (4,0-5,1 mEq/l) w 4. tyg.</p> <p>Odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy w zakresie docelowym (4,0-5,1 mEq/l) w 8. tyg.</p> <p>Średnia dawka patiromeru pod koniec badania.</p> <p>Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki patiromeru.</p> <p>Odsetek pacjentów wymagających zmniejszenia dawki patiromeru.</p> <p>Mediana czasu do pierwszej zmiany dawki.</p> <p>Średnia liczba zmian dawkowania.</p> <p>Średnia dawka patiromeru w 1., 4. i 8. tyg.</p> <p>Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy.</p> <p>Odsetek pacjentów przerywających udział w badaniu z powodu hiperkalemii.</p> <p>Odsetek pacjentów, u których zwiększono dawkę spironolaktonu do 50 mg/d.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Uczestnicy, którzy przyjmowali produkt badany w tym badaniu lub w poprzednim badaniu patiromeru</p> <p>Nieemożność zażycia badanego leku lub, w opinii badacza, niemożność przestrzegania protokołu</p> <p>W opinii badacza, jakiegokolwiek stan chorobowy, niekontrolowana choroba ogólnoustrojowa, poważna współwystępująca choroba lub okoliczności łagodzące występujące lub utrzymujące się w ciągu 30 dni przed punktem odniesienia, które mogłyby znacznie zmniejszyć zgodność badania lub zagrozić bezpieczeństwu uczestnika lub wpłynąć na ważność wyników badania</p> <p><b>Liczba pacjentów</b> N=63 (ITT)</p>	

W badaniu Pitt 2018 oceniano skuteczność niższej dawki początkowej patiromeru (16,4 g/dobę), a następnie zindywidualizowane dostosowywanie dawki w zapobieganiu hiperkaliemii i hipokaliemii podczas rozpoczynania leczenia spironolaktonem. Do tego otwartego 8-tygodniowego badania włączono 63 pacjentów z PChN (poziom K<sup>+</sup> w surowicy: 4,3-5,1 mEq/l) i przewlekłą HF, którzy, w oparciu o opinię badacza, powinni otrzymywać spironolakton.

Zakwalifikowani pacjenci rozpoczynali leczenie spironolaktonem w dawce 25 mg/dobę i patiromerem 16,8 g/dobę (podzielonym na dwie dawki), przy czym dostosowywanie dawki patiromeru miało na celu utrzymanie poziomu K<sup>+</sup> w surowicy w zakresie 4,0-5,1 mEq/l.

Średni (SD) poziom K<sup>+</sup> w surowicy na początku badania wynosił 4,78 (0,51) mEq/l; tygodniowe pomiary podczas leczenia dały wartości w zakresie 4,48-4,70 mEq/l.

Poziom K<sup>+</sup> w surowicy mieszczący się w zakresie docelowym 3,5-5,5 mEq/l na koniec leczenia w ramach badania (pierwszorzędowy punkt końcowy) osiągnęło 57 (90,5%) pacjentów; 53 (84,1%) miało poziom K<sup>+</sup> w surowicy w zakresie 4,0-5,1 mEq/l. U jednego pacjenta (1,6%) wystąpiła hipokaliemia, a u dwóch (3,2%) hipomagnezemia. U wszystkich pacjentów stężenie spironolaktonu zwiększono do 50 mg/dobę; 43 (68%) pacjentów wymagało co najmniej jednego dostosowania dawki patiromeru.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 36 (57,1%) pacjentów, z małą częstością przerwania leczenia [4 (6,3%) pacjentów]. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był łagodny do umiarkowanego dyskomfort w jamie brzusznej [4 (6,3%) pacjentów].

Podsumowując, w badaniu Pitt 2018 patiromer utrzymywał poziom K<sup>+</sup> w surowicy w docelowym zakresie u większości pacjentów z HF i PChN, u których dawka spironolaktonu była zwiększona do 50 mg/dobę. Patiromer były dobrze tolerowany, z małą częstością występowania hiperkaliemii, hipokaliemii i hipomagnezemia.

### 6.1.1.5 DIAMOND

Badanie DIAMOND zostało niedawno ukończone, a publikacja spodziewana jest wkrótce. Przy opracowywaniu tego podrozdziału korzystano z danych zawartych w publikacji Butler 2022 oraz pozycji w bazie danych clinicaltrials.gov (identyfikator: NCT03888066) w zakresie projektu i uzasadnienia badania oraz z nieopublikowanych danych dostarczonych przez firmę Vifor w zakresie wyników.

### 6.1.1.5.1 Metodyka badania DIAMOND

Badanie DIAMOND jest prospektywnym, międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem fazy 3b, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, którego celem jest ocena, czy leczenie patiromerem pacjentów, u których wystąpiła hiperkaliemia podczas przyjmowania leków RAASi, spowoduje poprawę poziomu stężenia K<sup>+</sup> i w następstwie doprowadzi do optymalizacji wykorzystania RAASi zgodnie z wytycznymi.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótowo charakterystykę badania DIAMOND.

Tab. 38. Skrótowa charakterystyka badania DIAMOND.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Akronim badania</b> DIAMOND <b>Źródło finansowania</b> Badanie finansowane przez Vifor Pharma	<b>Badanie 3 fazy:</b> Randomizowane, podwójnie zaślepię, wieloośrodkowe dotyczące wycofania leczenia <b>Interwencja</b> patiromer <b>Komparator</b> placebo <b>Czas obserwacji</b> Wstępna faza: 12 tygodni Podwójnie zaślepię faza wycofania: 12 m-cy. <b>Hipoteza</b> Superiority	<b>Kryteria włączenia</b> Wiek co najmniej 18 lat lub więcej Objawowa niewydolność serca o niskiej frakcji wyrzutowej (stąby mięśni sercowy) Przyjmowanie jakiegokolwiek dawki beta-blokera w leczeniu HF (chyba że nie jest w stanie tolerować) Czynność nerek nie bardziej niż łagodnie lub umiarkowanie upośledzona Wysokie stężenie potasu we krwi (>5,0 mEq/l) obecnie podczas przyjmowania leków na niewydolność serca LUB prawidłowy poziom potasu we krwi obecnie, ale wcześniej miał wysoki poziom potasu w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe, co spowodowało trwale zmniejszenie lub odstawienie leków na niewydolność serca Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub leczenie ambulatoryjne za pomocą leków dożylnych w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym. <b>Kryteria wykluczenia</b> Obecna ostra zdekompensowana HF, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Osoby, u których wypisano ze szpitala z powodu ostrej dekomensacji HF dłużej niż 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, mogą być włączone Isto tna pierwotna niedomykalność zastawki aortalnej lub mitralnej serca (z wyjątkiem wtórnej niedomykalności zastawki mitralnej z powodu poszerzenia lewej komory) Przeszczep serca lub planowany przeszczep serca (tj. obecnie na liście oczekujących na przeszczep serca) w okresie badania. <b>Liczba pacjentów</b> N=878 (ITT) Interwencja: n=439 Komparator: n=439	<b>Pierwszorzędowy</b> Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w poziomach K <sup>+</sup> w surowicy. <b>Drugorzędowe</b> Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii z wartością K <sup>+</sup> w surowicy >5,5 mEq/l. Trwale umożliwienie utrzymania docelowej dawki MRA (odpowiednio 50 mg dziennie spironolaktonu lub eplerenonu). Zdarzenia niepożądane (AE) hiperkaliemii. Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV). Całkowita liczba hospitalizacji CV. Całkowita liczba zdarzeń toksyczności z powodu hiperkaliemii z K <sup>+</sup> w surowicy >6,5 mEq/l. Całkowita liczba zdarzeń hiperkaliemii z K <sup>+</sup> w surowicy >6,0 - 6,5 mEq/l. Całkowita liczba zdarzeń hiperkaliemii z K <sup>+</sup> w surowicy >5,0 mEq/l. Wskaźnik stosowania RAASi.

### 6.1.1.5.2 Wyniki badania DIAMOND


[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 39.

Tab. 39. Zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy - 54. tydzień - pierwszorzędowy punkt końcowy - badanie DIAMOND.

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]


Tab. 40. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem hiperkaliemii >5,5 mEq/l - 54. tydzień - badanie DIAMOND.


OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)


Tab. 41. Redukcja dawki MRA poniżej docelowego zakresu - 54. tydzień - badanie DIAMOND.


OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); NNTH - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional harmful endpoint*)


Tab. 42. Łączna liczba zdarzeń hiperkaliemii zgłaszanych przez badacza - 92. tydzień - badanie DIAMOND.


[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

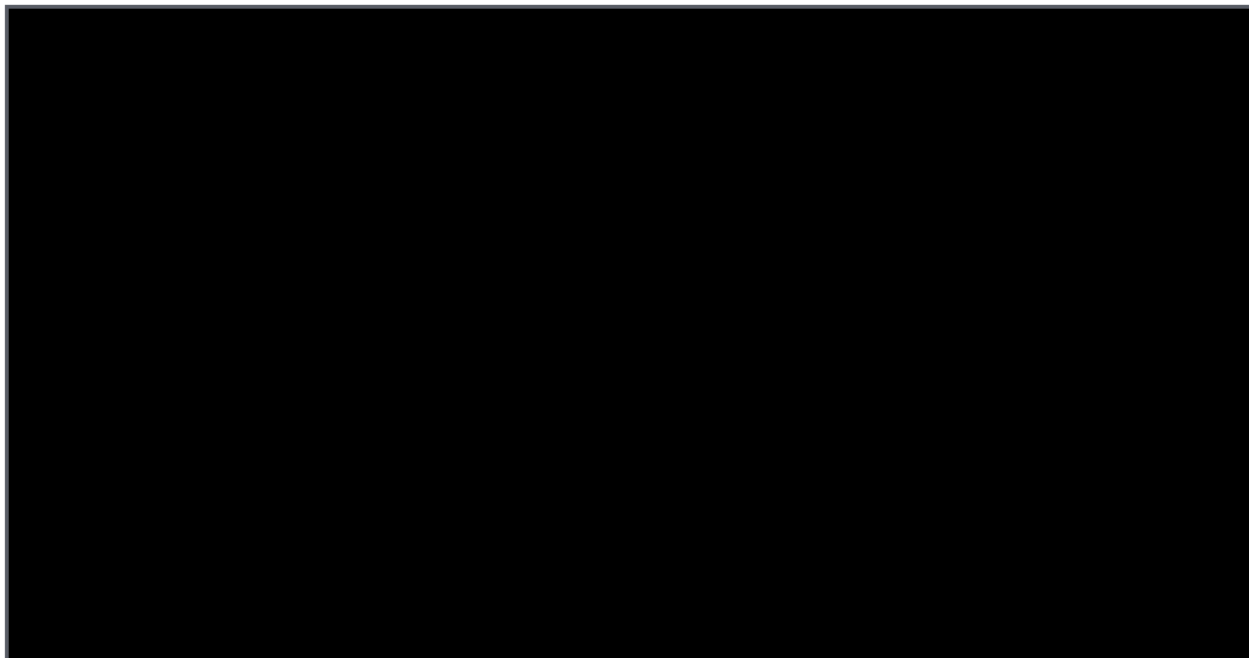
[REDACTED]

Tab. 43. Efekty zdrowotne związane z hiperkaliemią - badanie DIAMOND.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Rys. 6. Efekty zdrowotne związane z hiperkaliemią - badanie DIAMOND.



#### 6.1.1.5.3 Wnioski z badania DIAMOND

[Redacted text block containing conclusions from the DIAMOND study]

## 6.1.2 Bazy danych z zakresu farmakowigilancji

### 6.1.2.1 European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej (Tab. 44.) przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Veltassa® przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

**Tab. 44. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2023) [[adrreports.eu](http://adrreports.eu)].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	55
Choroby serca	328
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	11
Choroby ucha i błędnika	18
Choroby endokrynologiczne	5
Choroby oka	38
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	763
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	1 707
Choroby wątroby i dróg żółciowych	31
Choroby układu odpornościowego	32
Infekcje i choroby pasożytnicze	569
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	924
Odchylenia w parametrach badań	588
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	338
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	144
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	79
Choroby układu nerwowego	289
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	0
Kwestie związane z produktem	84
Choroby psychiczne	85
Choroby nerek i układu moczowego	336
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6
Choroby układu rozrodczego i piersi	301
Choroby skóry i tkanki podskórnej	77



Zaburzenia społeczne	19
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 213
Choroby naczyniowe	192
ŁĄCZNIE	4 073

### 6.1.2.2 VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Veltassa®. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA (Tab. 45.).

**Tab. 45. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2023) [vigiaccess.org].**

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	77
Choroby serca	474
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	11
Choroby ucha i błędnika	37
Choroby endokrynologiczne	8
Choroby oka	87
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 326
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3 777
Choroby wątroby i dróg żółciowych	38
Choroby układu odpornościowego	98
Infekcje i choroby pasożytnicze	924
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 677
Odchylenia w parametrach badań	1 728
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	600
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	528
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	96
Choroby układu nerwowego	750
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	3
Kwestie związane z produktem	480
Choroby psychiczne	238
Choroby nerek i układu moczowego	531
Choroby układu rozrodczego i piersi	21

Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	579
Choroby skóry i tkanki podskórnej	480
Zaburzenia spoteczne	55
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 620
Choroby naczyniowe	324

## 7 Analiza wyników efektywności praktycznej

W poniższej tabeli zobrazowano dane dla 10 zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, tj. zastosowania leczenia patiromerem w analizowanym wskazaniu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej - poza ściśle kontrolowanymi warunkami badania klinicznego. Nie ograniczono się wyłącznie do artykułów w czasopismach, ale uwzględniano również abstrakty i plakaty konferencyjne:

- Ali 2020;
- Cooney 2020;
- Kovesdy 2019b;
- Kovesdy 2020;
- Pecoits-Filho 2021a;
- Pecoits-Filho 2021b;
- Pollack 2022;
- Rossignol 2021;
- Toto 2018;
- Toto 2019.

Opisano metodykę badania, charakterystykę i liczebność populacji z uwzględnieniem zgodności populacji z populacją wnioskowaną. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych.

Efektywność praktyczna, a więc oceniana poza kontrolowanymi warunkami badania klinicznego, jest istotną składową oceny leku, a także istotnym uzupełnieniem danych z badań klinicznych. W przypadku patiromeru stosowanego w leczeniu hiperkaliemii dowody pochodzące z danych rzeczywistych potwierdzały wnioski płynące z analizy badań klinicznych. Wykazano w nich, że patiromer skutecznie i długofalowo obniża poziom potasu w surowicy, a przy tym cechuje się dobrą tolerancją i korzystnym profilem bezpieczeństwa. Skuteczne leczenie hiperkaliemii przyczyniało się z kolei do obserwowanego w warunkach rzeczywistych wysokiego odsetka kontynuacji terapii RAASi.

Szczegółowe dane na temat zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 46. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Ali 2020	Analiza retrospektywna w parach z wykorzystaniem wskaźnika skłonności - porównanie danych z badania obserwacyjnego w oparciu o dane rejestrowe oraz badania RCT OPAL-HK	Pacjenci do dopasowanej kohorty zostali wybrani z badania Salford Kidney Study (SKS). Jest to trwające prospektywne badanie obserwacyjne w Wielkiej Brytanii, do którego od 2002 r. rekrutuje się pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z PChN w stadium 3-5.	Badanie Salford Kidney Study (SKS) w Wielkiej Brytanii dostarczyło dopasowaną kohortę. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia z badania OPAL-HK pacjenci z poziomem potasu od 5,1 mmol/l do <6,5 mmol/l i którzy mieli następnym pomiar 24-42 dni później zostali wybrani do analizy. Pacjenci zostali poddani dopasowaniu 1:1 z 243 pacjentami OPAL-HK przy użyciu dopasowania skłonności opartego na 6 zmiennych: wieku, płci, szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej, cukrzycy, niewydolności serca i poziomie potasu. Wyniki badania zgodne z fazą leczenia OPAL-HK: średnia zmiana wyjściowego potasu i odsetek pacjentów ze stężeniem potasu od 3,8 do <5,1 mmol/l podczas obserwacji.	Badaniem objęto 87 precyzyjnie dobranych pacjentów. Średni czas obserwacji u 87 pacjentów z SKS wyniósł 31±5 dni. Wyjściowo dopasowani pacjenci mieli średni poziom potasu 5,5 ± 0,3 mmol/l. W czasie obserwacji średni poziom u pacjentów z SKS nie zmienił się, ale w grupie OPAL-HK wyniósł 4,5 ± 0,5 mmol/l (p < 0,001), średnia (±SE) zmiana -1,00 ± 0,06 mmol/l. Docelowy zakres od 3,8 do <5,1 mmol/l osiągnięto u 80% pacjentów z OPAL-HK w porównaniu z 0% w kohorcie SKS. Podjęto bardzo niewiele interwencji mających na celu zmniejszenie hiperkalemii u pacjentów z SKS.	Wykorzystując dane ze świata rzeczywistego jako dopasowane ramię kontrolne w pierwszej fazie badania OPAL-HK, podkreślono potencjalną rolę patiromeru w obniżaniu poziomu potasu u pacjentów z PChN 3-4 otrzymujących inhibitory renina-angiotensyna-aldosteronu.
Cooney 2020	Retrospektywny, obserwacyjny przegląd	Weterani, którym przepisano jedną lub więcej dawek patiromeru między 10.2015 a 11.2019 w Veterans Affairs Northeast Ohio Hospital System (VANEOMS)	Celem była ocena zmian w terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia patiromerem oraz monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Charakterystyki przepisywania patiromeru, towarzyszące leki, charakterystyka laboratoryjna i działania niepożądane zostały zebrane dla każdego weterana w okresie badania. Charakterystyki wyjściowe są przedstawiane jako średnie; względną częstość wyników podaje się w procentach.	Do analizy włączono 69 weteranów z hiperkalemia. Średni wiek wyniósł 70 lat, rasa afroamerykańska 29%, cukrzyca 90%, przewlekła choroba nerek 91%, ESRD wymagająca dializy 17% i niewydolność serca 36%. Najczęściej stosowana dawka patiromeru wynosiła 8,4 g dziennie (78%) przepisana na średnio 274 (SD: 3-1250) dni. 21% pacjentów miało powtórne badania laboratoryjne w ciągu 2 tygodni, a 54% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia patiromerem. 77% pacjentów osiągnęło normokaliemię (K< 5,0 meq/l) podczas pierwszego badania kontrolnego. Spośród 52 weteranów, którzy długotrwale stosowali patiromer, 22 (41%) przyjmowało inhibitory RAAS na początku badania; 15 (29%) weteranów utrzymało lub zwiększyło dawkę inhibitora RAAS w okresie badania. 28 (54%) przerwało leczenie patiromerem, a 7 (25%) weteranów zrobiło to z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.	W warunkach klinicznych w szpitalu Veteran's Affairs terapia patiromerem umożliwiła kontynuację stosowania inhibitorów RAAS i poprawiła poziom potasu w surowicy, ale była często przerywana z powodu działań niepożądanych.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Kovesdy 2019a	Badanie obserwacyjne	Amerykańscy weterani stosujący RAASI z hiperkaliemią, u których wdrożono leczenie redukujące poziom potasu w surowicy.	Oceniano kontynuację stosowania inhibitora RAAS przy wykorzystaniu danych z bazy weteranów. Wśród pacjentów, którzy wyjściowo mieli za sobą 6 miesięcy nieprzerwanego stosowania RAASI, odsetek pacjentów kontynuujących stosowanie RAASI oceniano w 1., 3. i 6 miesiącu po pierwszym podaniu patiromeru lub SPS. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowo poziom potasu min. 5,1 mEq/l oraz niewydolność serca, cukrzycę lub PChN. Obserwacja kończyła się w momencie odstawienia lub zmiany leku wiążącego potas, zgonu lub po 6 miesiącach - zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze.	102 i 4410 pacjentów z hiperkaliemią stosujących nieprzerwanie przez 6 miesięcy RAASI rozpoczęło stosowanie odpowiednio patiromeru i SPS. Charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco (PAT/SPS): średni wiek: 68/71 lat; rasa afroamerykańska: 27/17%; PChN: 98/60%; cukrzyca: 88/84%; niewydolność serca: 40/26%; eGFR 24/38 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; mediana K <sup>+</sup> : 5,7/5,7 mEq/l. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer wynosił 83% (85/102) w 1. miesiącu, 31,3% (32/102) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. U tych pacjentów odsetek kontynuujących RAASI wynosił 89,4% (76/85) w 1. miesiącu, 87,5% (28/32) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących SPS wynosił 23% (1100/4410) w 1. miesiącu, 2,7% (120/4410) w 3. miesiącu i <1% w 6. miesiącu. Spośród tych pacjentów, 92,1% (931/1011) kontynuowało RAASI w 1. miesiącu, 75% (90/120) w 3. miesiącu i 64,9% (24/37) w 6. miesiącu.	Ponad 80% pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer kontynuowało stosowanie RAASI we wszystkich punktach czasowych (1., 3. i 6. miesiąc). W grupie SPS więcej niż 80% pacjentów kontynuowało terapię RAASI w 1. miesiącu i minimum 65% w 3. i 6. miesiącu. Analiza wskazuje, że długotrwałe stosowanie patiromeru może pozwolić znacznemu odsetkowi pacjentów na kontynuację terapii RAASI do 6. miesiąca.
Kovesdy 2020	Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe	Amerykańscy weterani z hiperkaliemią.	Korzystając z danych z Veterans Affairs Corporate Data Warehouse, weterani z hiperkaliemią (K <sup>+</sup> ≥5,1 mmol/l) zostali uwzględnieni w badaniu (czas trwania badania: 1/2016-8/2018). Wszyscy pacjenci mieli niewydolność serca (HF), cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek (PChN). Wykluczono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Efekty terapii oceniano w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia patiromerem: wykorzystanie patiromeru (na podstawie odsetka dni); zmiana stężenia K <sup>+</sup> (przed i po inicjacji terapii); i kontynuacja RAASI.	Uwzględniono 288 weteranów z hiperkaliemią. Charakterystyki wyjściowe to: mediana wieku 70 lat, rasa afroamerykańska 24%, cukrzyca 83%, HF 32%, PChN 95%, mediana stężenia K <sup>+</sup> 5,7 mmol/l. Po 1, 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji mediana dni stosowania leczenia dla patiromeru wyniosła odpowiednio 100%, 66% i 44%. Redukcja stężenia K <sup>+</sup> po inicjacji patiromeru wynosiła średnio -1,0 mmol/l (p < 0,001). Po 3-6 miesiącach 71% pacjentów stosujących patiromer miało poziom K <sup>+</sup> <5,1 mmol/l, a 95% miało K <sup>+</sup> <5,5 mmol/l. Terapię RAASI kontynuowano u >80-90% pacjentów leczonych patiromerem.	Wyniki dotyczące zastosowania w warunkach rzeczywistej praktyki sugerują, że patiromer jest stosowany w przewlekłym leczeniu hiperkaliemii. Klinicznie istotne zmniejszenie stężenia K <sup>+</sup> obserwowano we wszystkich punktach czasowych badania. Skuteczne leczenie hiperkaliemii mogło przyczynić się do obserwowanego wysokiego odsetka kontynuacji terapii RAASI.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Pecoits-Filho 2021a	Retrospektywne badanie obserwacyjne	Pacjenci z PChN wyłonieni na podstawie współczesnych (kwiecień 2018-październik 2020) danych uzyskanych od niemieckich uczestników badania CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps).	W okresie obserwacji zidentyfikowaliśmy 136 użytkowników patiromerów (116 z pasującym pomiarem K). Jako porównanie wykorzystano pacjentów z eGFR <60ml/min/1,73m <sup>2</sup> i stężeniem potasu w surowicy 4mEq/l, którzy nigdy nie rozpoczęli leczenia patiromerem podczas obserwacji. Wykorzystano najnowsze informacje laboratoryjne i dotyczące stosowania leków dostępne w okresie 6 miesięcy przed punktem początkowym, który został zdefiniowany jako pierwsze użycie patiromeru, 1 kwietnia 2018 r., lub wejście do badania PDOPPS. Mediana czasu między ostatnim pomiarem Kp a wartością wyjściową wyniosła 45 dni w przypadku osób nie stosujących patiromeru i 4 dni w przypadku osób stosujących patiromeru. Modele regresji logistycznej zostały wykorzystane do zbadania powiązań między czynnikami pacjenta i czy pacjent był w grupie patiromeru, czy w grupie porównawczej. Czas leczenia patiromerem oszacowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, cenzurując zgon, dializę, przeszczep lub utratę obserwacji.	Patiromer przepisano ≥2 pacjentom w 11 poradniach, 1 pacjentowi w 19 poradniach i zero pacjentów w 57 poradniach. Pacjenci, którym przepisano patiromer, mieli niższy eGFR (23,2 [15,8, 28,6] vs 36,9 [27,7, 46,3] ml/min) i wyższe wartości K w surowicy (5,6 [5,4, 6,1] vs 4,6 [4,3, 5,0] ml/min). Nie było większych różnic w zależności od stosowania patiromeru w innych cechach demograficznych, klinicznych i biochemicznych. Pomimo różnic w K w surowicy, stosowanie inhibitorów RAAS było podobne u osób stosujących patiromer (83%) i niestosujących (80%). 33% pacjentów stosujących patiromer przepisano polistyrenosulfonian (SPS) przed rozpoczęciem leczenia patiromerem. W wielu modelach regresji logistycznej (w tym K w surowicy, stadium PChN, płeć, wiek, przepisywanie RAASi, cukrzyca, choroba wieńcowa, niewydolność serca) stosowanie patiromeru było silnie związane z bardziej zaawansowanym stadium PChN (niezależnie od wysokiego K w surowicy), z ilorazem szans rozpoczęcia >3 dla stadium 4 lub 5 PChN w porównaniu do stadium 3. Wśród nowych użytkowników 90% pacjentów miało aktywne recepty po 30 dniach, a około połowa miała aktywną receptę po roku.	Głównymi predyktorami inicjacji patiromeru były zaawansowane stadium PChN i hiperkaliaemia. Decyzje dotyczące leczenia nie wydawały się być oparte na innych cechach pacjenta lub klinicznych. Patiromer był często przepisywany pacjentom już otrzymującym alternatywną terapię HK (SPS), co sugeruje stosowanie raczej w przypadku przewlekłej hiperkaliaemii niż w odpowiedzi na ostre zdarzenie.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Pecoits-Filho 2021b	Obserwacyjne badanie RWE	Pacjenci w stadium 3-5 PChN rozpoczynający terapię patiromerem wyselekcjonowani na podstawie danych z lat 2018-21 niemieckich uczestników badania wyników i wzorców postępowania w PChN (CKDopps).	Czas trwania stosowania patiromeru oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, począwszy od rozpoczęcia leczenia patiromerem i cenzorowania pod kątem zgonu, dializy, przeszczepu lub utraty z obserwacji. Stężenia K <sup>+</sup> w surowicy są opisane jako średnia/mediana na początku badania oraz w zakresach 1-30, 31-90 i 91-180 dni podczas obserwacji, ograniczone do pacjentów utrzymujących terapię patiromerem.	Stosowanie patiromeru było ograniczone do 34 z 90 klinik. Zidentyfikowano 155 pacjentów stosujących patiromer, z czego 131 miało pomiar K <sup>+</sup> na początku obserwacji, a 110 miało co najmniej jeden pomiar kontrolny. 79% pacjentów stosujących patiromer było w stadium 4/5 PChN. Duży odsetek (95%) pacjentów stosujących patiromer kontynuował leczenie przez ponad miesiąc, a 53% osób, które przeżyły, kontynuowało leczenie przez ponad rok. Średnie stężenia K <sup>+</sup> w surowicy zmniejszyły się po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostały stabilne w trakcie leczenia w okresie obserwacji (do 180 dni).	U większości pacjentów nie obserwowano przerwania leczenia patiromerem przed upływem jednego roku od rozpoczęcia leczenia. Średnie poziomy K <sup>+</sup> w surowicy były niższe po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostawały stabilne w okresie obserwacji.
Pollack 2022	Badanie obserwacyjne	W badaniu wykorzystano dane dotyczące z baz ochrony zdrowia w USA, aby opisać zastosowanie leku u pacjentów, którzy zrealizowali ambulatoryjną receptę na SPS, patiromer lub SZC w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 30 czerwca 2020 r., bez wcześniejszej recepty dla tego leku w ciągu ostatnich 12 miesięcy.	Charakterystyka pacjentów i historia leczenia wiążącego potas zostały opisane na podstawie diagnoz i recept wystawionych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji. Obserwacje zostały opisane w odstępach 3-miesięcznych u pacjentów z dostępnymi danymi na końcu każdego odstępu.	Badana populacja obejmowała pacjentów, którzy otrzymali pierwszą receptę na leczenie redukujące poziom potasu: w przypadku 8314 pacjentów na SPS, w przypadku 5050 na patiromer i w przypadku 3005 na SZC. Obciążenie chorobami współwystępującymi było podobne wśród poszczególnych kohort, z wyjątkiem wyższej częstości występowania zaawansowanej PChN (stadium 4-5) wśród pacjentów leczonych patiromerem (56,7%) i SZC (50,7%) niż wśród pacjentów, którym przepisano SPS (32,7%). Wcześniejsze stosowanie innych leków wiążących potas w ciągu ostatnich 12 miesięcy było najczęstsze wśród pacjentów rozpoczynających leczenie SZC (28,9%), a następnie patiromerem (18,9%) i SPS (4,3%). Odsetek pacjentów, którzy występowali o kolejne recepty, był wyższy wśród pacjentów stosujących nowsze leki; Odpowiednio 41% i 50% pacjentów rozpoczynających terapię patiromerem i SZC zrealizowało kolejne recepty w ciągu 0-3, jak i 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z 6% wśród pacjentów rozpoczynających SPS.	Pacjenci leczeni nowszymi lekami wiążącymi potas w rutynowej opiece ambulatoryjnej kontynuują leczenie hiperkaliemii w większym stopniu niż pacjenci leczeni konwencjonalnymi lekami wiążącymi potas. Wyniki badania sugerują, że leki wiążące potas wypełniają ważną lukę w leczeniu podtrzymującym hiperkaliemii i mogą stanowić okazję do optymalizacji leczenia RAASi zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Rossignol 2021	Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych	Pacjenci, u których przepisywano patiromer w praktyce klinicznej.	Dane dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu dotyczące, zebrane i zarejestrowane w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zostały przeanalizowane za okres od stycznia 2016 do września 2019 roku. Wykorzystano usystematyzowane metody gromadzenia danych, takie jak program wsparcia pacjentów, jak i te nieusystematyzowane (tj. dobrowolnie zgłaszane przez pracowników służby zdrowia, pacjentów i właściwe organy na całym świecie). Skumulowany roczny wskaźnik śmiertelności (zdarzenia na 100 pacjentolat [PY]) dla okresu analizy na podstawie bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano ze wskaźnikiem uzyskanym w najdłuższym dotychczas badaniu klinicznym patiromeru (do 52 tygodni leczenia). W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych (% zdarzeń/100 PY) dla zdarzeń zebranych w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano z częstością (% pacjentów ze zdarzeniem/pacjentów narazonych) zdarzeń zebranych w programie badań klinicznych (N = 666).	W ciągu 4 lat globalna baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawierała szacunkowo 45 000 PY (17 823 indywidualnych opisów przypadków i 38 109 zdarzeń niepożądanych), przy czym większość przypadków (95%) pochodziła z USA; > 85% pacjentów stosowało dawkę 8,4 g/dzień. W sumie zgłoszono 1214 zgonów, ze skumulowanym rocznym współczynnikiem śmiertelności wynoszącym 2,69/100 PY (w porównaniu z 5,70 zgonów/100 PY w 52-tygodniowym badaniu klinicznym). Wskaźniki globalnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla dwóch najczęstszych działań niepożądanych, zaparć i biegunki, wynosiły odpowiednio 6,90 i 3,48%. Odpowiednie częstości wyniosły 7,2 i 4,8% w programie badań klinicznych. Częstość zgłaszania działań niepożądanych związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w postaci zmniejszonego stężenia potasu we krwi wyniosła 0,45%; stężenie potasu w surowicy < 3,5 mmol/l zgłoszono u 4,7% pacjentów uczestniczących w programie badań klinicznych. W przypadku hipomagnezemii lub obniżonego stężenia magnezu we krwi, częstość zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wynosiła odpowiednio 0,02 i 0,16% i obserwowano je odpowiednio u 5,3 i 0,8% pacjentów w programie badań klinicznych.	Globalne dane z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na przestrzeni 4 lat potwierdziły, że tolerancja i bezpieczeństwo patiromeru w praktyce klinicznej są przewidywalne i zgodne z danymi z badań klinicznych, bez żadnych dowodów na jakiegokolwiek nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa.



Nazwa/kod badania	Metodyka			Wyniki	Wnioski
	Typ badania	Pacjenci	Sposób oceny		
Toto 2018	Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych	Pacjenci objęci opieką medyczną w warunkach rzeczywistych	Zastosowanie patiromeru i SPS oceniano przy wykorzystaniu aptecznych danych receptowych z bazy ubezpieczeń medycznych z lat 2016-2017. Włączano pacjentów, którzy mieli co najmniej jedno podanie patiromeru /SPS. Datą początkową analizy była data pierwszego podania leku w czasie analizy. Wykluczano pacjentów, którzy nie mieli wyjściowego poziomu potasu co najmniej 5,0 mEq/l lub 6 miesięcy ciągłego ubezpieczenia. Obserwacja trwała do momentu wykluczenia z ubezpieczenia, zgonu, 31.12.2017 lub po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze. Oceniano początkowy schemat dawkowania, odsetek pacjentów ze zmianą dawki i czas trwania terapii.	610 i 5556 pacjentów otrzymywało odpowiednio patiromer i SPS w czasie trwania badania. Charakterystyka pacjentów była następująca: mediana wieku: 74/75 lat; odsetek kobiet: 41/49%; dofinansowanie dla osób o niskich dochodach: 37/27%; PChN: 63/47%; HF: 18/24%. W 6. miesiącu po dacie rozpoczęcia analizy, 339 (56%)/3785 (68%) pacjentów otrzymujących odpowiednio patiromer i SPS pozostało niecenzorowanych. Początkowa dawka wynosiła 8,4 g (patiromer) i 15 g (SPS) odpowiednio u 95% i 71% pacjentów. Zwiększanie dawki patiromeru /SPS (<10% / <2%) i zmniejszanie (<2% / <1%) nie było częste. w 6. miesiącu ok. 30%/2% pacjentów pozostało ciągle stosujących patiromer /SPS.	Wykazano większą tolerancję patiromeru, co może sugerować zalecenie patiromeru w przypadku długotrwałej terapii obniżającej poziom potasu.
Toto 2019	Badanie obserwacyjne RWE	Pacjenci rozpoczynający leczenie patiromerem, SPS oraz pacjenci z hiperkaliemią, ale bez ekspozycji na substancję wiążącą K <sup>+</sup> (NoKb)	Pacjenci zostali zidentyfikowani w dużej, z narodowej bazy danych roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego, Optum Clinformatics Datamart, podczas dwuletniego okresu badania (1.01.2016 do 31.12.17). Datą rozpoczęcia obserwacji była data pierwszego podania leku obniżającego poziom K <sup>+</sup> lub pierwszej diagnozy hiperkaliemii. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy poziom K <sup>+</sup> w surowicy większy lub równy 5,0 mEq/l. Podczas obserwacji pacjenci stosujący PAT i SPS byli stale ekspozowani na odpowiedni czynnik wiążący K <sup>+</sup> - pacjenci z NoKb nie mieli wdrożonego leczenia obniżającego poziom K <sup>+</sup> . Wyniki badania obejmowały: różnicę 6 miesięcy przed obserwacją vs 6 miesięcy po obserwacji w odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (SOR). Zmianę procentową przed i po rozpoczęciu obserwacji analizowano za pomocą testu statystycznego McNemara dla par danych nominalnych.	Do badania włączono 610 pacjentów stosujących PAT, 5556 pacjentów stosujących SPS i 21 282 pacjentów NoKb. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji 106 pacjentów stosujących PAT, 69 pacjentów stosujących SPS i 12596 pacjentów NoKb było stale ekspozowanych na leczenie i nieocenzorowanych. Ogólnie średnia wieku wynosiła 75 lat, a 51% stanowili mężczyźni. Choroby współistniejące (wszystkie kohorty) obejmowały: PChN (48%), ESRD (3%), CHF (23%) i DM (47%). PAT wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem (p<0,05) odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR. SPS wiązał się z nieistotnym zmniejszeniem odsetka przyjęć pacjentów i brakiem zmian w wizytach na SOR. W przeciwieństwie do tego, NoKb wiązało się ze znacznym wzrostem odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR (p<0,001).	Po ciągłej ekspozycji pacjenci otrzymujący patiromer najmniejsze prawdopodobieństwo hospitalizacji lub wizyty na SOR.

## 8 Dyskusja i ograniczenia

### 8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania patiromeru (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (z dodatkowym współwystępowaniem niewydolności serca lub bez) w porównaniu do placebo.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali ROB 2 wg Cochrane dla badań randomizowanych. Ze względu na heterogeniczność badań, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 31.08.2023, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru:

- 4 kontrolowane randomizowane próby kliniczne;
- 10 prac (zarówno pełno tekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych) opisujących badania efektywności praktycznej;
- 10 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądów systematycznych.

Dodatkowo włączono następujące publikacje w celu poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa o doniesienia inne niż RCT:

- 2 badania kliniczne nieodpowiadające w pełni kryteriom włączenia do niniejszego przeglądu;
- 1 jednoramienną fazę wstępną do badania włączonego w ramach analizy RCT;
- 1 badanie jednoramienne;
- 1 nieopublikowane badanie, którego wyniki dostarczyła firma Vifor.

Jako oddzielny rozdział uwzględniono dane dla populacji pacjentów dializowanych. W ramach tej analizy uwzględniono:

- 6 badań klinicznych;
- 4 badania z zakresu efektywności praktycznej.

Pod względem oceny ryzyka błędu systematycznego w przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych z 4 uwzględnionych w analizie badań klinicznych ogólna ocena błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane wskazywała na niskie ryzyko popętnienia błędu systematycznego. Fakt ten wynikał z tego, iż włączone badania były randomizowane, podwójnie (AMBER, PEARL-HF i DIAMOND) lub pojedynczo (OPAL-HK) zaślepione, o właściwej

metodyce, bez selektywnego przedstawiania wyników oraz dużej utraty pacjentów z obserwacji.

Wyniki i wnioski płynące z uwzględnionych w analizie opracowań wtórych są spójne pomiędzy poszczególnymi opracowaniami, jak również z wnioskami płynącymi z niniejszego przeglądu. Badania kliniczne monitorujące stosowanie patiromeru wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych. Stosowanie patiromeru wpłynęło również na ograniczenie dyskontynuacji RAASi. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.

Także opracowania z zakresu efektywności praktycznej potwierdzają skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, odmiennych niż ściśle kontrolowane warunki badania klinicznego. Również w warunkach rzeczywistej praktyki skuteczne leczenie hiperkaliemii mogło przyczynić się do obserwowanego wysokiego odsetka kontynuacji terapii RAASi.

Najważniejsze wyniki uzyskane w toku analizy badań RCT przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie na korzyść patiromeru oznaczono kolorem zielonym. Pozostałe wyniki nie uzyskały poziomu istotności statystycznej. Nie uzyskano wyników na niekorzyść patiromeru.

Tab. 47. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Pacjenci n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - 12. tydzień	126/147 (85,7%)	98/148 (66,2%)	3,06 (1,72; 5,43)	0,0001	19,50 (10,01; 28,99)	0,0001	5,13 (3,45; 9,99)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l - >10 i ≤12 tyg.	141/144 (97,9%)	126/140 (90,0%)	5,22 (1,47; 18,59)	0,0107	7,92 (2,43; 13,41)	0,0047	12,63 (7,46; 41,21)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki spironolaktonu- >10 i ≤12 tyg.	1/21 (4,8%)	0/23 (0,0%)	3,44 (0,13; 89,14)	0,4570	4,76 (-7,22; 16,74)	0,4361	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów wymagających zmniejszenia dawki spironolaktonu- >10 i ≤12 tyg.	3/21 (14,3%)	1/23 (4,3%)	3,67 (0,35; 38,35)	0,2780	9,94 (-7,19; 27,07)	0,2555	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD	102/147 (69,4%)	76/148 (51,4%)	2,15 (1,33; 3,46)	0,0017	18,04 (7,07; 29,01)	0,0013	5,54 (3,45; 14,15)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QD	22/147 (15,0%)	19/148 (12,8%)	1,19 (0,62; 2,31)	0,5976	2,13 (-5,77; 10,02)	0,5972	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QOD	2/147 (1,4%)	3/148 (2,0%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6596	-0,67 (-3,61; 2,28)	0,6572	-
AMBER	Ogólna	Nowy lek przeciwnadciśnieniowy lub zwiększenie dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	4/148 (2,7%)	0,11 (0,01; 2,04)	0,1380	-2,70 (-5,61; 0,20)	0,0680	-
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej	8/55 (15%)	27*/52 (60%)	0,16 (0,06; 0,40)	0,0001	-37,38 (-53,85; -20,91)	<0,0001	2,68 (1,86; 4,78)
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej	24*/55 (43%)	47*/52 (91%)	0,08 (0,03; 0,24)	<0,0001	-46,75 (-62,11; -31,39)	<0,0001	2,14 (1,61; 3,19)
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej	9/55 (16%)	32/52 (62%)	0,12 (0,05; 0,30)	<0,0001	-45,17 (-61,62; -28,73)	<0,0001	2,21 (1,62; 3,48)
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci nadal otrzymujący RAASI pod koniec fazy randomizowanej	52*/55 (94%)	23*/52 (44%)	21,86 (6,04; 79,08)	<0,0001	50,31 (35,54; 65,09)	<0,0001	1,99 (1,54; 2,81)
PEARL-HF	PChN i HF	Częstość występowania hiperkaliemii	1/15 (6,7%)	5/13 (38,5%)	0,11 (0,01; 1,16)	0,0664	-31,79 (-61,10; -2,49)	0,0335	3,15 (1,64; 40,16)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

\* Liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości procentowej.

Tab. 48. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER	Ogólna	Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień	147	-11,70	14,85	148	-10,80	15,21	-0,90 (-4,33; 2,53)	0,6074
AMBER	Ogólna	Kumulatywna dawka spironolaktonu	148	2942,3	80,1 <sup>^</sup>	147	2580,7	95,8 <sup>^</sup>	384,7 <sup>^^</sup> (140,4; 629,0)	0,0021
AMBER	Ogólna	Czas trwania ekspozycji na spironolakton	147	75,6	1,6 <sup>^</sup>	148	68,6	1,9 <sup>^</sup>	7,1 <sup>^^</sup> (2,2; 12,0)	0,0045
AMBER	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,3-4,7 mEq/l	Zmiana poziomu potasu w surowicy - 12. tydzień	62	0,16	0,47	64	0,40	0,49	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,0059
AMBER	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,7-5,1 mEq/l		82	-0,09	0,44	76	0,03	0,47	-0,12 (-0,26; 0,02)	0,1002
AMBER	Ogólna		144	0,02	0,47	140	0,20	0,51	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,0023
AMBER	Ogólna	Jakość życia - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L	147	4,80	9,70	148	2,80	12,17	2,00 (-0,51; 4,51)	0,1194
OPAL-HK	Ogólna	Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej	55	0,00 <sup>#</sup>	-0,3; 0,3 <sup>##</sup>	52	0,72 <sup>#</sup>	0,22; 1,22 <sup>##</sup>	0,72 (0,46; 0,99)	<0,001
PEARL-HF	PChN i HF	Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień	15	-0,14	0,58	13	0,38	0,58	-0,52 (-0,95; -0,09)	0,0254

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); b.d. - brak danych.

<sup>^</sup> SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

<sup>^^</sup> LSM - różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami.

<sup>#</sup> Mediana.

<sup>##</sup> IQR

Tab. 49. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT.

Punkt końcowy	AMBER		OPAL-HK			PEARL-HF	
	Populacja ogólna		Populacja ogólna			Subpopulacja pacjentów z HF i PChN	
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Faza wstępna	Faza randomizowana		Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)
Patiromer n/N (%)			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	82/147 (56%)	79/148 (53%)	114/243 (47%)	26/55 (47%)	26/52 (50%)	30/56 (54%)	15/49 (31%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/147 (1%)	3/148 (2%)					
Poważne zdarzenia niepożądane	1/147 (1%)	4/148 (3%)	3/243 (1%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	2/56 (4%)	2/49 (4%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	10/147 (7%)	21/148 (14%)	15/243 (6%)	1/55 (2%)	1/52 (2%)	4/56 (7%)	3/49 (6%)
Hiperkalemia prowadząca do przerwania leczenia	2/147 (1%)	11/148 (7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0/147 (0%)	1/148 (1%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Hiperkalemia lub podwyższony poziom potasu we krwi	9/147 (6%)	14/148 (9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Uszkodzenie nerek	13/147 (9%)	10/148 (7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Ból głowy	9/147 (6%)	11/148 (7%)	b.d.	2/55 (4%)	4/52 (8%)	b.d.	b.d.
Biegunka	9/147 (6%)	8/148 (5%)	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	1/49 (2%)
Niedociśnienie	9/147 (6%)	6/148 (4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Zaparcia	b.d.	b.d.	26/243 (11%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	0/49 (0%)
Hipomagnezemia	b.d.	b.d.	8/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Nudności	b.d.	b.d.	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.
Niedokrwistość	b.d.	b.d.	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Przewłękła niewydolność nerek	b.d.	b.d.	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	b.d.	b.d.	b.d.	2/55 (4%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.
Wymioty	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/56 (4%)	0/49 (0%)
Wzdęcia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/56 (7%)	0/49 (0%)

n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie.

## 8.2 Zidentyfikowane ograniczenia analizy i dostępnych danych

Ze względu na heterogeniczność badań włączonych do analizy, nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz, a dane dla poszczególnych badań przedstawiono w osobnych podrozdziałach. Heterogeniczność badań wynikała z ich konstrukcji. Badanie OPAL-HK odróżniał od pozostałych badań projekt badania: miało ono dwie fazy – 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia. Oznacza to, iż na etapie kontrolowanej fazy badania pacjenci byli już uprzednio leczeni patiromerem w warunkach badania klinicznego, a faza kontrolowana miała na celu porównanie sytuacji odstawienia leczenia z jego kontynuacją. Taka sytuacja nie miała miejsca w przypadku pozostałych badań, gdzie pacjenci byli naiwni na leczenie hiperkaliemii. W badaniu AMBER porównywano leczenie skojarzone patiromerem i spironolaktonem z terapią placebo i spironolaktonem, a badanie trwało 12 tygodni. Badanie PEARL-HF trwało 4 tygodnie. Różnice wynikają także z uwzględnionych populacji. W przypadku badania AMBER byli to pacjenci z PChN i opornym nadciśnieniem, w przypadku badania OPAL-HK - pacjenci z PChN otrzymujący RAASi, natomiast w badaniu PEARL-HF - pacjenci z niewydolnością serca i: PChN (50% pacjentów w grupie patiromeru i 63% w grupie placebo) lub hiperkaliemią w wywiadzie, przy czym na użytek analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla subpopulacji pacjentów ze współwystępującą PChN.

Wyniki pochodzące z badania PEARL-HF należy traktować z dodatkową ostrożnością, ponieważ stosowano w nim dawkę patiromeru wynoszącą 30 g na dobę, a więc dawkę przekraczającą tę zalecaną w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 8.3 Wyniki innych analiz

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zidentyfikowano raport AOTMiT opublikowany w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.

Rada Przejrzystości opiniując technologie lekowe brane pod uwagę w procesie tworzenia wykazu TLK, brała pod uwagę przede wszystkim

- dużą skuteczność kliniczną,
- akceptowalny profil bezpieczeństwa,
- niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Wskazuje to, iż AOTMiT uznała patiromer stosowany w hiperkaliemii za technologię o wysokiej wartości klinicznej, o niekwestionowanej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, której refundacja stanowiłaby odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną.

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opublikowanego w ramach wykazu TLK.

**Tab. 50. Raport AOTMiT w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.**

<b>Data wydania</b>	26.08.2021
<b>Tytuł</b>	Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych.
<b>Ocena niezaspokojonej potrzeby medycznej</b>	Polistyrenosulfonian sodu i polistyrenosulfonian wapnia nie są dobrze tolerowane, a ich stosowanie może wiązać się z zagrażającymi życiu skutkami ubocznymi. Dostępność bezpiecznych i skutecznych terapii jest niezaspokojoną potrzebą medyczną. Zgodnie z wytycznymi, patiromer może być stosowany w leczeniu hiperkaliemii w przypadkach nagłych zagrażających życiu. Nie odnaleziono alternatywnych opcji finansowanych ze środków publicznych.
<b>Ocena wielkości populacji docelowej</b>	Wielkość populacji docelowej oszacowano na 491 589 pacjentów.
<b>Ocena siły interwencji</b>	Badanie RLY5016-301: Choć badanie to wykazało korzyści ze stosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii i zmniejszenia ryzyka nawrotu, potrzebne są dodatkowe dane oceniające terapię patiromerem w perspektywie długoterminowej (>12 tygodni). Badanie RLY5016-205: Wśród pacjentów z hiperkaliemią stosowanie patiromeru powodowało statystycznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy po 4 tygodniach leczenia. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy związane z leczeniem patiromerem utrzymywało się następnie przez 1 rok długotrwałego leczenia.
<b>Ocena jakości dowodów naukowych</b>	Do głównych badań rejestracyjnych RLY5016-301 (dwuczęściowe, pojedynczo zaślepienie, randomizowane, III fazy) i RLY5016-205 (otwarte, randomizowane, II fazy) włączono osoby, które miały podwyższony poziom potasu w surowicy. Celem badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa patiromeru w leczeniu hiperkaliemii. W obu badaniach osiągnięto istotność statystyczną w pierwszorzędowych punktach końcowych dotyczących zmiany stężenia potasu w surowicy.
<b>Ocena niepewności wnioskowania</b>	1. Badanie RLY5016-205: brak zaślepienia, które mogło wpłynąć na rejestrację danych i raportowanie poprzez stronniczość obserwatora, pozwalającą na zaniżanie informacji o zdarzeniach niepożądanych; oraz brak komparatora, co zwiększa możliwość regresji do średniej, przyczyniając się do widocznego obniżenia poziomu potasu w surowicy. 2. Badanie RLY5016-301 było prawie w całości oparte na pomiarach stężenia potasu w surowicy, stopniach hiperkaliemii i hipokaliemii w różnych punktach czasowych oraz odsetku pacjentów, którzy je doświadczali. Zatem punkty końcowe są pochodnymi siebie nawzajem. Ani wydalanie potasu z moczem, ani z kałem nie było badane. Czas obserwacji w ramach badania nie był wystarczający do wiarygodnego potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa.
<b>Podsumowanie</b>	Lek Veltassa został dopuszczony do obrotu dnia 19.07.2017 r. i nie jest finansowany w Polsce. Nie spełnia kryteriów selekcji TLI, nie był oceniany przez AOTMiT. Pierwszorzędowe punkty końcowe badań rejestracyjnych dotyczą zmiany stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej. Wyniki były istotne statystycznie.

Zidentyfikowano także analizy oceniające efektywność kliniczną leku Veltassa wydane przez inne agencje oceny technologii medycznych z Europy i świata. Zestawienie najważniejszych wniosków płynących z tych analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 51. Analizy agencji oceny technologii medycznych dla patiromeru.**

<b>Organizacja, rok</b>	<b>Wskazanie</b>	<b>Analiza kliniczna</b>
CADTH 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek	W jednym 2-częściowym badaniu (OPAL-HK) patiromer był skuteczny w obniżaniu poziomu potasu w surowicy i utrzymywaniu prawidłowego poziomu potasu w surowicy. Analiza eksploracyjna wykazała, że 73% pacjentów leczonych patiromerem w części B nie wymagało dodatkowej modyfikacji dawek RAASi lub patiromeru w przypadku nawracającej hiperkaliemii w porównaniu z 33% pacjentów w grupie placebo.
G-BA/IQWiG 2018	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	W swojej dokumentacji firma wykorzystwała badanie rejestracyjne kontrolowane placebo OPAL-HK jako najlepszy dostępny dowód do oceny dodatkowych korzyści, mimo że, zgodnie z oświadczeniami firmy, badanie to nie spełniało kryteriów włączenia do oceny efektywności klinicznej. Badanie OPAL-HK nie nadaje się do oszacowania dodatkowej korzyści ze stosowania patiromeru w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą, ponieważ grupa porównawcza badania nie spełnia specyfikacji G-BA dotyczących odpowiedniej terapii porównawczej. Ponadto, czas trwania randomizowanej części badania, wynoszący 8 tygodni, jest wyraźnie zbyt krótki.



Organizacja, rok	Wskazanie	Analiza kliniczna
		Dlatego nie ma odpowiednich danych do oceny dodatkowej korzyści patiromeru w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z hiperkaliemią.
HAS 2019	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Rzeczywista korzyść kliniczna produktu Veltassa jest duża. Veltassa nie zapewnia klinicznej wartości dodanej w obecnej strategii terapeutycznej leczenia hiperkaliemii u dorosłych, która obejmuje żywice kationowymiennne i diuretyki. Wykazano skuteczność leku w zmniejszaniu i normalizacji poziomu potasu w surowicy oraz zapobieganiu nawrotom hiperkaliemii w porównaniu z placebo. Brak jest dostępnych danych dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych z zakresu zachorowalności i śmiertelności. Nie przeprowadzono bezpośrednich porównań z innymi żywicami kationowymiennnymi lub diuretykami tiazydowymi i pętłowymi. Niepewność dotycząca bezpieczeństwa terapii trwającej dłużej niż rok.
NCPE 2019	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Analizę oparto na badaniu OPAL, a także pomocniczo na AMETHYST-DN, PEARL-HF i TOURMALINE. Wykazano skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa patiromeru.
NICE 2020	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Badania kliniczne pokazują, że patiromer obniża stężenie potasu w surowicy, jednak nie ma dowodów klinicznych, że przedłuża życie lub poprawia jakość życia. Patiromer może umożliwić pacjentom dalsze stosowanie RAAS (leki stosowane w leczeniu niewydolności serca i chorób nerek) przez dłuższy czas lub w większych dawkach. Może to przedłużyć życie i poprawić jakość życia.
SMC 2021	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Patiromer sorbitex wapnia stanowi dodatkowy wybór leczenia w terapeutycznej klasie niewchłanianych związków kationowymiennnych, które działają jako selektywne środki wiążące potas.
ZN 2018	Leczenie hiperkaliemii u dorosłych	Pośrednie porównania patiromeru z polistyrenosulfonianem sodu (SPS) o małej dawce bez sorbitolu i polistyrenosulfonianem wapnia (CPS) o małej dawce bez sorbitolu są trudne ze względu na różnice w projekcie badania, charakterystyce pacjentów, pomiarach wyników i czasie trwania obserwacji. Wydaje się, że wszystkie trzy leki są w stanie długoterminowo obniżyć poziom potasu w surowicy, a tym samym umożliwiają kontynuację inhibitorów RAAS. Profile działań niepożądanych patiromeru, SPS i CPS są dość podobne i dotyczą głównie zaburzeń odżywiania i metabolizmu, takich jak hipomagnezemia i zaburzeń żołądkowo-jelitowych, takich jak zaparcia, biegunka, nudności i wymioty.

W poniższej tabeli podsumowano wnioski kliniczne płynące ze zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych noszących znamiona przeglądów systematycznych.

**Tab. 52. Opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych.**

Opracowanie	Wyniki i wnioski
Colbert 2020	<b>Włączone badania</b> Pitt 2011; AMETHYST-DN; Bushinsky 2015; Bushinsky 2016; AMBER; OPAL-HK; TOURMALINE; DIAMOND <b>Wyniki i wnioski</b> Nie przeprowadzono syntezy ilościowej. Badania kliniczne monitorujące stosowanie przez pacjentów przez okres do 1 roku wykazały klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu, utrzymującą się normokaliemię, wysoką tolerancję i brak poważnych zdarzeń niepożądanych.
Das 2018	<b>Włączone badania</b> AMETHYST-DN; PEARL-HF; OPAL-HK <b>Wyniki i wnioski</b> Odnotowano nieistotną poprawę śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu patiromeru niż placebo. Dane dotyczące hospitalizacji były niedostępne. Chociaż poważne zdarzenia żołądkowo-jelitowe były częstsze w grupie placebo, zaobserwowano istotne zmniejszenie ( $p = 0,02$ ) ryzyka nieciężkich zdarzeń żołądkowo-jelitowych w grupie placebo. Patiromer obniżył $K^+$ w surowicy bardziej niż placebo, a po placebo u większej liczby pacjentów wystąpiła hiperkaliemia. Wysokie dawki patiromeru wiązały się z lepszą skutecznością niektórych parametrów, ale z większą liczbą zdarzeń niepożądanych.
Meaney 2017	<b>Włączone badania</b> PEARL-HF; OPAL-HK; Ash 2015; Packham 2015; HARMONIZE <b>Wyniki i wnioski</b>

	<p>W metaanalizie stwierdzono istotną heterogeniczność z wartością I<sup>2</sup> w zakresie 80,6-99,6%. W każdym badaniu klinicznym wyniki stratyfikowano według nasilenia hiperkalemii i dawkowania; dlatego w metaanalizie uznano je za odrębne grupy leczenia. W przypadku patiromeru po 4 tygodniach odnotowano istotną zmianę w stężeniu potasu -0,70 mEq/l (95% CI: -0,48 do -0,91 mEq/l). W 3. dobie leczenia patiromerem zmiana potasu wyniosła -0,36 mEq/l (SD: 0,07-0,30). Pierwszorzędowy punkt końcowy dla ZS-9 – zmiana stężenia potasu po 48 godzinach – wyniosła -0,67 mEq/l (95% CI: -0,45 do -0,89 mEq/l). Do 1 godziny po podaniu ZS-9 zmiana stężenia potasu wyniosła -0,17 mEq/l (95% CI -0,05 do -0,30). Analiza zbiorczych działań niepożądanych wskazuje, że patiromer wiązał się z większymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (7,6% zaparcia, 4,5% biegunka) i niedoborem elektrolitów (7,1% hipomagnezemia), podczas gdy ZS-9 wiązał się z infekcjami dróg moczowych (1,1%) i obrzękiem (0,9%).</p> <p>Podsumowując, oba leki wykazywały statystycznie i klinicznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w pierwszorzędowym punkcie końcowym tej metaanalizy. Biorąc pod uwagę profil działań niepożądanych i obserwowane efekty zależne od czasu, ZS-9 może odgrywać większą rolę w leczeniu ostrej hiperkalemii.</p>
Montaperto 2016	<p><b>Włączone badania</b> PEARL-HF; OPAL-HK; AMETHYST-DN</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>We wszystkich trzech badaniach osiągnięto pierwszorzędowe punkty końcowe i obniżono stężenie potasu w surowicy. W badaniu PEARL-HF zwiększono odsetek pacjentów zdolnych do zwiększania dawki spironolaktonu z 25 mg/dobę do 50 mg/dobę u pacjentów z normokaliemią, u których występowała hiperkalemia w wywiadzie lub szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego &lt;60 ml/min. Badanie OPAL-HK umożliwiło pacjentom otrzymującym patiromer kontynuowanie terapii RAASI. Badanie AMETHYST-DN wykazało, że patiromer zmniejsza i utrzymuje średnie stężenie potasu w surowicy ≤5,0 mEq/l przez okres do jednego roku, z niskim odsetkiem hipokalemii. Zdarzenia niepożądane były podobne między badaniami. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym było zaparcie.</p> <p>Podsumowując, patiromer skutecznie zmniejsza stężenie potasu w surowicy, zapobiega nawrotom hiperkalemii i ogranicza odstawienie RAASI. W porównaniu z obecną terapią SPS, patiromer może być preferowaną opcją leczenia hiperkalemii. Patiromer jest dobrze tolerowany i nie wiąże się z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi.</p>
Natale 2020 (przegląd Cochrane)	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: AMBER; AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; TOURMALINE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>Pewność dowodów była niska dla wszystkich wyników. Podzielono wyniki na leczenie nowszymi lekami (patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy) i starszymi lekami (polistyrenosulfonian wapnia i polistyrenosulfonian sodu). Patiromer lub cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy mogą mieć niewielki lub żaden wpływ na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) (4 badania, 688 uczestników: RR=0,69, 95% CI 0,11, 4,32; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Wpływ leczenia starszych środków wiążących potas na zgon (z jakiegokolwiek przyczyny) był nieznan. W jednym badaniu zgłoszono jeden zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w związku ze środkiem wiążącym potas, wykazując, że nie ma różnicy między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w PChN i HD. Nie było dowodów na różnicę między patiromerem lub cyklokrzemianem sodowo-cyrkonowym a placebo pod względem jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) pod koniec leczenia (jedno badanie). Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na nudności (3 badania, 229 uczestników: RR 2,10, 95% CI 0,65, 6,78; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności), biegunka (5 badań, 720 uczestników: RR 0,84, 95% CI 0,47, 1,48; I<sup>2</sup> = 0%; niska pewność) oraz wymioty (2 badania, 122 uczestników: RR 1,72, 95% CI 0,35 do 8,51; I<sup>2</sup> = 0%; niska pewność) w PChN. Leki wiążące potas mogą obniżyć stężenie potasu w surowicy (pod koniec leczenia) (3 badania, 277 uczestników: MD -0,62 mEq/l, 95% CI -0,97, -0,27; I<sup>2</sup> = 92%; dowody niskiej pewności) w PChN i HD. Leki wiążące potas miały niepewny wpływ na zaparcia (4 badania, 425 uczestników: RR 1,58, 95% CI 0,71, 3,52; I<sup>2</sup> = 0%; dowody niskiej pewności) w PChN. Substancje wiążące potas mogą obniżyć skurczowe ciśnienie krwi (BP) (2 badania, 369 uczestników: MD -3,73 mmHg, 95% CI -6,64 do -0,83; I<sup>2</sup> = 79%; dowody niskiej pewności) i rozkurczowe BP (jedno badanie) na koniec leczenia. W żadnym badaniu nie podano danych dotyczących wyników dotyczących zaburzeń rytmu serca lub poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Nie było różnicy między wysoką i niską dawką patiromeru w przypadku zgonu (nagła śmierć) (jedno badanie), udaru mózgu (jedno badanie), zawału mięśnia sercowego (jedno badanie) lub zaparc (jedno badanie).</p>
Palaka 2018	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; TOURMALINE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>Zidentyfikowano 4 badania dot. patiromeru, z których 3 obejmowały fazę korekcji (AMETHYST-DN [faza 2], OPAL-HK [faza 3], TOURMALINE [faza 4]); dane z tych faz wskazują, że patiromer skutecznie obniżał poziom S-K<sup>+</sup> w ciągu 4 tygodni od leczenia (P&lt;0,001). W fazie podtrzymującej zarówno OPAL-HK, jak i PEARL-HF (badanie II fazy dotyczące utrzymania normokalemii), istotnie więcej pacjentów otrzymujących placebo niż patiromer doświadczyło nawrotu hiperkalemii (OPAL-HK: P&lt;0,001, PEARL-HF: P=0,015).</p>
Schaefer 2016	<p><b>Włączone badania</b> Dot. patiromeru: OPAL-HK; PEARL-HF</p>

	<p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>Dane dotyczące skuteczności SPS są ograniczone do średniego zmniejszenia stężenia potasu o 1,8 mEq/l w 14-osobowej niekontrolowanej serii przypadków. CLP nie zmniejszył częstości występowania hiperkaliemii w porównaniu z placebo. Patiromer skutecznie utrzymywał stężenie potasu na poziomie 0,45 do 0,72 mmol/l niższym niż placebo, jednocześnie umożliwiając dostosowanie dawki spironolaktonu u większej liczby pacjentów (91% vs 74%, p = 0,019). SZC również bezpiecznie i skutecznie normalizował i utrzymywał poziom potasu u pacjentów otrzymujących inhibitory RAAS (71%-85% vs 48% dla placebo, p &lt; 0,01).</p> <p>Obecnie literatura nie popiera skuteczności SPS i CLP pod względem zapobiegania hiperkaliemii związanej z inhibitorami RAAS. Patiromer i SZC bezpiecznie i skutecznie obniżają poziom potasu w surowicy i zapobiegają ponownemu rozwojowi hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących inhibitory układu RAAS odpowiednio przez okres do 4 i 8 tygodni.</p>
Shrestha 2021	<p><b>Włączone badania</b></p> <p>AMER; Anker 2015; Ash 2015; DIALIZE; Packham 2014; ENERGIZE; PEARL-HF; Rafique 2020; OPAL-HK; HARMONIZE</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>Patiromer miał niższy odsetek hiperkaliemii (OR = 0,44; 95% CI, 0,22-0,89) w porównaniu ze standardem opieki. Analiza nie wykazała istotnych różnic między dwiema grupami pod względem ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych. Porównanie grupy SZC-10 ze standardową opieką nie wykazało istotnych różnic w występowaniu hiperkaliemii podczas leczenia, ogólnych działań niepożądanych, jakichkolwiek poważnych/specyficznych działań niepożądanych lub przerwania leczenia w wyniku działań niepożądanych, ale wykazało wyższy wskaźnik obrzęk w grupie leczonej (OR = 6,77; 95% CI, 1,03-44,25). Podobnie nie zaobserwowano istotnych różnic między 2 dawkami SZC pod względem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, hiperkaliemii, zaparc, biegunki lub infekcji dróg moczowych, podczas gdy obrzęk był wyższy u pacjentów otrzymujących SZC-10 (OR = 3,13; 95% CI, 1,19-8,27).</p> <p>Podsumowując, u pacjentów z ostrą hiperkaliemią lekiem z wyboru jest SZC ze względu na szyb, prawdopodobnie ze względu na zwiększenie wchłaniania sodu, które może mieć poważne niepożądane konsekwencje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca. Stwierdzono zatem, że oba leki są bezpieczne w leczeniu hiperkaliemii.</p>
Scicchitano 2022	<p><b>Włączone badania</b></p> <p>Dot. patiromeru: AMETHYST-DN; OPAL-HK; PEARL-HF; Zhuo 2022; Kovesdy 2019; Kovesdy 2020; Piña 2020</p> <p><b>Wyniki i wnioski</b></p> <p>W badaniu OPAL HK oceniano wpływ u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, otrzymujących RAAS i z poziomem K<sup>+</sup> w surowicy między 5,1 a 6,5 mEq/l. Siedemdziesiąt sześć procent pacjentów wykazało prawidłowy poziom K<sup>+</sup> po 4 tygodniach leczenia; w fazie podtrzymującej tylko 15% pacjentów wykazywało HK (w porównaniu z 60% w grupie placebo). Wykazano, że wpływ patiromeru na poziomy K<sup>+</sup> w surowicy utrzymywał się, gdy związek był podawany przez długi okres czasu. Badanie AMETHYST-DN właśnie wykazało niższe poziomy K<sup>+</sup>, gdy patiromer był podawany przez 52 tygodnie. W badaniu PEARL-HF wdrożono terapię u osób z przewlekłą HF i HK, które przerwały RAAS lub miały CKD (eGFR &lt; 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>). Pacjenci zostali również poddani wdrożeniu terapii MRA; 91% pacjentów osiągnęło docelowy cel spironolaktonu przy poziomie K<sup>+</sup> utrzymującym się w normie. Subanaliza badania AMETHYST-DN wykazała, że stosowanie patiromeru było bezpieczne i dobrze tolerowane u pacjentów z łagodną HF i leczonych RAASi.</p>

## 8.4 Siła dowodów

Przegląd systematyczny badań dotyczących zastosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek wskazuje na umiarkowanie wysoką siłę dowodów. Podczas analizy zidentyfikowano 3 badania randomizowane dotyczące porównania patiromeru z placebo. Nie było możliwości przeprowadzenia metaanaliz wyżej wymienionych badań ze względu na różnice w ich projektach i charakterystykach, co obniża w pewnym stopniu jakość dowodów. Zidentyfikowano ponadto badania jednoramienne uwzględnione w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa oraz 8 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądów systematycznych.

Uwzględnione w analizie badania dotyczące patiromeru stanowią porównanie tej substancji z placebo, co przy niezaspokojonych potrzebach medycznych w tej grupie pacjentów w praktyce można uznać za standardowe postępowanie w tym wskazaniu.

W analizie zastosowano liczne punkty końcowe z zakresu efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa i tolerancji terapii. Wszystkie z tych punktów końcowych są ściśle związane

z analizowaną jednostką chorobową i stanowią preferowane miary oceny skuteczności terapii w tym wskazaniu. W badaniu AMBER oceniano ponadto wpływ leczenia na jakość życia pacjentów.

Włączone do analizy badania zostały ocenione wg skali RoB2 Cochrane jako niosące niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Fakt ten wynikał z tego, iż włączone badania były randomizowane, podwójnie (AMBER, PEARL-HF) lub pojedynczo (OPAL-HK) zaślepione, o właściwej metodyce, bez selektywnego przedstawiania wyników oraz dużej utraty pacjentów z obserwacji.

Ze względu na wspomniane ograniczenia siła dowodów oceniono na umiarkowanie wysoką.

Ocenę siły dowodów zgodnie ze skalą GRADE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 53. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie AMBER.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton w 12. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=3,06 (95% CI: 1,72; 5,43); p=0,0001; RD=19,50 (95% CI: 10,01; 28,99); p=0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a tą uzyskaną w 12. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD=-0,18 (-0,29; -0,07); p=0,0023	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Jakość życia - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD=2,00 (-0,51; 4,51); p=0,1194	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów otrzymujących spironolakton w dawce 50 mg w 12. tygodniu									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=2,15 (95% CI: 1,33; 3,46); p=0,0017; RD=18,04 (95% CI: 7,07; 29,01); p=0,0013	Istotna (6)	⊕⊕⊕⊕

Tab. 54. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie OPAL-HK.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD=0,72 (95% CI: 0,46; 0,99); p<0,001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Odsetek pacjentów, u których uzyskano co najmniej jeden pomiar poziomu potasu wskazujący na wartość $\geq 5,5$ mmol/l									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=0,16 (95% CI: 0,06; 0,40); p=0,0001; RD=-37,38 (95% CI: -53,85; -20,91); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=0,12 (95% CI: 0,05; 0,30); p<0,0001; RD=-45,17 (95% CI: -61,62; -28,73); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Pacjenci nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=21,86 (95% CI: 6,04; 79,08); p<0,0001; RD=50,31 (95% CI: 35,54; 65,09); p<0,0001	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

Tab. 55. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie PEARL-HF.

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników		
Liczba badań (rodzaj)	Ryzyko błędu systematycznego	Niepójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	MD=-0,52 (95% CI: -0,95; -0,09); p=0,0254	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Częstość występowania hiperkaliemii									
1 (RCT)	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń	Brak różnic	Nie zaobserwowano	Nie zaobserwowano	Brak	OR=0,11 (95% CI: 0,01; 1,16); p=0,0664 - 31,79 (95% CI: -61,10; -2,49); p=0,0335	Krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

## 9 Wnioski

W kontekście uzyskanych wyników zastosowanie patiromeru stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu hiperkaliemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek. Terapia patiromerem przyczynia się do obniżenia poziomu potasu w surowicy i umożliwienia dalszego stosowania RAASi wśród pacjentów, u których takie leczenie jest zalecane. Wnioskowanie jest zbieżne zarówno w przypadku dowodów pochodzących z badań RCT, jak i z dowodów na podstawie danych z rzeczywistej praktyki.

# Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

## Identyfikacja opracowań pierwotnych

**Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer[tw]	253
#2	RLY 5016[tw]	2
#3	RLY5016[tw]	8
#4	RLY-5016[tw]	2
#5	veltassa[tw]	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	256
#7	hyperkalemia[MeSH Terms]	6 618
#8	hyperkalemia[tw]	10 748
#9	hyperpotassemia[tw]	154
#10	#7 OR #8 OR #9	10 809
#11	#6 AND #10	223

**Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer	116
#2	RLY5016	12
#3	veltassa	10
#4	#1 OR #2 OR #3	121
#5	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	454
#6	hyperkalemia	1 789
#7	hyperpotassemia	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 791
#9	#4 AND #8	109

**Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'patiromer'/exp OR 'patiromer'	650
#2	'hyperkalemia'	29 889
#3	#1 AND #2	587



## Identyfikacja badań efektywności praktycznej

**Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer[tw]	253
#2	RLY 5016[tw]	2
#3	RLY5016[tw]	8
#4	RLY-5016[tw]	2
#5	veltassa[tw]	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	256
#7	hyperkalemia[MeSH Terms]	6 618
#8	hyperkalemia[tw]	10 748
#9	hyperpotassemia[tw]	154
#10	#7 OR #8 OR #9	10 809
#11	#6 AND #10	223

**Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 31.08.2022.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer	116
#2	RLY5016	12
#3	veltassa	10
#4	#1 OR #2 OR #3	121
#5	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	454
#6	hyperkalemia	1 789
#7	hyperpotassemia	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 791
#9	#4 AND #8	109

**Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'patiromer'/exp OR 'patiromer'	650
#2	'hyperkalemia'	29 889
#3	#1 AND #2	587

## Identyfikacja opracowań wtórnych

**Tab. 62. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer[tw]	253
#2	RLY 5016[tw]	2
#3	RLY5016[tw]	8
#4	RLY-5016[tw]	2
#5	veltassa[tw]	15
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	256
#7	hyperkalemia[MeSH Terms]	6 618
#8	hyperkalemia[tw]	10 748
#9	hyperpotassemia[tw]	154
#10	#7 OR #8 OR #9	10 809
#11	#6 AND #10	223

**Tab. 63. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	patiromer	116
#2	RLY5016	12
#3	veltassa	10
#4	#1 OR #2 OR #3	121
#5	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	454
#6	hyperkalemia	1 789
#7	hyperpotassemia	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 791
#9	#4 AND #8	109

**Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 31.08.2023.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'patiromer'/exp OR 'patiromer'	650
#2	'hyperkalemia'	29 889
#3	#1 AND #2	587

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Poniżej przedstawiono referencje prac włączonych do przeglądu systematycznego zidentyfikowanych w wyniku przeszukiwania elektronicznych baz danych i referencji odnalezionych doniesień.

### Badania pierwotne

Tab. 65. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Charakterystyka publikacji
AMBER	Agarwal 2018	Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Romero A, White WB, Williams B. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. <i>Am J Nephrol.</i> 2018;48(3):172-180. doi: 10.1159/000492622. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176673; PMCID: PMC6214611.	Uzasadnienie i projekt
AMBER	Agarwal 2019a	Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533906.	Główna publikacja
AMBER	Agarwal 2019b	Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo M, Warren S, Ma J, Conrad A, White WB, Williams B. Patiromer vs. Placebo to Enable Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension and CKD According to Baseline Kidney Function (AMBER Trial). <i>JASN</i> 2019;30: 14.	Abstrakt post-hoc
AMBER	Rossignol 2020a	Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, White WB, Agarwal R. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2020 Aug;22(8):1462-1471. doi: 10.1002/ehfj.1860. Epub 2020 May 25. PMID: 32452085; PMCID: PMC7540031.	Wyniki z subpopulacji z HF
AMBER	Rossignol 2020b	Rossignol P, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B, Agarwal R. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): prespecified results by baseline serum potassium. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> 2020; 35; SUPPL 3. iii38-	Wyniki w subpopulacjach ze względu na wyjściowy poziom potasu
OPAL-HK	Pitt 2015	Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ehfj.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.	Subpopulacja pacjentów z HF
OPAL-HK	Weir 2015	Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.	Główna publikacja
OPAL-HK	Weir 2016	Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. <i>Kidney Int.</i> 2016 Sep;90(3):696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.019. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350174.	Miary laboratoryjne i BP

OPAL-HK	Weir 2017	Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, Wilson DJ, Epstein M. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. <i>J Hypertens.</i> 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278. PMID: 28129247; PMCID: PMC5377986.	Pacjenci stosujący diuretyki vs pacjenci niestosujący diuretyków
OPAL-HK	Weir 2018	Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, Pitt B, Bakris GL. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. <i>Am J Med.</i> 2018 May;131(5):555-564.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29180023.	Subpopulacja starszych pacjentów
PEARL-HF	Buysse 2012	Buysse JM, Huang IZ, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. <i>Future Cardiol.</i> 2012 Jan;8(1):17-28. doi: 10.2217/fca.11.71. PMID: 22185443.	Dodatkowa publikacja
PEARL-HF	Pitt 2011	Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. <i>Eur Heart J.</i> 2011 Apr;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208974; PMCID: PMC3069389.	Główna publikacja
PEARL-HF	Pitt 2018	Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M; Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. <i>ESC Heart Fail.</i> 2018 Jun;5(3):257-266. doi: 10.1002/ehf2.12265. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369537; PMCID: PMC5933966.	Dodatkowa publikacja
DIAMOND	Butler 2022	Butler J, Anker SD, Lund LH, Coats AJS, Filippatos G, Siddiqi TJ, Friede T, Fabien V, Kosiborod M, Metra M, Piña IL, Pinto F, Rossignol P, van der Meer P, Bahit C, Belohlavek J, Böhm M, Brugs JJ, Cleland JGF, Ezekowitz J, Bayes-Genis A, Gotsman I, Goudev A, Khintibidze I, Lindenfeld J, Mentz RJ, Merkely B, Montes EC, Mullens W, Nicolau JC, Parkhomenko A, Ponikowski P, Seferovic PM, Senni M, Shlyakhto E, Cohen-Solal A, Szecsódy P, Jensen K, Dorigotti F, Weir MR, Pitt B. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. <i>Eur Heart J.</i> 2022 Nov 1;43(41):4362-4373.	Główna publikacja

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 66. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja
Ali 2020	Ali I, Chinnadurai R, Comea G, Intorcio M, Kalra PA. The role of patiromer: Comparing OPAL-HK data with untreated real-world patients in the United Kingdom—A retrospective, propensity-matched analysis. <i>PLoS ONE</i> (2020) 15:8 August Article Number: e0237467. Date of Publication: 1 Aug 2020.
Cooney 2020	Cooney DN, Fox EM, Low MB, Desai N. A medication use evaluation of patiromer in a clinical practice setting at a veteran's affairs medical center. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2020) 31 (228). Date of Publication: 2020; 228.
Kovesdy 2019b	Kovesdy C, Gosmanova E, Woods S, Fogli J, Rowan C, Hansen J, Sauer B. Patiromer and raas inhibitor utilization in U.S. Veterans with hyperkalemia. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> (2019) 25 3-A SUPPL. (S45). Date of Publication: 1 Mar 2019; S45.
Kovesdy 2020	Kovesdy CP, Gosmanova EO, Woods SD, Fogli JJ, Rowan CG, Hansen JL, Sauer BC. Real-world management of hyperkalemia with patiromer among United States Veterans. <i>Postgrad Med.</i> 2020 Mar;132(2):176-183. doi: 10.1080/00325481.2019.1706920. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31971043.
Pecoits-Filho 2021a	Pecoits-Filho R, Muenz D, McCullough KP, Duttlinger J, Calice-Siva V, Massy Z, Bieber B, Golden J, Robinson B, Fliser D, Wegmann LG, Reichel H. Patiromer pharmacoutilization in real-world German CKD patients with moderately to severely reduced EGFR. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2021) 36: SUPPL 1 (i295). Date of Publication: 1 May 2021; suppl 1; i295.

Pecoits-Filho 2021b	Pecoits-Filho R, Muenz DG, McCullough K, Massy Z, Bieber B, Robinson BM, Fliser D, Golden J, Quinn CPM, Calice-Silva V, De Arellano AR, Reichel H. Time on patiromer therapy and impact on serum potassium levels in real-world german CKD patients. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2021) 32 (690-691). Date of Publication: 2021; 690-691.
Pollack 2022	Pollack C, LeśÉN E, Järbrink K, Abiy A, Khezrian M, Bhalla N. POS-306 OUTPATIENT TREATMENT PATTERNS IN HYPERKALEMIA: AN OBSERVATIONAL STUDY IN THE US. <i>Kidney International Reports</i> (2022) 7:2 Supplement (S137-S138). Date of Publication: 1 Feb 2022 ISN World Congress of Nephrology (WCN) 2022 Abstracts, Book; 2; S137-S138.
Rossignol 2021	Rossignol P, David L, Chan C, Conrad A, Weir MR. Safety and Tolerability of the Potassium Binder Patiromer From a Global Pharmacovigilance Database Collected Over 4 Years Compared with Data from the Clinical Trial Program. <i>Drugs - Real World Outcomes</i> (2021) 8:3 (315-323). Date of Publication: 1 Sep 2021; 3; 315-323.
Toto 2018	Toto R, Rowan C, Alvarez P, Fogli J, Desai N. Real-world utilization of hyperkalemia management pharmacotherapy among medicare advantage patients. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> (2018) 24:10 A (S44). Date of Publication: 1 Oct 2018; 10 A; S44.
Toto 2019	Toto RD, Rowan CG, Alvarez P, Fogli J, Desai DN. SAT-204 PATIROMER AND HEALTHCARE RESOURCE UTILIZATION IN THE REAL-WORLD SETTING. <i>Kidney International Reports</i> (2019) 4:7 Supplement (S92-S93). Date of Publication: 1 Jul 2019; 7; S92-S93.

## Opracowania wtórne

Tab. 67. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja
Colbert 2020	Colbert GB, Patel D, Lerma EV. Patiromer for the treatment of hyperkalemia. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2020 Jun;13(6):563-570. doi: 10.1080/17512433.2020.1774363. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32511052.
Das 2018	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. Efficacy and Safety of Patiromer in Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Pharm Pract.</i> 2018 Feb;31(1):6-17. doi: 10.1177/0897190017692921. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28402156.
Meaney 2017a	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Pharmacotherapy.</i> 2017 Apr;37(4):401-411. doi: 10.1002/phar.1906. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28122118; PMCID: PMC5388568.
Meaney 2017b	Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Pharmacotherapy</i> (2017) 37:4(401-411). Date of Publication: 1 Apr 2017; 4; 401-411.
Montaperto 2016	Montaperto AG, Gandhi MA, Gashin LZ, Symoniak MR. Patiromer: a clinical review. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2016;32(1):155-64. doi: 10.1185/03007995.2015.1106935. Epub 2015 Nov 19. PMID: 26456884.
Natale 2020 (przegląd Cochrane)	Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Strippoli GF. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jun 26;6(6):CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2. PMID: 32588430; PMCID: PMC7386867.
Palaka 2018	Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, Bobrowska A, Langford B, Grandy S. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. <i>Int J Clin Pract.</i> 2018 Feb;72(2). doi: 10.1111/ijcp.13052. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29381246.
Schaefer 2016	Schaefer JA, Gales MA. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. <i>Ann Pharmacother.</i> 2016 Jun;50(6):502-10. doi: 10.1177/1060028016640794. Epub 2016 Mar 23. PMID: 27009290.
Shrestha 2021	Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, Baniya R, Cable CA, Kashiouris MG, Dixon DL, Kidd JM, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S. Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate in Treatment of Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> (2021) 95 Article Number: 100635. Date of Publication: 1 Jan 2021.
Scicchitano 2022	Scicchitano P, Iacoviello M, Massari F, De Palo M, Caldarola P, Mannarini A, Passantino A, Ciccone MM, Magnesa M. Optimizing Therapies in Heart Failure: The Role of Potassium Binders. <i>Biomedicines.</i> 2022 Jul 16;10(7):1721.

## Opracowania w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tab. 68. Prace włączone do przeglądu - poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja
OPAL-HK (jednoramienna faza wstępna)	Pitt 2015	Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Eur J Heart Fail.</i> 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ejhf.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.
	Weir 2015	Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.
	Weir 2016	Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. <i>Kidney Int.</i> 2016 Sep;90(3):696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.019. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350174.
	Weir 2017	Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, Wilson DJ, Epstein M. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. <i>J Hypertens.</i> 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278. PMID: 28129247; PMCID: PMC5377986.
	Weir 2018	Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, Pitt B, Bakris GL. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. <i>Am J Med.</i> 2018 May;131(5):555-564.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29180023.
AMETHYST-DN	Bakris 2015a	Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446. Erratum in: <i>JAMA.</i> 2015 Aug 18;314(7):731. Dosage error in article text. PMID: 26172895.
	Bakris 2015b	Bakris G, Pitt B, Weir M, Mayo M, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Wilson D, Berman L, Bushinsky D. Patiromer lowered serum potassium for up to 1 year in hyperkalemic patients with diabetes and advanced kidney disease on RAAS inhibitors. <i>Nephrology dialysis transplantation.</i> Conference: 52nd ERA-EDTA congress london united kingdom. Conference start: 20150528 conference end: 20150531. Conference publication: (var.pagings) 2015; 30: iii51-iii52.
	NCT01371747	NCT01371747: Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371747">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371747</a> ; 2011.
	Pitt 2018	Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. <i>ESC Heart Fail.</i> 2018 Aug;5(4):592-602. doi: 10.1002/ehf2.12292. Epub 2018 May 16. PMID: 29767459; PMCID: PMC6073017.
	EUCTR2012-001956-20-SI	EUCTR2012-001956-20-SI: A clinical trial to test the effects and safety levels of Patiromer in patients with high levels of potassium in the blood; <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-SI">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-SI</a> ; 2013.
TOURMALINE	Bushinsky 2019	Bushinsky DA, Spiegel DM, Yuan J, Warren S, Fogli J, Pergola PE. Effects of the Potassium-Binding Polymer Patiromer on Markers of Mineral Metabolism. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2019 Jan 7;14(1):103-110. doi: 10.2215/CJN.04500418. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30381412; PMCID: PMC6364526.
	Kloner 2017	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of patiromer in hyperkalemic patients with or without RAASi. <i>Circulation</i> 2017: 136.
	Kloner 2018	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of Patiromer in Hyperkalemic Patients Taking and Not Taking RAAS Inhibitors. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther.</i> 2018 Nov;23(6):524-531. doi: 10.1177/1074248418788334. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30103622; PMCID: PMC6193203.

	NCT02694744	NCT02694744. Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02694744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02694744</a> : 2016.
	Pergola 2017	Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer Lowers Serum Potassium When Taken without Food: Comparison to Dosing with Food from an Open-Label, Randomized, Parallel Group Hyperkalemia Study. <i>Am J Nephrol.</i> 2017;46(4):323-332. doi: 10.1159/000481270. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29017162; PMCID: PMC5804834.
Pitt 2018	Pitt 2018	Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M. (2018) Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. <i>ESC Heart Failure</i> , 5: 257- 266. doi: 10.1002/ehf2.12265.
DIAMOND	Butler 2021	Butler J; Anker SD; Siddiqi TJ; Coats AJS; Dorigotti F; Filippatos G; Friede T; Gohring U-M; Kosiborod MN; Lund LH et al. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. <i>European journal of heart failure.</i> 2021.
	NCT03888066	NCT03888066: Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND): <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03888066">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03888066</a> .
	Vifor 2022	Advancing the results of the diamond study, 4th April 2022. Dane nieopublikowane dostarczone przez firmę Vifor.

UWAGA: lista dotyczy prac, które nie kwalifikowały się do zasadniczej części analizy, gdyż nie w pełni odpowiadały kryteriom włączenia określonym w oparciu o schemat PICOS. Jest to lista prac włączonych w kolejnym etapie poszukiwania dowodów, po uprzednim przeprowadzeniu selekcji badań RCT, z tego względu prace częściowo pokrywając się z listą prac wykluczonych z przeglądu badań RCT, przedstawioną w Aneksie 3. Nie stanowi to niezgodności, a odzwierciedla chronologię selekcji opracowań oraz podział na część dotyczącą badań RCT i innych dowodów przedstawionych w celu poszerzenia dowodów z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa.

## Opracowania dotyczące populacji hemodializowanych

Tab. 69. Prace włączone do przeglądu - populacja pacjentów hemodializowanych.

Kod badania	Publikacja
Badania kliniczne	
Amdur 2020	Amdur RL, Paul R, Barrows ED, et al. The potassium regulator patiromer affects serum and stool electrolytes in patients receiving hemodialysis. <i>Kidney Int.</i> 2020 Nov;98(5):1331-1340.
Bushinsky 2016	Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, et al. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. <i>American journal of nephrology.</i> 2016;44(5):404-410.
PEARL-HD	Patiromer efficacy to reduce episodic hyperkalemia in end stage renal disease patients. NCT03781089. Available at: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089</a> . Accessed on: 20 December 2019.
Simo 2021	Simó VE, González IT, Vadillo U, Guzman C, Nicolás MF, Guzmán FM, Gallego VD, Potau MP, Solé AS, Oleas D, Ramírez De M, Serna A. Management of chronic hiperkalaemia in clinical practice in haemodialysis. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2021) 36:SUPPL 1 (i426). Date of Publication: 1 May 2021.
Kovesdy 2021	Kovesdy CP, Gosmanova EO, Woods SD, Rowan CG, Hansen J, Sauer BC. Serum potassium changes in us veterans receiving patiromer with dialysis-dependent eskd and hyperkalemia. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2021) 32 (305). Date of Publication: 2021
Jaques 2022	Jaques DA, Stucker F, Emandez T, Alves C, Martin P-Y, De Seigneux S, Saudan P, Comparative efficacy of patiromer and sodium polystyrene sulfonate on potassium levels in chronic hemodialysis patients: a randomized crossover trial, <i>Clinical Kidney Journal</i> , 2022; , sfac129, <a href="https://doi.org/10.1093/ckj/sfac129">https://doi.org/10.1093/ckj/sfac129</a>
Efektywność praktyczna	
Kovesdy 2019a	Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, et al. Real-world evaluation of patiromer for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. <i>Kidney Int Rep.</i> 2019;4(2):301-309.
Kovesdy 2019b	Kovesdy CP, Rowan CG, Leonberg-Yoo A, Fogli JJ, Connaire JJ, Winkelmayer WC. REAL-WORLD EVALUATION OF POTASSIUM LEVELS IN HEMODIALYSIS PATIENTS INITIATING TREATMENT WITH PATIROMER. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2019) 73:5 (689-690). Date of Publication: 1 May 2019; 5; 689-690.

Wills 2019	Wills M, Oomatia A, Falconer J, Tse C, Kelly N, Mccafferty K. S The acute use of veltassa (patiromer) in a tertiary renal unit. <i>Nephro Dialysis Trans.</i> 2019;34(Suppl1):gfz103-SP097.
Chatoth 2018	Chatoth D, Wahl P, Rakov V et al. FP531. Real-world treatment and clinical outcomes in end-stage renal disease patients with severe hyperkalemia undergoing hemodialysis in the united states. <i>Nephro Dialysis Trans.</i> 2018;33:218-218.
Chatoth 2017a	Chatoth DK, Wahl PM, Rakov V, et al. Real-world outcomes of hyperkalemia management with patiromer in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis in the United States. Poster presented at the 54th ERA-EDTA Congress, June 3-6, 2017, Madrid, Spain. Poster #MP608.
Chatoth 2017b	Chatoth DK, Wahl PM, Rakov V, et al. Outcomes in end-stage renal disease patients on hemodialysis taking patiromer for hyperkalemia. Poster presented at the American Society of Nephrology, Kidney Week 2017, November 2-3, 2017, New Orleans, LA. Poster #TH-PO779.



# Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

## Badania pierwotne

Tab. 70. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne.

Nazwa badania	Kod badania	Numer badania klinicznego	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
AMBER	Agarwal 2019c	NCT03071263	Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, Romero A, White WB, Williams B. PATIROMER TO ENABLE SPIRONOLACTONE IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION AND CKD: PRIMARY RESULTS OF AMBER, American journal of kidney diseases 2019; 73(6):899.	Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy powielający dane z głównej publikacji.
AMBER	Agarwal 2020a	NCT03071263	Agarwal R, Rossignol P, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the prespecified subgroup with diabetes. Diabetes 2020; 69.	Niewłaściwa populacja: dane dla subgrupy z cukrzycą.
AMBER	Agarwal 2020b	NCT03071263	Agarwal R, Rossignol P, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and CKD (AMBER): results in the prespecified subgroup with diabetes. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2020; 31: 36-.	Niewłaściwa populacja: dane dla subgrupy z cukrzycą.
AMBER	Agarwal 2020c	NCT03071263	Agarwal R, Rossignol P, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B. Patiromer vs placebo to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and ckd according to patient age (amber trial). American journal of kidney diseases. Conference: NKF 2020 spring clinical meetings. United states 2020; 75; 4 Hypertension: 539.	Post-hoc do badania włączonego do niniejszej analizy: subpopulacje wydzielone ze względu na wiek pacjentów - w ramach niniejszej analizy nie ograniczono wieku pacjentów.
AMBER	Rossignol 2020b	NCT03071263	Rossignol P, Arthur S, Conrad A, Cornea G, White WB, Williams B, Agarwal R. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the prespecified subgroup with diabetes. Diabetologia 2020; 63: SUPPL 1.	Niewłaściwa populacja: dane dla subgrupy z cukrzycą.
AMETHYST-DN	Bakris 2015	NCT01371747	Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA; AMETHYST-DN Investigators. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 Jul 14;314(2):151-61. doi: 10.1001/jama.2015.7446. Erratum in: JAMA. 2015 Aug 18;314(7):731. Dosage error in article text. PMID: 26172895.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Bakris 2015	NCT01371747	Bakris G, Pitt B, Weir M, Mayo M, Garza D, Stasiv Y, Zawadzki R, Wilson D, Berman L, Bushinsky D. Patiromer lowered serum potassium for up to 1 year in hyperkalemic patients with diabetes and advanced kidney disease on RAAS inhibitors. Nephrology dialysis transplantation. Conference: 52nd ERA-EDTA congress london united kingdom. Conference start: 20150528 conference end: 20150531. Conference publication: (var.pagings) 2015; 30: iii51-iii52.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	n.d.	NCT01371747	NCT01371747: Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN); <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371747">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01371747</a> ; 2011.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.

AMETHYST-DN	Pitt 2018	NCT01371747	Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Bushinsky DA. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. ESC Heart Fail. 2018 Aug;5(4):592-602. doi: 10.1002/ehf2.12292. Epub 2018 May 16. PMID: 29767459; PMCID: PMC6073017.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Epstein 2016	NCT01371747	Epstein M, Mayo M, Garza D, Zawadzki R, Berman L, Wilson D, Bakris G. Patiromer treatment of hyperkalemic resistant hypertension patients with diabetic kidney disease on RAASi normalizes serum potassium and reducing discontinuations secondary to hyperkalemia over 1 year (AMETHYST-DN). Journal of the American Society of Hypertension (2016) 10:4 Supplement (e16). Date of Publication: 1 Apr 2016: 4; e16.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	n.d.	EUCTR2012-001956-20-SI	EUCTR2012-001956-20-SI: A clinical trial to test the effects and safety levels of Patiromer in patients with high levels of potassium in the blood; <a href="https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-SI">https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001956-20-SI</a> ; 2013.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Bakris 2021	NCT01371747	Bakris GL; Woods SD; Alvarez PJ; Arthur SP; Kumar R. Hyperkalemia Management in Older Adults With Diabetic Kidney Disease Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors: A Post Hoc Analysis of the AMETHYST-DN Clinical Trial. Kidney Medicine 2021; 3; 3: Hypertension; PG: 360-367.e1.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Epstein 2021	NCT01371747	Epstein M, Arthur S, Budden JJ. Patiromer enables sustained RAAS inhibitor therapy over 52 weeks: a post hoc analysis of 246 patients who completed the amethyst-DN study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2021; 32: 726-727.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Weir 2018	NCT01371747	Weir M, Mayo M, Yuan J, Conrad A. Consistency of serum potassium effects in patiromer clinical trials. American journal of kidney diseases 2018; 71; 4: 596.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN	Weir 2019	NCT01371747	Weir MR, Mayo M, Garza D, Budden JJ, Arthur S, Bakris GL. Patiromer controls serum potassium for up to 1 year in hyperkalemic patients with diabetes and advanced kidney disease on raas inhibitors regardless of age. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2019; 30: 501.	Niewłaściwy komparator: porównanie różnych dawek patiromeru.
AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Haller 2021	NCT01371747, NCT01810939, NCT02694744	Haller H, Bianchi S, McCafferty K, Arthur S, Wegmann L-G, Budden J, Weir M. Safety and efficacy of patiromer for hyperkalaemia in patients with stage 1-3a or stage 3b-5 chronic kidney disease: pooled analysis of the AMETHYST-DN, OPAL-HK and tourmaline trials. Nephrology dialysis transplantation 2021; 36; SUPPL 1: i17-i18.	Post-hoc do dwóch badań, z czego jednego wykluczonego z niniejszej analizy.
AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Bushinsky 2021	NCT01371747, NCT01810939, NCT02694744	Bushinsky DA, Epstein M, Budden JJ, Yuan J, Kalra PA. Effects of patiromer on serum phosphate over 4 weeks of treatment in hyperkalemic patients with hyperphosphatemia: Pooled analysis of the Amethyst-DN, OPAL-HK and tourmaline trials. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (206). Date of Publication: 2021; 206.	Post-hoc do dwóch badań, z czego jednego wykluczonego z niniejszej analizy.
AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Weir 2019	NCT01371747, NCT01810939, NCT02694744	Weir MR, Mayo M, Yuan J, Conrad A, Rafique Z. Efficacy and safety of patiromer by baseline serum potassium level <6.0 vs. ≥6.0 meq/L: Pooled results of three studies. Journal of the American Society of Nephrology (2019) 30 (500-501). Date of Publication: 2019: 500-501.	Post-hoc do dwóch badań, z czego jednego wykluczonego z niniejszej analizy.

AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Rossignol 2018	NCT01371747, NCT01810939, NCT02694744	Rossignol P, Gross C, Mayo M, Warren S, Yuan J, Budden J, Morales E. Effect of patiomer on serum potassium in hyperkalaemic patients with and without obesity: Pooled results from the AMETHYST-DN, opal-hk and tourmaline trials. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> (2018) 33 Supplement 1 (i11). Date of Publication: 1 May 2018; i11.	Post-hoc do dwóch badań, z czego jednego wykluczonego z niniejszej analizy.
AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Weir 2018	NCT01371747, NCT01810939, NCT02694744	Weir M, Mayo M, Yuan J, Conrad A. Consistency of serum potassium effects in patiomer clinical trials. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2018) 71:4 (596). Date of Publication: 1 Apr 2018; 4; 596.	Post-hoc do dwóch badań, z czego jednego wykluczonego z niniejszej analizy.
CONTINUE-HF	Boehm 2019	b.d.	Boehm M; Bernard L; Mori C; Mueller B; Fliser D. A multicenter, randomized, parallel-group pilot study of patiomer in optimizing mineralocorticoid receptor antagonist therapy in hyperkalemic heart failure patients (CONTINUE-HF): study design. <i>European journal of heart failure</i> ; 2019; 21: 106.	Brak danych wyników.
OPAL-HK	Pitt 2015	NCT00868440	Pitt B, Weir M, Mayo M, Garza D, Christ-Schmidt H, Wittes J, Berman L. Patiomer lowers serum potassium and prevents recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and CKD when treated with RAAS inhibitors: results from OPAL-HK. <i>Heart &amp; lung</i> ; 2015; 44; 6: 550.	Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy powielający dane z głównej publikacji.
OPAL-HK	Pitt 2015	NCT01810939	Pitt B, Weir MR, Mayo MR, Garza D, Christ-Schmidt H, Wittes J, Berman L TI: Patiomer lowers serum potassium and prevents recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and CKD when treated with RAAS inhibitors: results from OPAL-HK. <i>European journal of heart failure</i> ; 2015; 17: 90.	Abstrakt konferencyjny do badania włączonego do niniejszej analizy powielający dane z głównej publikacji.
OPAL-HK	Garza 2017	NCT01810939	Garza D, Gross C, Mayo M, Yuan J, Wilson D, Weir M, Pitt B. Treatment with patiomer decreases aldosterone in patients with heart failure, chronic kidney disease, and hyperkalemia on RAAS inhibitors. <i>Heart and Lung: Journal of Acute and Critical Care</i> (2017) 46:3 (215). Date of Publication: 1 May 2017; 3: 215.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
OPAL-HK	Weir 2016	NCT01810939	Weir M, Bushinsky D, Mayo M, Benton W, Sproles C, Arthur S, Berman L, Bakris G. Patiomer lowers serum K+ and prevents recurrent hyperkalemia in CKD patients ≥ 65 years of age on RAAS inhibitors. <i>Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy</i> (2016) 22 4-A SUPPL. (S110-S111). Date of Publication: 1 Apr 2016: S110-S111.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
OPAL-HK, AMETHYST-DN	Bushinsky 2017	NCT00868440, NCT01371747	Bushinsky D, Romero A, Du Mond C, Mayo M, Ketteler M. Effect of patiomer on serum potassium in hyperkalemic patients with severe CKD on raas inhibitors: results from OPAL-HK and amethyst-DN. <i>Nephrology dialysis transplantation</i> . 2017; 32; <i>Kidney and Transplant</i> : iii89-iii91.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiomeru podawanego z jedzeniem z patiomerem podawanym bez jedzenia.
OPAL-HK, AMETHYST-DN	Pitt 2015	NCT00868440, NCT01371747	Pitt B; Weir M; Bushinsky D; Mayo M; Garza D; Stasis Y; Arthur S; Berman L; Bakris G. Patiomer reduces serum K+ in hyperkalemic patients with hf and ckd on raas inhibitors: results from OPAL-HK and AMETHYST-DN. <i>Journal of cardiac failure</i> . 2015; 21; 8 SUPPL. 1: S107-S108.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiomeru podawanego z jedzeniem z patiomerem podawanym bez jedzenia.
OPAL-HK, AMETHYST-DN	Pitt 2015	NCT00868440, NCT01371747	Pitt B, Weir M, Bushinsky DA, Mayo M, Garza D, Stasis Y, Du Mond C, Berman L, Bakris G. Patiomer reduced serum K+ in hyperkalemic patients with HF and advanced CKD on RAAS inhibitors: results from OPAL-HK and AMETHYST-DN. <i>European heart journal</i> ; 2015; 36: 318-319.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiomeru podawanego z jedzeniem z patiomerem podawanym bez jedzenia.

OPAL-HK, AMETHYST-DN	Weir 2015	NCT00868440, NCT01371747	Weir M, Bushinsky D, Mayo M, Garza D, Stasis Y, Arthur S, Schreiber B, Berman L, Bakris G. Patiromer lowers serum potassium in patients with elevated potassium and diabetes and advanced CKD on RAAS inhibitors: results from OPAL-HK and AMETHYST-DN. <i>Diabetologia</i> 2015; 58; 1 SUPPL. 1: S533-S534.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
PLATINUM	Rafique 2021	NCT04443608	Rafique Z, Safdar B, Duanmu Y, Boone S, Bischof JJ, Beiser DG, D'Etienne J, Driver BE, Fermann GJ, Klausner HA et al. Standardizing emergency department hyperkalemia management: the PLATINUM study. <i>Academic emergency medicine</i> ; 2021; 28; SUPPL 1: S203-S204.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
PLATINUM	n.d.	NCT04443608	NCT04443608: Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04443608">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04443608</a> : 2020.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
TOURMALINE	Bushinsky 2019	NCT02694744	Bushinsky DA, Spiegel DM, Yuan J, Warren S, Fogli J, Pergola PE. Effects of the Potassium-Binding Polymer Patiromer on Markers of Mineral Metabolism. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2019 Jan 7;14(1):103-110. doi: 10.2215/CJN.04500418. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30381412; PMCID: PMC6364526.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
TOURMALINE	Kloner 2017	NCT02694744	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of patiromer in hyperkalemic patients with or without RAASi. <i>Circulation</i> 2017; 136.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
TOURMALINE	Kloner 2018	NCT02694744	Kloner RA, Gross C, Yuan J, Conrad A, Pergola PE. Effect of Patiromer in Hyperkalemic Patients Taking and Not Taking RAAS Inhibitors. <i>J Cardiovasc Pharmacol Ther</i> . 2018 Nov;23(6):524-531. doi: 10.1177/1074248418788334. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30103622; PMCID: PMC6193203.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
TOURMALINE	n.d.	NCT02694744	NCT02694744. Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02694744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02694744</a> : 2016.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
TOURMALINE	Pergola 2017	NCT02694744	Pergola PE, Spiegel DM, Warren S, Yuan J, Weir MR. Patiromer Lowers Serum Potassium When Taken without Food: Comparison to Dosing with Food from an Open-Label, Randomized, Parallel Group Hyperkalemia Study. <i>Am J Nephrol</i> . 2017;46(4):323-332. doi: 10.1159/000481270. Epub 2017 Oct 11. PMID: 29017162; PMCID: PMC5804834.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
TOURMALINE	Rossignol 2017	NCT02694744	Rossignol P, Gross C, Spiegel DM, Yuan J, Pergola PE. Serum potassium control and patiromer taken without or with food in hyperkalaemic patients with diabetes. <i>Diabetologia</i> ; 2017; 60; 1: S559.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
TOURMALINE	Weir 2019	NCT02694744	Weir M, Mayo M, Yuan J, Budden J, Romero A, Pergola PE. SUN-288 EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY PATIROMER BY BASELINE SERUM POTASSIUM LEVEL: POST-HOC RESULTS FROM THE TOURMALINE TRIAL. <i>Kidney international reports</i> ; 2019; 4; 7: S279-S280.	Niewłaściwy komparator: porównanie patiromeru podawanego z jedzeniem z patiromerem podawanym bez jedzenia.
b.d.	Liu 2018	b.d.	Liu M, Zubaid R, Peacock WF. Patiromer for treatment of hyperkalemia in the emergency department: a pilot study. <i>Academic emergency medicine</i> . 2018; 25: S149.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
b.d.	n.d.	NCT04585542	NCT04585542: Comparison of Potassium Binders in the ER: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585542">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04585542</a> : 2020.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.

b.d.	n.d.	NCT05136664	NCT05136664: Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136664">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05136664</a> : 2021.	Pozycja w bazie badań klinicznych; brak wyników.
b.d.	n.d.	NCT03781089	NCT03781089: Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03781089">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03781089</a> : 2018.	Pozycja w bazie badań klinicznych; brak wyników.
b.d.	Pitt 2017	b.d.	Pitt B, Garza D, Zawadzki R, Romero A, Conrad A, Lainscak M. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with HFREF and diabetic nephropathy on RAASi. <i>European journal of heart failure</i> . 2017; 19: 55.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z cukrzycą.
b.d.	Pitt 2018	b.d.	Pitt B, Mayo M, Garza D, Arthur S, Lainscak M. Long-term effect of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with HFmrEF and diabetic nephropathy on RAAS inhibitors. <i>European journal of heart failure</i> . 2018; 20: 591-592.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z cukrzycą.
b.d.	Rafique 2020	NCT02933450	Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF. Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: A Pilot Study. <i>Acad Emerg Med</i> . 2020 Jan;27(1):54-60. doi: 10.1111/acem.13868. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31599043.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
b.d.	Rafique 2020	NCT02933450	Rafique Z, Liu M, Staggers KA, Minard CG, Peacock WF, Baumann BM. Patiromer for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department: a Pilot Study. <i>Academic emergency medicine</i> . 2020; 27; 1: 54-60.	Niewłaściwa populacja: doraźne leczenie na oddziale ratunkowym.
MorphCKD	Mårup 2022	b.d.	Mårup FH, Peters CD, Christensen JH, Birn H. Can patiromer allow for intensified renin-angiotensin-aldosterone system blockade with losartan and spironolactone leading to decreased albuminuria in patients with chronic kidney disease, albuminuria and hyperkalaemia? An open-label randomised controlled trial: MorphCKD. <i>BMJ Open</i> . 2022 Feb 21;12(2):e057503.	Brak danych wyników: protokół badania
DIAMOND	Butler 2022	NCT03888066	Butler J, Anker SD, Siddiqi TJ, Coats AJ, Dorigotti F, Filippatos G, Friede T, Göhring UM, Kosiborod MN, Lund LH, Metra M, Moreno Quinn C, Piña IL, Pinto FJ, Rossignol P, Szecsódy P, Van Der Meer P, Weir M, Pitt B. Patiromer for the management of hyperkalaemia in patients receiving renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors for heart failure: design and rationale of the DIAMOND trial. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2022 Jan;24(1):230-238.	Brak danych wyników.
DIAMOND	Butler 2022	NCT03888066	Butler J, Siddiqi TJ, Anker SD. Patiromer use in patients with heart failure: lessons and clinical considerations from the DIAMOND trial. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2022 Oct;24(10):1744-1747.	Brak danych wyników.
b.d.	Bushinsky 2023	b.d.	Bushinsky DA, Budden JJ, Kalra PA, Yuan J, Quinn CM, Epstein M. Patiromer Treatment in Patients With CKD, Hyperkalemia, and Hyperphosphatemia: A Post Hoc Analysis of 3 Clinical Trials. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2023 Jul;82(1):97-104	Analiza <i>post-hoc</i> zawierająca badania niewłączonych do przeglądu
DIAMOND	Coats 2022	NCT03888066	Coats AJ; Patiromer to Manage Hyperkalemia in Patients Receiving Optimized Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors for Heart Failure (DIAMOND): prespecified Analysis of Patients With Hyperkalemia or Previous Hyperkalemia; American Heart Association's 2022 Scientific Sessions and the American Heart Association's 2022 Resuscitation Science Symposium. Chicago, IL, United States. 2022-11-05 to 2022-11-06.	Abstrakt ze wstępnymi wynikami

DIAMOND	Weir 2023	NCT03888066	Weir M; PATIROMER-FACILITATED MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONIST USE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE AND EGFR <30 ML/MIN/1.73 M2: SUBGROUP ANALYSIS OF THE DIAMOND STUDY; American journal of kidney diseases, 2023, 81(4), 577	Brak danych wynikowych.
DIAMOND	Pina 2023	NCT03888066	Pina IL, Butler J; Patiromer For The Management Of Hyperkalemia In Patients Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Medications For Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Has No Difference By Sex: results From The Diamond Trial; Journal of cardiac failure, 2023, 29(4), 665	Brak pełnego tekstu publikacji
b.d.	Weir 2015	b.d.	Weir MR, Bushinsky DA, Mayo M, Garza D, Stasis Y, Wilson DJ, Arthur S, Berman L, Bakris GL; Patiromer Lowers Serum K+ and Prevents Recurrent Hyperkalemia in CKD Patients ≥65 Years of Age on RAAS Inhibitors; Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2015, 26, 10A	Brak pełnego tekstu publikacji
b.d.	Troutt 2023	b.d.	Troutt H, Canas A, Darwish O, Ferrey A, Kalantar-Zadeh K, Lau WL; COMPARISON OF ORAL POTASSIUM BINDERS IN ACUTE HYPERKALEMIA; American journal of kidney diseases, 2023, 81(4), 588	Niewłaściwa interwencja
The K-ASTUR STUDY	Sanchez-Alvarez 2023	b.d.	Jose Emilio Sanchez-Alvarez and others, #5123 EFFICACY AND SAFETY OF PATIROMER IN THE TREATMENT OF CHRONIC HYPERKALEMIA IN ASTURIAS: THE K-ASTUR STUDY, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, gfad063c_5123,	Niewłaściwa populacja; brak stosowania RAAS i u wszystkich pacjentów
b.d.	Enachi 2023	b.d.	Enachi S, Schleaf M, Hadjseyd CE, Leboube S, Fauvel C, Daniel L, Jobbe-Duval A, Sebbag L, Lemoine S, Mewton N. Challenges and Opportunities in Titrating Disease-Modifying Therapies in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease. Curr Heart Fail Rep. 2023 Apr;20(2):101-112	Brak danych wynikowych.
b.d.	Zhang 2023	b.d.	Zhang H.; Chen X.-X.; Wang F.-Y.; Liu Y.; Liang Y.; Sun H.; Research Progress of Potassium Binders; Chinese Pharmaceutical Journal (2023) 58:8 (658-667). Date of Publication: 1 Apr 2023	Brak pełnego tekstu publikacji
b.d.	Green 2023	b.d.	Green D.; James B.; Hussain N.; Pharmacological management of cardio-renal-metabolic disease including new potassium binders; Medicine (United Kingdom) (2023) 51:3 (176-179). Date of Publication: 1 Mar 2023	Brak danych wynikowych.

UWAGA: lista dotyczy prac wykluczonych z przeglądu randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną. Część z uwzględnionych na niej badań, choć nie kwalifikowały się do zasadniczej części analizy, włączono w ramach analizy poszerzonej, dla uwzględnienia szerszego spektrum dowodów. W celu zachowania chronologii procesu selekcji prac, w niniejszej tabeli przedstawiono prace odrzucone na pierwszym etapie selekcji RCT. Listę prac włączonych w kolejnym etapie do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, częściowo pokrywającą się z niniejszą listą, przedstawiono w Aneksie 2.

## Badania efektywności praktycznej

Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Di Palo 2021	Di Palo KE, Goriacko P, Maw K, Sinnott M. REAL-WORLD EVALUATION OF PATIROMER FOR ACUTE HYPERKALEMIA IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEART FAILURE. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77; 18: 777.	Niewłaściwa populacja: pacjenci hospitalizowani.
Cavusoglu 2020	Cavusoglu Y, Kaya H, Murat S, Yilmaz B. Potential clinical application of potassium binders in patients with chronic heart failure in real life clinical practice: Results from TREAT HF study. European Heart Journal (2020) 41:SUPPL 2 (1052). Date of Publication: 1 Nov 2020; SUPPL 2: 1052.	Brak danych dla patiromeru.

Di Palo 2020	Di Palo KE, Pina I. REAL-WORLD EVALUATION OF PATIROMER TO IMPROVE GUIDELINE-DIRECTED MEDICAL THERAPY IN HEART FAILURE. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2020) 75:11 (2292). Date of Publication: 24 Mar 2020; 11: 2292.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z niewydolnością serca; brak danych na temat PChN.
De La Flor 2021	De La Flor JC, Deira J, Marshall A, Valga F, Linares T, Monzon T, Albarracín C, Ruiz E. Patiromer in a Patient with Severe Hyperkalemia on Incremental Hemodialysis with 1 Session per Week: A Case Report and Literature Review. <i>Case Reports in Nephrology and Dialysis</i> (2021) 11:2 (158-166). Date of Publication: 28 Jun 2021; 2; 158-166.	Opis pojedynczego przypadku.
Lesen 2021	Lesén E, Agiro A, Alum A, Hedberg J, Khezrian M, Järbrink K. Outpatient treatment patterns of hyperkalemia in The United States: The design and initial findings from Zora, an observational study. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2021) 32 (849). Date of Publication: 2021; 849-2021.	Brak danych dla patiromeru.
Slawik 2020	Slawik J, Dederer J, Kindermann I, Böhm M. Management of hyperkalaemia in acute kidney injury in a heart failure patient with patiromer. <i>ESC Heart Fail.</i> 2020 Oct;7(5):3161-3164. doi: 10.1002/ehf2.12711. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32840030; PMCID: PMC7524130.	Opis pojedynczego przypadku.
Wadhwa 2021	Wadhwa NK, Kline JA, Adapa SR. The Role of Patiromer in Delaying the Onset of Renal Replacement Therapy in Patients with Advanced Renal Failure. <i>Case Reports in Nephrology</i> (2021) 2021 Article Number: 6987456. Date of Publication: 2021.	Seria przypadków.
Zhuo 2021	Zhuo M, Kim S.C., Patomo E, Desai R.J., Paik J.M. Risk of heart failure in patients who initiated sodium zirconium cyclosilicate vs. Patiromer. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2021) 32 (373). Date of Publication: 2021; 373.	Ocena ryzyka niewydolności serca.
Grewal 2018	Grewal R, Audi A, Taylor J.G, Melaragno JI, Dewolfe DM. Safety and efficacy of patiromer in kidney and liver transplant recipients. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> (2018) 29 (154-155). Date of Publication: 2018.	Niewłaściwa populacja: pacjenci po przeszczepie.
Di Palo 2022	Di Palo KE, Sinnett MJ, Goriacko P. Assessment of Patiromer Monotherapy for Hyperkalemia in an Acute Care Setting. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022 Jan 4;5(1):e2145236.	Niewłaściwa populacja: pacjenci hospitalizowani.
Nguyen 2022	Nguyen PT, Kataria VK, Sam TR, Hooper K, Mehta AN. Comparison of Patiromer to Sodium Polystyrene Sulfonate in Acute Hyperkalemia. <i>Hosp Pharm.</i> 2022 Jun;57(3):359-364.	Niewłaściwa populacja: brak informacji o stosowaniu inhibitorów RAA
Pinnell 2022	Pinnell D, Patel S, Qualls J, Chen W, Rathod A, Woods SD, Boutin S, Kovesdy CP, Tangri N, Sauer BC. Real-world evaluation of patiromer utilization and its effects on serum potassium in veterans with end stage kidney disease. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2022 Dec 16;101(50):e32367.	Niewłaściwa populacja: brak informacji o stosowaniu inhibitorów RAA
Esteban-Fernández 2022	Esteban-Fernández A, Ortiz Cortés C, López-Fernández S, Recio Mayoral A, Camacho Jurado FJ, Gómez Otero I, Molina M, Almenar Bonet L, López-Vilella R. Experience with the potassium binder patiromer in hyperkalaemia management in heart failure patients in real life. <i>ESC Heart Fail.</i> 2022 Oct;9(5):3071-3078.	Niewłaściwa populacja: brak wyników dla populacji z chroniczną chorobą nerek w stadium 3b-5
Davis 2022	Davis J., Israni R., Betts K.A., Mu F., Cook E.E., Anzalone D., Szerlip H., Yin L., Uwaifo G.I., Wu E.Q. Real-World Management of Hyperkalemia in the Emergency Department: An Electronic Medical Record Analysis <i>Advances in Therapy</i> 2022 39:2 (1033-1044)	Niewłaściwa populacja: pacjenci hospitalizowani. (SOR)
Pecoits-Filho 2023	Pecoits-Filho R, McCullough K, Muenz D, Quinn CM, Budden J, Golden J, de Arellano AR, Tillmann FP, Duttlinger J, Calice-Silva V, Massy ZA, Bieber B, Robinson BM, Fliser D, Reichel H; CKDopps Investigators*. Patiromer utilization in patients with advanced chronic kidney disease under nephrology care in Germany. <i>Clin Kidney J.</i> 2022 Oct 11;16(1):176-183	Niewłaściwa populacja; brak stosowania RAASi u wszystkich pacjentów
Kleinman 2023	Kleinman N, Kammerer J, LaGuere K, Thakar CV. Social determinants of patiromer adherence and abandonment: An observational, retrospective, real-world claims analysis. <i>PLoS One.</i> 2023 Mar 27;18(3):e0281775	Niewłaściwa populacja
Patel 2023	Patel S, Pinnell D, Qualls J, Rathod A, Chen W, Boutin S, Woods SD, Kovesdy CP, Tangri N, Sauer BC. Assessing patiromer utilization and associated serum potassium changes in US veterans with prior sodium polystyrene sulfonate exposure. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2023 Mar 3;102(9):e33134	Niewłaściwa populacja; brak stosowania RAASi u wszystkich pacjentów
González-Ortiz 2023	Ailema González-Ortiz and others, #3664 EVALUATION OF THE INTRODUCTION OF NOVEL POTASSIUM BINDERS IN ROUTINE CARE: THE STOCKHOLM CREATININE MEASUREMENTS (SCREAM) PROJECT, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 38, Issue Supplement_1, June 2023, gfad063b_3664,	Niewłaściwa komparator; połączone wyniki dla SZC i patiromeru

Bjune 2023	Bjune T, Bøe TB, Kjellefold SA, Haldal K, Abedini S. Hyperkalemia and the Use of New Potassium Binders a Single Center Experience from Vestfold Norway (The PotBind Study). <i>Int J Nephrol Renovasc Dis.</i> 2023;16:73-82	Niewłaściwa interwencja; połączone wyniki dla wszystkich leków wiążących potas
------------	--	--

## Opracowania wtórne

Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Montagnani 2021	Montagnani A, Frasson S, Gussoni G, Manfellotto D. Optimization of raasi therapy with new potassium binders for patients with heart failure and hyperkalemia: Rapid review and meta-analysis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> (2021) 10:23 Article Number: 5483. Date of Publication: 1 Dec 2021; 23.	Brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji z PChN.
Chong 2021	Chong NJ, Yamamoto S, Wong RCC. Treatment for hyperkalaemia in heart failure: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2021) 2021:6 Article Number: CD014770. Date of Publication: 29 Jun 2021; 6.	Protokół przeglądu, brak danych wynikowych.
Das 2017	Das S, Dey JK, Sen S, Mukherjee R. Efficacy and safety of patiromer in hyperkalemia: A systematic review and meta-analysis. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> (2017) 26 Supplement 2 (429-430). Date of Publication: 1 Aug 2017; 429-430.	Abstrakt konferencyjny nieopublikowany w postaci pełnego tekstu.
Palmer 2019	Palmer BF. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2020 Feb;95(2):339-354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31668450.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Sedhai 2021	Sedhai Y, Shrestha DB, Budhathoki P, Baniya R, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S. Patiromer and sodium zirconium cyclosilicate in treatment of hyperkalemia: A systematic review and meta-analysis. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> (2021) 203:9. Date of Publication: 1 May 2021; 9.	Plakat konferencyjny.
Valdivielso 2021	Valdivielso JM, Balafa O, Ekart R, Ferro CJ, Mallamaci F, Mark PB, Rossignol P, Sarafidis P, Del Vecchio L, Ortiz A. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease in the New Era of Kidney Protection Therapies. <i>Drugs.</i> 2021 Sep;81(13):1467-1489. doi: 10.1007/s40265-021-01555-5. Epub 2021 Jul 27. Erratum in: <i>Drugs.</i> 2021 Oct;81(15):1819. PMID: 34313978.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Borrelli 2022	Borrelli S, Matarazzo I, Lembo E, Peccarino L, Annoiato C, Scognamiglio MR, Foderini A, Ruotolo C, Franculli A, Capozzi F, Yavorskiy P, Merheb F, Provenzano M, La Manna G, De Nicola L, Minutolo R, Garofalo C. Chronic Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: An Old Concern with New Answers. <i>Int J Mol Sci.</i> 2022 Jun 7;23(12):6378.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Larivée 2022	Larivée NL, Michaud JB, More KM, Wilson JA, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. <i>Cardiol Ther.</i> 2022 Dec 12:1-29.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Patel 2022	Patel S, Qualls J, Pinnell D, Rathod A, Chen W, Sauer BC. Justification for initiating patiromer when restricted by prior authorization and clinical guidance in a US health care system. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2022 Dec;28(12):1410-1418.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Colbert 2022	Colbert G, Sannapaneni S, Lerma EV. Clinical Efficacy, Safety, Tolerability, and Real-World Data of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia. <i>Drug Healthc Patient Saf.</i> 2022 Jul 14;14:87-96.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Murphy 2022	Murphy D, Banerjee D. Hyperkalaemia in Heart Failure: Consequences for Outcome and Sequencing of Therapy. <i>Curr Heart Fail Rep.</i> 2022 Aug;19(4):191-199.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Haller 2022	Haller H, Bianchi S, McCafferty K, Arthur S, Quinn CM, Budden J, Weir MR. Safety and Efficacy of Patiromer in Hyperkalemic Patients with CKD: A Pooled Analysis of Three Randomized Trials. <i>Kidney360.</i> 2022 Aug 2;3(12):2019-2026.	Praca poglądowa; brak znamion systematyczności.
Dai 2022	Dai D, Sharma A, Alvarez PJ, Woods SD. Multiple comorbid conditions and healthcare resource utilization among adult patients with hyperkalemia: A retrospective observational cohort study using association rule mining. <i>J Multimorb Comorb.</i> 2022 May 12;12:26335565221098832.	Niewłaściwa populacja.
Packer 2022	Packer M. Potassium binders for patients with heart failure? The real enlightenment of the DIAMOND trial. <i>Eur Heart J.</i> 2022 Nov 1;43(41):4374-4377.	Brak interwencji.



Romani 2022	Romani S., Sinagra G. Hyperkalemia in heart failure: Etiology, epidemiology and prognosis <i>Giornale Italiano di Cardiologia</i> 2022 22:12 (E3-E7)	Pełny tekst nie jest w języku angielskim.
Rosano 2022	Rosano G.M.C. Pharmacological strategies for the treatment of hyperkalemia <i>Giornale Italiano di Cardiologia</i> 2022 22:12 (E8-E12)	Pełny tekst nie jest w języku angielskim.
Wish 2022	Wish J.B., Pergola P. Evolution of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in the Treatment of Chronic Kidney Disease Associated with Type 2 Diabetes Mellitus <i>Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes</i> 2022 6:6 (536-551)	Niewłaściwa populacja.
Palmer 2022	Palmer B.F., Clegg D.J. Managing Hyperkalemia to Enable Guideline-Recommended Dosing of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors <i>American Journal of Kidney Diseases</i> 2022 80:2 (158-160)	Brak interwencji.
Alcazar 2022	Alcazar R., Escobar C., Palacios B., Aranda U., Varela L., Capel M., Sicras A., Sicras A., Hormigo A., Manito N., Botana M. Risk of outcomes in a Spanish population with chronic kidney disease <i>Clinical Kidney Journal</i> 2022 15:7 (1415-1424)	Niewłaściwa populacja.
Zarzueta 2022	Zarzueta D., Chin A. Comment on Montagnani et al. Optimization of RAASi Therapy with New Potassium Binders for Patients with Heart Failure and Hyperkalemia: Rapid Review and Meta-Analysis. <i>J. Clin. Med.</i> 2021, 10, 5483 <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2022 11:10 Article Number 2755	Niewłaściwa populacja.
St-Jules 2022	St-Jules D.E., Clegg D.J., Palmer B.F., Carrero J.-J. Can Novel Potassium Binders Liberate People with Chronic Kidney Disease from the Low-Potassium Diet? A Cautionary Tale <i>Clinical Journal of the American Society of Nephrology</i> 2022 17:3 (467-472)	Praca pogładowa; brak znamion systematyczności.
Shibata 2022	Shibata S., Uchida S. Hyperkalemia in patients undergoing hemodialysis: Its pathophysiology and management <i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> 2022 26:1 (3-14)	Praca pogładowa; brak znamion systematyczności.
Gupta 2022	Gupta A.A., Self M., Mueller M., Wardi G., Tainter C. Dispelling myths and misconceptions about the treatment of acute hyperkalemia <i>American Journal of Emergency Medicine</i> 2022 52 (85-91)	Brak interwencji.
Samowski 2022	Samowski A., Gama R.M., Dawson A., Mason H., Banerjee D. Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease: Links, Risks and Management <i>International Journal of Nephrology and Renovascular Disease</i> 2022 15 (215-228)	Praca pogładowa; brak znamion systematyczności.
Larivée 2023	Larivée NL, Michaud JB, More KM, Wilson JA, Tennankore KK. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. <i>Cardiol Ther.</i> 2023 Mar;12(1):35-63	Brak danych wynikowych
Jo 2023	Jo SM. Understanding and Treatment Strategies of Hypertension and Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease. <i>Electrolyte Blood Press.</i> 2023 Jun;21(1):24-33	Brak danych wynikowych
Sampani 2023	Sampani E, Theodorakopoulou M, Iatridi F, Sarafidis P. Hyperkalemia in chronic kidney disease: a focus on potassium lowering pharmacotherapy. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2023 Aug 13:1-15	Brak pełnego tekstu publikacji
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, Andreucci M. Hyperkalemia in CKD: an overview of available therapeutic strategies. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2023 Jul 31;10:1178140	Brak danych wynikowych
Cheema 2023	Cheema HA, Shafiee A, Teymouri Athar MM, Rafiei MA, Shahid A, Awan RU, Khan Minhas AM, Ahmad M, Nashwan AJ, Fudim M. Efficacy and Safety of Patiromer for Chronic Hyperkalemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Am J Ther.</i> 2023 Apr 11	Odpowiedź na badanie
Gregg 2023	Gregg LP, Navaneethan SD. Steroidal or non-steroidal MRAs: should we still enable RAASi use through K binders? <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2023 May 31;38(6):1355-1365	Brak opisu metodyki przeglądu
Carvalho 2023	Carvalho PEP, Veiga TMA, Lacerda H, Tofanelli MR, Gewehr DM, Nunes MCP, Simões E Silva AC. Safety and efficacy of new potassium binders on hyperkalemia management in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Res Cardiol.</i> 2023 Jul;112(7):991-1002	Niewłaściwa populacja
Sekercioglu 2023	Sekercioglu N.; Fu R.; POTASSIUM BINDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS; <i>American Journal of Kidney Diseases</i> (2023) 81:4 Supplement 1 (S87). Date of Publication: 1 Apr 2023 National Kidney Foundation 2023 Spring Clinical Meeting Abstracts	Brak danych wynikowych
Larivée 2023	Larivée, N.L., Michaud, J.B., More, K.M. et al. Hyperkalemia: Prevalence, Predictors and Emerging Treatments. <i>Cardiol Ther</i> 12, 35-63 (2023)	Brak opisu metodyki przeglądu

AlSahow 2023	AlSahow, A, AbdulShafy, M, Al-Ghamdi, S, et al. Prevalence and management of hyperkalemia in chronic kidney disease and heart failure patients in the Gulf Cooperation Council (GCC). J Clin Hypertens. 2023; 25: 251-258	Brak danych wynikowych
Wang 2023	Wang, Y., Gao, Y., Feng, J. et al. The Efficacy and Safety of Patiromer for Heart Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Drugs Ther (2023).	Niewłaściwa populacja; nie wszyscy pacjenci mieli hiperkalemie
Sampani 2023	Erasmia Sampani, Marieta Theodorakopoulou, Fotini Iatridi & Pantelis Sarafidis (2023) Hyperkalemia in chronic kidney disease: a focus on potassium lowering pharmacotherapy, Expert Opinion on Pharmacotherapy	Brak pełnego tekstu publikacji

## Opracowania w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Tab. 73. Prace wykluczone przeglądu - poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa.

Nazwa badania	Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
AMETHYST-DN, OPAL-HK, TOURMALINE	Pina 2017	Pina IL, Garza D, Mayo M, Warren S, Yuan J, Romero A, Cleland JG. Effect of patiromer on serum K <sup>+</sup> in hyperkalemic patients with heart failure (HF): Pooled results from the AMETHYST-DN, OPAL-HK and TOURMALINE trials. Journal of Cardiac Failure (2017) 23:8 Supplement 1 (S21). Date of Publication: 1 Aug 2017; 8; S21.	Dane wyłącznie dla populacji ze współwystępowaniem HF.

## Opracowania dotyczące populacji hemodializowanych

Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - populacja pacjentów hemodializowanych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Rowan 2017	Rowan C, Kovesdy C, Du Mond C, Oestreich N, Spiegel D, Winkelmayr W. Comparison of potassium values before and after patiromer initiation among patients receiving chronic hemodialysis in the United States. Nephrology Dialysis Transplantation (2017) 32 Supplement 3 (iii692-iii693). Date of Publication: 1 May 2017; iii692-iii693.	Brak informacji na temat przewlekłej choroby nerek.

## Aneks 4. Wyniki wyszukiwania rejestrów badań klinicznych

clinicaltrials.gov

Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu lub do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov.

NCT	Nazwa badania	Interwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
NCT03799926	Exploratory Study of ZG-801 for the Treatment of Hyperkalemia	Patiromer	Placebo	Nie	Brak	Ukończone
NCT05786469	Patiromer Trial in CKD Stage IIIB to V	Patiromer	Placebo	Nie	Brak	Jeszcze nie rekrutuje
NCT05136664	Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer in Chinese Subjects (Patiromer JADE)	Patiromer	Placebo	Nie	Brak	Rekrutuje
NCT04443608	Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management (PLATINUM)	Patiromer	Placebo	Nie	Brak	Przerwane, rekrutacja zakończona
NCT03326583	The Effects of Patiromer on Serum Potassium Level and Gut Microbiome of ESRD Patients With Hyperkalemia	Patiromer	Brak	Tak	Amdur 2020	Ukończone
NCT03781089	Patiromer Efficacy to Reduce Episodic Hyperkalemia in End Stage Renal Disease Patients (PEARL-HD)	Patiromer	Brak	Nie	Brak	Ukończone
NCT03888066	Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND)	Patiromer	Placebo	Tak	Butler 2021	Ukończone
NCT03071263	Spirolactone With Patiromer in the Treatment of Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (AMBER)	Patiromer + spironolakton	Placebo + spironolakton	Tak	Agarwal 2018 Agarwal 2019 Rossignol 2020	Ukończone
NCT02694744	Patiromer With or Without Food for the Treatment of Hyperkalemia (TOURMALINE)	Patiromer z jedzeniem	Patiromer bez jedzenia	Tak	Bushinsky 2019 Kloner 2018 Pergola 2017	Ukończone
NCT02033317	An Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacology, Safety, and Tolerability of Patiromer in Participants on Hemodialysis	Patiromer	Brak	Tak	Bushinsky 2016 (rozdział dot. populacji hemodializowanych)	Przerwane z powodu powolnego włączania kolejnych pacjentów

NCT01130597	Evaluation of Patiromer Titration in Heart Failure Patients With Chronic Kidney Disease	Patiromer + spironolakton	Brak	Tak	Pitt 2018	Ukończone
NCT01810939	A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL)	Patiromer	Placebo	Tak	Pitt 2015 Weir 2015 Weir 2016 Weir 2017 Weir 2018	Ukończone
NCT01371747	Patiromer in the Treatment of Hyperkalemia in Patients With Hypertension and Diabetic Nephropathy (AMETHYST-DN)	Patiromer	Brak	Tak	Bakris 2015 Pitt 2018 Bakris 2021	Ukończone
NCT03740048	A Pilot Trial of Twice-weekly Versus Thrice-weekly Hemodialysis in Patients With Incident End-stage Kidney Disease (TWOPLUS-HD)	Patiromer + hemodializa	Hemodializa	Nie	Murea 2021a Murea 2021b Murea 2021c	Rekrutuje
NCT00868439	Evaluation of Patiromer in Heart Failure Patients (PEARL-HF)	Patiromer	Placebo	Tak	Buysse 2012 Pitt 2011 Pitt 2018	Ukończone

## clinicaltrialsregister.eu

Tab. 76. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Numer kodowy protokołu sponsora	Nazwa badania	Intwencja	Komparator	Wyniki na stronie rejestru	Zidentyfikowane publikacje	Status badania
RLY5016-301	A Two-Part, Single-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Patiromer for the Treatment of Hyperkalemia (OPAL)	Patiromer	Placebo	Tak	Pitt 2015	Patiromer
PAT-CR-302	A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Withdrawal, Parallel Group Study of Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor (RAASi) Medications for the Treatment of Heart Failure (DIAMOND)	Patiromer	Placebo	Tak	Butler 2021	Ukończone
PAT-DEU-402	A Multicentre, Randomised, Open-label, Parallel-Group Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Patiromer in Optimising Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Heart Failure Subjects with Hyperkalaemia (CONTINUE-HF)	Patiromer	Brak	Tak	Brak	Ukończone

RLY5016-207	A Randomized, Double-Blind, Placebo controlled, Parallel Group Study of Patiromer for the Enablement of Spironolactone Use for Blood Pressure Control in Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Evaluation of Safety and Efficacy (AMBER)	Patiromer + spironolakton	Placebo + spironolakton	Tak	Agarwal 2018 Agarwal 2019 Rossignol 2020	Ukończone
RLY5016-202	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multiple-Dose Study to Evaluate the Effects of RLY5016 in Heart Failure Patients (PEARL-HF)	Patiromer	Placebo	Tak	Buyse 2012 Pitt 2011 Pitt 2018	Przedwcześnie ukończone

## Aneks 5. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w poszczególnych pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
AMBER	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math>.</p> <p>Stwierdzona PChN oraz oporne nadciśnienie tętnicze.</p> <p>eGFR od 25 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>K+ w surowicy: 4,3-5,1 mmol/l.</p> <p>Nadciśnienie tętnicze zdefiniowane jako 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego, pomimo przyjmowania <math>\geq 3</math> leków przeciwnadciśnieniowych, w tym diuretyku, inhibitora ACE lub ARB (chyba, że istnieją przeciwwskazania) w stałych dawkach przez <math>\geq 28</math> dni.</p> <p>Skurczowe AOBP 135-160 mm Hg podczas badania przesiewowego; może wynosić <math>&lt;135</math> mm Hg podczas wizyty S2 lub S3 (ale nie obu).</p> <p>Wyrażenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążyowego i wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji od 28 dni przed badaniem przesiewowym do 28 dni po zakończeniu badania.</p>	<p>Pacjenci z nieleczonymi wtórnymi przyczynami nadciśnienia innymi niż PChN.</p> <p>Skurczowe AOBP <math>&gt;160</math> mmHg.</p> <p>Problemy sercowo-naczyniowe w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca.</p> <p>Migotanie przedsionków <math>&gt;100</math> bpm.</p> <p>Obecne stosowanie spironolaktonu lub innych antagonistów mineralokortykoidów.</p> <p>Zmiana czynności nerek wymagająca hospitalizacji lub dializy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Przebyty lub planowany przeszczep nerki.</p> <p>wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, klinicznie istotnej gastroparezy, ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych lub poważnej operacji przewodu pokarmowego.</p> <p>Wcześniejsze stosowanie paciromeru w badaniu klinicznym.</p> <p>Stosowanie leków rozszerzających oskrzela, teofiliny, heparyny, kanaglifozyny jeśli ich dawki nie są stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania.</p> <p>Stosowanie dowolnych z poniższych w ciągu 7 dni przed badaniem przesiewowym: suplementy octanu wapnia lub węglanu wapnia, digoksyna, bezpośrednie inhibitory reniny, węglan lantanu, lit, selenamer, chinidyna, polistyrenosulfonian sodu lub polistyrenosulfonian wapnia, kolesewelam, kolestypol, cholestyramina, drospirenon, suplementy potasu, wodorowęglan lub soda oczyszczona, triamteren, amilorid, trimetoprim, takrolimus, ogólnoustrojowe glikokortykoidy, NLPZ lub inhibitory COX-2 (z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach), sympatykomimetyki.</p> <p>Niemożliwość pomiaru ciśnienia krwi.</p> <p>Wywiad kliniczny w kierunku niestosowania się do zaleceń lekarskich w przypadku stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.</p> <p>Wywiad w kierunku nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 12 miesięcy z wyjątkiem wyleczonego nieczerniakowego raka skóry.</p> <p>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku.</p>
OPAL-HK	<p>Pacjenci w wieku 18-80 lat.</p> <p>eGFR 15-60 ml/min/1,73<sup>2</sup>.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym muszą uzyskać ujemny wynik testu ciążyowego, nie mogą karmić piersią, oraz muszą stosować antykoncepcję przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem, przez cały okres trwania badania i 1 miesiąc po jego zakończeniu.</p> <p>Pisemna świadoma zgoda pacjentów.</p> <p>K+ od 5,1 do <math>&lt;6,5</math> mmol/l.</p>	<p>Pacjenci z dowolnym stadiem hiperkalemii podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza wymagały interwencji w trybie nagłym.</p> <p>Zmiany w EKG związane z potasem.</p> <p>Przewlekła choroba nerek o podłożu autoimmunologicznym.</p> <p>Cukrzyca typu I lub HbA1c <math>&gt;10,0\%</math> w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjentów z cukrzycą typu II.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>Przyjmowanie stałej dawki co najmniej jednego leku z grupy inhibitorów układu angiotensyna-aldosteron (ACE-I, ARB, AA) przez co najmniej 28 dni przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Hospitalizacja z powodu hiper- lub hipoglikemii u osób z cukrzycą typu II lub ostrych zaostrzeń HF w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Gastropareza cukrzycowa lub operacja bariatryczna.</p> <p>Potwierdzone SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub <math>&lt; 110</math> mmHg lub DBP <math>\geq 110</math> mmHg lub <math>&lt; 60</math> mmHg.</p> <p>Objawy związane z niedociśnieniem ortostatycznym.</p> <p>Bezmocz lub ostra niewydolność nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy.</p> <p>Jednostronne lub obustronne zwężenie tętnicy nerkowej.</p> <p>Niewydolność serca klasy IV wg New York Heart Association.</p> <p>Wada zastawek, kardiomiopatia obturacyjna lub niestabilna hemodynamicznie arytmia.</p> <p>Pomostowanie aortalno-wieńcowe, interwencja przeszkońska lub duży zabieg chirurgiczny w ciągu 3 miesięcy przed badaniem lub planowany w trakcie badania.</p> <p>Przeszczep serca lub nerki lub planowane przeszczepy.</p> <p>Problemy sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe 2 miesiące przed badaniem.</p> <p>BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>.</p> <p>Magnez <math>&lt; 1,4</math> mg/dl (<math>&lt; 0,58</math> mmol/l).</p> <p>ALT, AST <math>&gt; 3</math> razy górna granica normy.</p> <p>Nowotwór aktywny, w trakcie leczenia lub przebyty w ciągu 2 lat, z wyjątkiem niemelanocytowego raka skóry, uznanego za wyleczony.</p> <p>Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatniego roku.</p> <p>Suplementowanie potasu, wodorowęglanów lub sody oczyszczonej 7 dni przed badaniem.</p> <p>Leki przewlekle zmieniające poziom potasu, jeśli dawki nie były stabilne przez co najmniej 28 dni przed badaniem lub jeśli przewidywano zmianę dawek podczas badania.</p> <p>Zażywanie niektórych leków.</p> <p>Stosowanie dowolnego badanego produktu w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania.</p> <p>Udział w badaniach paciromeru.</p> <p>Niemożność spożycia produktu badanego lub wykonania protokołu.</p> <p>Wywiad w kierunku niedrożności jelit, zaburzeń połykania, ciężkich zaburzeń lub poważnych operacji żołądkowo-jelitowych.</p> <p>Każdy stan chorobowy, niekontrolowana lub groźna choroba ogólnoustrojowa, która mogłaby zagrozić zdrowiu uczestnika lub wpłynąć na wiarygodność wyników badania.</p>
PEARL-HF	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat.</p> <p>Przewlekła HF, będąca wskazaniem do leczenia spironolaktonem.</p> <p>K<sup>+</sup> 4,3-5,1 mmol/l.</p> <p>CKN (z eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min) i otrzymanie 1 lub więcej terapii HF (ACE-I, ARB, beta-blokery) lub udokumentowana historia hiperkalemii, która doprowadziła do przerwania leczenia AA, ACE-I, ARB lub beta-adrenolitykiem w ciągu 6 miesięcy przez wizytą wejściową.</p>	<p>Ciężkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego.</p> <p>Poważny zabieg chirurgiczny przewodzenia pokarmowego.</p> <p>Niedrożność jelit.</p> <p>Zaburzenia połykania.</p> <p>Istotna pierwotna wada zastawek.</p> <p>Kardiomiopatia obturacyjna lub restrykcyjna/niekontrolowana/niestabilna arytmia.</p> <p>Epizod niestabilnej dławicy piersiowej 3 miesiące przed badaniem.</p> <p>Ostry zespół wieńcowy.</p> <p>Przemijający napad niedokrwienny.</p> <p>Wartość QTc <math>&gt; 500</math> ms.</p> <p>Niedawna lub przewidywana operacja lub interwencja kardiologiczna.</p> <p>Przebyty lub planowany przeszczep nerki.</p> <p>Przebyta lub planowana dializa.</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Utrzymujące się skurczowe ciśnienie krwi &gt;170 lub &lt;90 mmHg.</p> <p>Podwyższony poziom enzymów wątrobowych (ponad trzykrotność górnej granicy normy).</p> <p>Jakikolwiek stan mogący zakłócać wiarygodność wyników lub zagrazać bezpieczeństwu pacjenta.</p>
DIAMOND	<p>Pacjenci w wieku <math>\geq 18</math> lat.</p> <p>Objawowa niewydolność serca klasy II-IV według New York Heart Association (NYHA) i z małą frakcją wyrzutową (osłabienie mięśnia sercowego) lewej komory <math>\leq 40\%</math>.</p> <p>Przyjmowanie dowolnej dawki beta-blokera w leczeniu HF (chyba, że pacjent nie toleruje).</p> <p>eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> podczas badania przesiewowego.</p> <p>Czynność nerek nie większa niż łagodna lub umiarkowana.</p> <p>Wysoki poziom potasu we krwi (<math>&gt;5,0</math> mmol/l) podczas przyjmowania leków na niewydolność serca (ACEi, ARB, ARNi i/lub terapii MRA) LUB prawidłowy poziom potasu we krwi, ale wcześniej miał wysoki poziom potasu w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym, co spowodowało trwałe zmniejszenie lub odstawienie leków na niewydolność serca.</p> <p>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub leczenie ambulatoryjne lekami dożylnymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Pacjenci, u których szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosił &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, skurczowe ciśnienie krwi &lt;90 mmHg lub objawowe niedociśnienie.</p> <p>Jakakolwiek istotna choroba współistniejąca, która mogłaby zmienić przebieg kliniczny niezależnie od niewydolności serca.</p> <p>Aktualna ostra zdekompensowana HF, w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym. Pacjenci, którzy zostali wypisani ze szpitala z powodu ostrej dekompensacji HF dłużej niż 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym, mogą zostać włączeni.</p> <p>Istotna pierwotna wada zastawki aorty lub zastawki mitralnej (z wyjątkiem wtórnej niedomykalności mitralnej spowodowanej rozstrzenięciem lewej komory).</p> <p>Przeszczep serca lub planowany przeszczep serca (tj. obecnie na liście oczekujących na przeszczep serca) w okresie badania.</p> <p>Rozpoznanie kardiomiopatii okołoporodowej lub ostrego zapalenia mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Wszczepienie urządzenia do terapii resynchronizującej serce w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Kardiomiopatia restrykcyjna, zaciskająca, przerostowa lub zaporowa.</p> <p>Nieleczona komorowa arytmia z omdleniem w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym.</p> <p>Historia lub aktualna diagnoza ciężkiego zaburzenia połykania, umiarkowanego do ciężkiego gastroparezy lub dużego zabiegu chirurgicznego przewodu pokarmowego (np. chirurgii bariatrycznej lub resekcji jelita grubego).</p> <p>Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym, w tym ostry zawał mięśnia sercowego, udar (lub przemijający atak niedokrwienny), zagrażająca życiu arytmia przedsionkowa lub komorowa lub zatrzymanie krążenia po resuscytacji.</p>



## Aneks 6. Wyjściowe dane demograficzne w pierwotnych badaniach klinicznych

Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [średnia (SD)]	Płeć: mężczyźni [n (%)]	Potas w surowicy [mmol/l] [n (%)]				Potas w surowicy [mEq/l] [średnia (SD)]	eGFR [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] [n (%)]				eGFR [ml/min] [średnia (SD)]	Cukrzyca [n (%)]		
				<4,3	4,3 do <4,7	4,7 do 5,1	>5,1		<30	30 do <45	45 do <60	60-90		Ogólnie	Typu II	
AMBER	Spirololaktan + patiromer (147)	67,8 (12,2)	76 (52%)	7 (5%)	55 (37%)	65 (44%)	20 (14%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	73 (50%)	b.d.	
	Spirololaktan + placebo (148)	68,5 (11,1)	77 (52%)	17 (11%)	52 (35%)	65 (44%)	14 (9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	72 (49%)	b.d.	
OPAL	Patiromer (55)	65,5 (9,4)	28 (51%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,9 (0,6)	21 (38%)	15 (27%)	11 (20%)	8 (15%)	b.d.	b.d.	34 (62%)	
	Placebo (52)	65,0 (9,1)	30 (58%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	5,9 (0,4)	23 (44%)	14 (27%)	11 (21%)	4 (8%)	b.d.	b.d.	33 (63%)	
PEARL	RLY50 16 (55)	68,0 (9)	29 (53%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	27 (50%)				b.d.	84 (35)	15 (27%)	b.d.
	Placebo (49)	68,0 (11)	34 (69%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	30 (63%)				b.d.	78 (32)	18 (37%)	b.d.
DIAMOND	Patiromer (439)	66,6 (10,0)	327 (75%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,6 (0,3)	30 (7%)	182 (42%)		159 (36%)	63 (23)	182 (42%)	b.d.	
	Placebo (439)	67,1 (9,9)	313 (71%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4,6 (0,3)	12 (3%)	190 (43%)		172 (39%)	64 (21)	174 (40%)	b.d.	

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimation glomerular filtration ratio*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); b.d. - brak danych

Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c.d.

Badanie	Grupa badana (n)	Niewydolność serca [n (%)]	Zawład mięśnia sercowego [n (%)]	Nadciśnienie [n (%)]	Liczba leków przeciwnadciśnieniowych [średnia (SD)]	Leki przeciwnadciśnieniowe [n (%)]					RAASi [n (%)]					
						B-blokery	Blokery kanałów wapnia	Diuretyki	RAASi	Inne	ACE-I	ARB	MRA	Inhibitor reniny	Podwójna blokada RAAS	Maksymalna dawka
AMBER	Spirololaktan + patiromer (147)	63 (43%)	31 (21%)	b.d.	3,7 (0,9%)	87 (59%)	107 (73%)	146 (99%)	147 (100%)	40 (27%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Spirololaktan + placebo (148)	69 (47%)	26 (18%)	b.d.	3,6 (0,7%)	86 (58%)	106 (72%)	145 (98%)	147 (99%)	31 (21%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

OPAL	Patiromer (55)	27 (49%)	18 (33%)	54 (98%)	b.d.	b.d.	b.d.	28 (51%)	b.d.	b.d.	37 (67%)	24 (44%)	4 (7%)	0 (0%)	10 (18%)	21 (38%)
	Placebo (52)	22 (42%)	14 (27%)	50 (96%)	b.d.	b.d.	b.d.	27 (52%)	b.d.	b.d.	38 (73%)	16 (31%)	4 (8%)	0 (0%)	6 (12%)	21 (40%)
PEARL	RLY5016 (55)	55 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	45 (82%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	45 (82%)	9 (16%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (49)	49 (100%)	b.d.	b.d.	b.d.	46 (94%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	28 (57%)	12 (24%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
DIAMOND	Patiromer (439)	317 (72%)	b.d.	406 (93%)	b.d.	429 (98%)	b.d.	b.d.	439 (100%)	b.d.	248 (57%)	128 (29%)	439 (100%)	b.d.	b.d.	275 (63%)
	Placebo (439)	310 (71%)	b.d.	396 (90%)	b.d.	425 (97%)	b.d.	b.d.	439 (100%)	b.d.	235 (54%)	136 (31%)	438 (100%)	b.d.	b.d.	39 (9%)

RAASi - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); b.d. - brak danych

## Aneks 7. Przyczyny nieukończenia badania

Tab. 80. Przyczyny nieukończenia badania.

Akronim badania Parametr	Liczba randomizowanych pacjentów [n]	Liczba pacjentów, którzy otrzymali lek [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie skuteczności [n]	Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa [n]	Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie [n (%)]	Przyczyny przerwania leczenia [n (%)]							
						Progresja choroby lub nawrót choroby	Naruszenie protokołu	Działania niepożądane	Zgon	Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Inne	
AMBER	PAT	147	147	147	147	3 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)
	PLA	148	148	148	148	7 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)	1 (0,7)
OPAL	PAT	55	55	55	55	10 (18,2)	2 (3,6)	6 (10,9)	1 (1,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)
	PLA	52	52	52	52	22 (42,3)	0 (0,0)	18 (34,6)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,9)
PEARL	PAT	60	60	55	56	8 (13,3)	2 (3,3)	1 (1,7)	4 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)
	PLA	60	60	49	49	9 (15,0)	3 (6,1)	0 (0,0)	3 (6,1)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
DIAMOND	PAT	439	439	439	439	25 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (5,0)	1 (0,2)	2 (0,5)	0 (0,0)
	PLA	439	439	439	439	22 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (3,6)	5 (1,1)	1 (0,2)	0 (0,0)

## Aneks 8. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do opracowania

Tab. 81. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – pierwszorzędowe punkty końcowe	
Zmiana poziomu potasu	Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy pomiędzy wartością wyjściową a uzyskaną pod koniec badania - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PEARL-HF. Różnica między grupą patiromeru a grupą placebo w medianie zmiany poziomu potasu w surowicy od początku tej fazy do 4 tygodnia fazy lub do najwcześniejszej wizyty, podczas której stężenie potasu w surowicy pacjenta mierzone w w laboratorium lokalnym wynosiła mniej niż 3,8 mmol na litr lub 5,5 mmol na litr lub więcej - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu OPAL-HK.
Różnica w odsetku pacjentów wciąż stosujących spironolakton	Punkt końcowy oceniany w 12 tygodniu - pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Skuteczność – drugorzędowe punkty końcowe	
Odsetek pacjentów z K+ >5,5 mEq/l	Odsetek pacjentów z K+ w surowicy >5,5 mEq/l w dowolnym momencie badania - drugorzędowy punkt końcowy w badaniu PEARL-HF oraz AMBER.
Odsetek pacjentów, u których dawka spironolaktonu mogła być zwiększona do 50 mg/d	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu PEARL-HF.
Różnica między grupami pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi	Różnica między grupami pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi od wartości wyjściowej do 12. tygodnia (lub do ostatniego dostępnego pomiaru przed dodaniem jakichkolwiek nowych leków przeciwnadciśnieniowych lub zwiększeniem stężenia któregośkolwiek z wyjściowo stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych) - drugorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Różnica między grupami pod względem skumulowanej dawki spironolaktonu	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Różnica między grupami pod względem czasu trwania ekspozycji na spironolakton	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Czas do uzyskania poziomu K+ >5,5 mEq/l	Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Zmiana pod względem albuminurii	Zmiana pod względem albuminurii (stosunek albuminy w moczu do kreatyniny) od wizyty początkowej do 12. tygodnia - drugorzędowy punkt końcowy w badaniu AMBER.
Odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii	Odsetek pacjentów z nawrotem hiperkaliemii zgodnie z dwiema definicjami: stężenie potasu w surowicy 5,1 mmol na litr lub wyższe oraz stężenie potasu w surowicy 5,5 mmol na litr lub wyższe - drugorzędowy punkt końcowy w badaniu OPAL-HK.

Punkt końcowy	Komentarz
Jakość życia	
EQ-5D-5L	<p>Kwestionariusz wypełniany przez pacjenta. Część opisowa obejmuje pięć wymiarów: mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresję. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Pacjent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie pola obok najbardziej odpowiedniego stwierdzenia w każdym z pięciu wymiarów. EQ VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta na pionowej wizualnej skali analogowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako „Najlepsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić” i „Najgorsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”. Skala VAS może być wykorzystana jako ilościowa miara stanu zdrowia, która odzwierciedla własną ocenę pacjenta. Punkt końcowy oceniany w badaniu AMBER.</p>
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi.
	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.
	Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi.
	Odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi.

## Aneks 9. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 82. Metodyka badań.

Badanie	AMBER	OPAL-HK	PEARL-HF	DIAMOND
Metoda badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Badanie miało dwie fazy – 4-tygodniową niekontrolowaną, pojedynczo zaślepioną wstępną fazę leczenia i 8-tygodniową, kontrolowaną placebo, pojedynczo zaślepioną, randomizowaną fazę odstawienia	Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie trzeciej fazy	Randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie fazy trzeciej
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	62 ośrodki w 10 krajach	57 ośrodków w Europie i Stanach Zjednoczonych	38 ośrodków w USA, Niemczech, Czechach, Polsce, Ukrainie, Rosji i Gruzji	389 ośrodków w USA, Południowej Ameryce, Europie i Rosji
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	295/295/295	107/107/107	120/104/105	439/439/439
Czas obserwacji	12 tygodni	4 tygodnie fazy wstępnej + 8 tygodni fazy randomizowanej	4 tygodnie	12 tygodni
Populacja	Pacjenci z opornym nadciśnieniem i przewlekłą chorobą nerek	Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, którzy otrzymywali inhibitory RAAS	Pacjenci z niewydolnością serca i: PChN (50% pacjentów w grupie patiromeru i 63% w grupie placebo) lub hiperkaliemią w wywiadzie	Pacjenci z niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową
Porównywane interwencje	Zaślepiony patiromer + niezaślepiony spironolakton Zaślepione placebo + niezaślepiony spironolakton	Patiromer Placebo	Patiromer w dawce 30 g na dobę (dawka przekraczająca zalecaną w ChPL) Placebo	Patiromer Placebo
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak

<b>Uzasadnienie liczebności próby</b>	Tak. Oszacowano, że kohorta 280 pacjentów zapewni 90% mocy do wykrycia różnicy grupami o co najmniej 20% pod względem odsetka pacjentów pozostających na spironolaktonie w 12. tygodniu przy $\alpha=0,05$ . Zakładając odsetek rezygnacji wynoszący 15%, ta wielkość próby zapewni również około 80% mocy do wykrycia różnicy w wysokości 4 mmHg między grupami leczenia pod względem zmiany skurczowego ciśnienia krwi w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu (lub w ostatnim dostępnym pomiarze ciśnienia krwi przed zmianą w terapii przeciwnadciśnieniowej).	Brak	Tak. Ustalono wielkość próby około 100 pacjentów (50 pacjentów na każdą grupę), aby zapewnić dostępność co najmniej 90 pacjentów (45 pacjentów na grupę) wraz z podstawowymi danymi dotyczącymi skuteczności do analizy. Taka wielkość próby miała 90% mocy do wykrycia różnicy 0,7 mEq/l w średniej zmianie K <sup>+</sup> w surowicy od wartości wyjściowej do punktu końcowego między dwiema grupami leczenia.	Brak
<b>Udział sponsora</b>	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa należącą do grupy Vifor Pharma.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Relypsa.	Opisany. Badanie sponosorowane przez firmę Vifor Pharma
<b>Analiza ITT</b>	Tak	B.d.	Tak - mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci którzy otrzymali badany lek i mieli dostępne dane dotyczące skuteczności).	B.d.
<b>Hipoteza</b>	Superiority	Superiority	Superiority	Superiority

# Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego

## Skala RoB 2

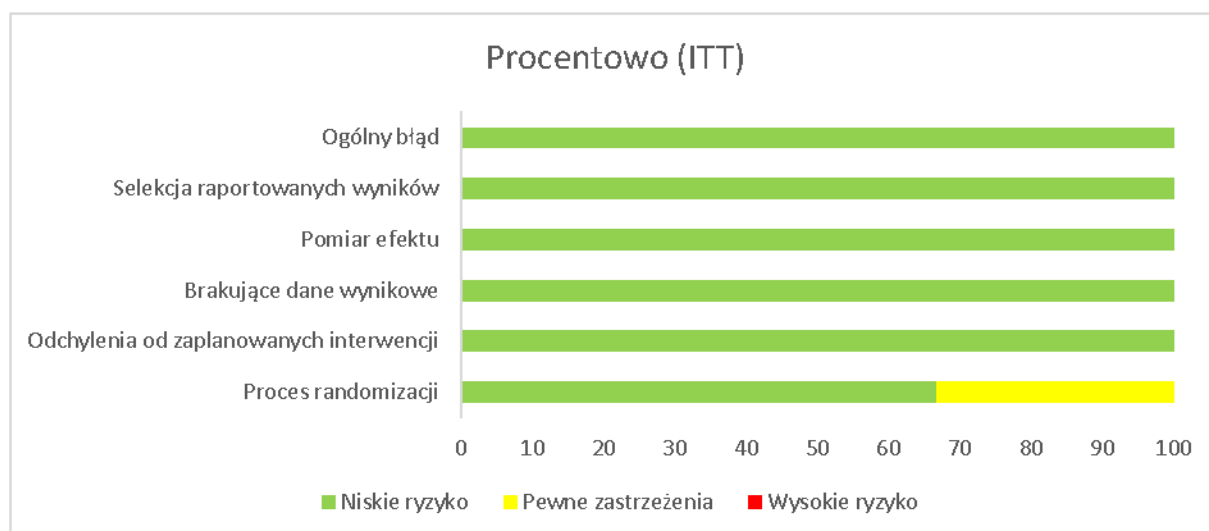
Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego została przeprowadzona wg skali RoB 2 opracowanej przez Cochrane Collaboration. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.

Poniżej na Rys. 7. i Rys. 8. przedstawiono w sposób graficzny ocenę badań wygenerowaną w narzędziu do oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z kryteriami RoB 2 - w rozbiciu na poszczególne domeny oraz sumarycznie.

Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane.



Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo.





## Skala NOS

Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w przypadku badań skuteczności praktycznej została przeprowadzona wg skali Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań obserwacyjnych. Wybór skali został podyktowany rekomendacjami *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz AOTMiT. Podsumowanie oceny uwzględnionych w analizie badań oraz przyczyny oceny przedstawiono w rozdziale 3.4.2.

Badania Cooney 2020, Pecoits-Filho 2021b, Toto 2018, Toto 2019 i Pollack 2022 nie zostały poddane ocenie ze względu, iż występują one jedynie w formie abstraktów i brak jest niezbędnych informacji. Badanie Rossignol 2021 nie zostało ocenione ze względu na jego budowę (porównanie informacji dot. bezpieczeństwa pochodzących z dwóch baz danych).

W Tab. 83 przedstawiono i opisano charakterystykę ocenianych badań ze względu na kryteria mogące mieć wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Wszystkie ocenione analizy charakteryzuje wynik wynoszący 9 punktów, co wskazuje na ich wysoką wiarygodność według kryteriów dla badań kohortowych.

**Tab. 83 Ocena badań według skali NOS.**

Kategoria pytania	Pytanie	Oceniane badanie		
		Ali 2020	Kovesdy 2019b	Pecoits-Filho 2021a
Dobór pacjentów	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik	*	*	*
	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	*	*	*
	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	*	*	*
Czynniki zakłócające	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	**	**	**
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	*	*	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	*	*	*
	Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	*	*	*
Suma		9	9	9

## Skala NICE

Ocenę jakości badania jednoramiennego Kovesdy 2020 oceniono wg NICE.

**Tab. 84. Ocena jakości badania Kovesdy 2020 wg NICE**

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	Tak
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	Tak

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	Tak
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	Tak
Czy badanie było prospektywne?	Nie
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	Nie
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	Tak
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	Tak

Badanie Kovesdy 2020 oceniono na 6/8 punktów wg narzędzia NICE dla badań jednoramiennych. Dwa punkty zostały odjęte ze względu na brak informacji na temat czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny oraz ze względu, iż jest to badanie retrospektywne.

## Aneks 11. Ocena jakości opracowań wtórnych wg AMSTAR 2

Tab. 85. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia /wyłączenia,</li> </ul>	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena ryzyka błędów.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</li> </ul>									
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,</li> <li>uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>przeszukać rejestry badań,</li> </ul>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.</li> </ul>									
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili przyczyny wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>									
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparatory,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• projekty badań.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczegółowo opisać populacje,</li> <li>• szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),</li> <li>• opisać warunki badania,</li> <li>• zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).</li> </ul>	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak	Częściowo tak	Tak	Tak
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieukrytej alokacji, oraz</li> <li>braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czynników zakłócających, oraz</li> <li>błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>									
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>									
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p><b>Badania kliniczne z randomizacją.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p><b>Nierandomizowane badania.</b></p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne,</li> </ul>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy



Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>									
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub</li> <li>jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.</li> </ul>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	Tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie	Nie przeprowadzono metaanalizy
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<p>Interpretacja wyniku:  Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>• Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9)</li> <li>• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszernie podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>• Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</li> </ul>	Niska	Wysoka	Wysoka	Niska	Wysoka	Wysoka	Niska	Wysoka	Krytycznie niska

Ocena jakości badań wtórnych	Colbert 2020	Das 2018	Meaney 2017	Montaperto 2016	Natale 2020	Palaka 2018	Schaefer 2016	Shrestha 2021	Scicchitano 2022
<ul style="list-style-type: none"> <li>Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.</li> <li>Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.</li> </ul> <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>									

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 31.07.2020 r.].

## Aneks 12. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 86. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 87. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Rozmiar grupy		Średnia		SD lub SEM lub 95%CI	
				I	K	I	K	I	K

I – Interwencja, K – Komparator, SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), 95% CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*)

## Aneks 13. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Komunikatów dotyczących bezpieczeństwa patiromeru (Veltassa) poszukiwano na stronach internetowych następujących urzędów i agencji:

- europejskiej Agencji ds. Leków (European Medicines Agency, EMA),
- polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA),
- holenderskiej bazy Lareb,
- brytyjskiej agencji ds. regulacji leków (Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, MHRA),
- europejskiej bazy zgłoszeń działań niepożądanych (European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports, ADRReports),
- australijskiej Agencji ds. Bezpieczeństwa Leków (Therapeutic Goods Administration, TGA).

Data ostatniego wyszukiwania: 04.09.2023.

### EMA

Wymóg dodatkowego monitorowania patiromeru.

*Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)*

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

*Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)*

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

## Aneks 14. Zestawienie wyników analizy pierwotnych badań klinicznych

Tab. 88. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - 12. tydzień	126/147 (85,7%)	98/148 (66,2%)	3,06 (1,72; 5,43)	0,0001	19,50 (10,01; 28,99)	0,0001	5,13 (3,45; 9,99)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l - >10 i ≤12 tyg.	141/144 (97,9%)	126/140 (90,0%)	5,22 (1,47; 18,59)	0,0107	7,92 (2,43; 13,41)	0,0047	12,63 (7,46; 41,21)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki spironolaktonu- > 10 i ≤12 tyg.	1/21 (4,8%)	0/23 (0,0%)	3,44 (0,13; 89,14)	0,4570	4,76 (-7,22; 16,74)	0,4361	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów wymagających zmniejszenia dawki spironolaktonu- > 10 i ≤12 tyg.	3/21 (14,3%)	1/23 (4,3%)	3,67 (0,35; 38,35)	0,2780	9,94 (-7,19; 27,07)	0,2555	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 50 mg QD	102/147 (69,4%)	76/148 (51,4%)	2,15 (1,33; 3,46)	0,0017	18,04 (7,07; 29,01)	0,0013	5,54 (3,45; 14,15)
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QD	22/147 (15,0%)	19/148 (12,8%)	1,19 (0,62; 2,31)	0,5976	2,13 (-5,77; 10,02)	0,5972	-
AMBER	Ogólna	Odsetek pacjentów przyjmujących spironolakton w dawce 25 mg QOD	2/147 (1,4%)	3/148 (2,0%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6596	-0,67 (-3,61; 2,28)	0,6572	-
AMBER	Ogólna	Nowy lek przeciwnadciśnieniowy lub zwiększenie dawki wyjściowo stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego w czasie trwania badania	0/147 (0,0%)	4/148 (2,7%)	0,11 (0,01; 2,04)	0,1380	-2,70 (-5,61; 0,20)	0,0680	-
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej	8/55 (15%)	27*/52 (60%)	0,16 (0,06; 0,40)	0,0001	-37,38 (-53,85; -20,91)	<0,0001	2,68 (1,86; 4,78)
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej	24*/55 (43%)	47*/52 (91%)	0,08 (0,03; 0,24)	<0,0001	-46,75 (-62,11; -31,39)	<0,0001	2,14 (1,61; 3,19)
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej	9/55 (16%)	32/52 (62%)	0,12 (0,05; 0,30)	<0,0001	-45,17 (-61,62; -28,73)	<0,0001	2,21 (1,62; 3,48)

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
					OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
OPAL-HK	Ogólna	Pacjenci nadal otrzymujący RAASI pod koniec fazy randomizowanej	52*/55 (94%)	23*/52 (44%)	21,86 (6,04; 79,08)	<0,0001	50,31 (35,54; 65,09)	<0,0001	1,99 (1,54; 2,81)
PEARL-HF	PChN i HF	Częstość występowania hiperkaliemii	1/15 (6,7%)	5/13 (38,5%)	0,11 (0,01; 1,16)	0,0664	-31,79 (-61,10; -2,49)	0,0335	3,15 (1,64; 40,16)

OR - iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB - liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*).

\* Liczba pacjentów obliczona na podstawie wartości procentowej.

Tab. 89. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągłe.

Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiomer			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p
AMBER	Ogólna	Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień	147	-11,70	14,85	148	-10,80	15,21	-0,90 (-4,33; 2,53)	0,6074
AMBER	Ogólna	Kumulatywna dawka spironolaktanu	148	2942,3	80,1 <sup>^</sup>	147	2580,7	95,8 <sup>^</sup>	384,7 <sup>^^</sup> (140,4; 629,0)	0,0021
AMBER	Ogólna	Czas trwania ekspozycji na spironolaktan	147	75,6	1,6 <sup>^</sup>	148	68,6	1,9 <sup>^</sup>	7,1 <sup>^^</sup> (2,2; 12,0)	0,0045
AMBER	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,3-<4,7 mEq/l	Zmiana poziomu potasu w surowicy - 12. tydzień	62	0,16	0,47	64	0,40	0,49	-0,24 (-0,41; -0,07)	0,0059
AMBER	Wyjściowe stężenie potasu w surowicy 4,7-<5,1 mEq/l		82	-0,09	0,44	76	0,03	0,47	-0,12 (-0,26; 0,02)	0,1002
AMBER	Ogólna		144	0,02	0,47	140	0,20	0,51	-0,18 (-0,29; -0,07)	0,0023
AMBER	Ogólna	Jakość życia - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L	147	4,80	9,70	148	2,80	12,17	2,00 (-0,51; 4,51)	0,1194
OPAL-HK	Ogólna	Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej	55	0,00 <sup>#</sup>	-0,3; 0,3 <sup>##</sup>	52	0,72 <sup>#</sup>	0,22; 1,22 <sup>##</sup>	0,72 (0,46; 0,99)	<0,001
PEARL-HF	PChN i HF	Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień	15	-0,14	0,58	13	0,38	0,58	-0,52 (-0,95; -0,09)	0,0254
DIAMOND	PChN 2: eGFR <45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy - 54. tydzień	b.d.	0,06	b.d.	b.d.	0,25	b.d.	-0,19 (-0,26; -0,12)	b.d.

SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); MD - średnia różnica (ang. *mean difference*) pomiędzy grupami; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); b.d. - brak danych.

<sup>^</sup> SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

<sup>^^</sup> LSM - różnica najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*) pomiędzy grupami.



Badanie	Populacja	Punkt końcowy	Patiromer			Placebo			Różnica efektu	
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD (95% CI)	Wartość p

#Mediana.

## IQR

Tab. 90. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT.

Punkt końcowy	AMBER		OPAL-HK			PEARL-HF		DIAMOND	
	Populacja ogólna		Populacja ogólna			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Faza wstępna	Faza randomizowana					
Patiromer n/N (%)			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)					
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	82/147 (56%)	79/148 (53%)	114/243 (47%)	26/55 (47%)	26/52 (50%)	30/56 (54%)	15/49 (31%)	320/439 (73%)	325/439 (74%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	2/147 (1%)	3/148 (2%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Poważne zdarzenia niepożądane	1/147 (1%)	4/148 (3%)	3/243 (1%)	0/55 (0%)	1/52 (2%)	2/56 (4%)	2/49 (4%)	54/439 (12%)	58/439 (13%)

Punkt końcowy	AMBER		OPAL-HK			PEARL-HF		DIAMOND	
	Populacja ogólna		Populacja ogólna						
	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Faza wstępna	Faza randomizowana		Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)	Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)
Patiromer n/N (%)			Patiromer n/N (%)	Placebo n/N (%)					
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	10/147 (7%)	21/148 (14%)	15/243 (6%)	1/55 (2%)	1/52 (2%)	4/56 (7%)	3/49 (6%)		
Hiperkaliemia prowadząca do przerwania leczenia	2/147 (1%)	11/148 (7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0/147 (0%)	1/148 (1%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Hiperkaliemia lub podwyższony poziom potasu we krwi	9/147 (6%)	14/148 (9%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Uszkodzenie nerek	13/147 (9%)	10/148 (7%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Ból głowy	9/147 (6%)	11/148 (7%)	b.d.	2/55 (4%)	4/52 (8%)	b.d.	b.d.		
Biegunka	9/147 (6%)	8/148 (5%)	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	1/49 (2%)		
Niedociśnienie	9/147 (6%)	6/148 (4%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Zaparcia	b.d.	b.d.	26/243 (11%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	3/56 (5%)	0/49 (0%)		
Hipomagnezemia	b.d.	b.d.	8/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Nudności	b.d.	b.d.	8/243 (3%)	2/55 (4%)	0/52 (0%)	b.d.	b.d.		
Niedokrwistość	b.d.	b.d.	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Przewłękła niewydolność nerek	b.d.	b.d.	7/243 (3%)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.		
Dodatkowe skurcze nadkomorowe	b.d.	b.d.	b.d.	2/55 (4%)	1/52 (2%)	b.d.	b.d.		
Wymioty	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	2/56 (4%)	0/49 (0%)		
Wzdęcia	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	4/56 (7%)	0/49 (0%)		

n - liczba osób, u których wystąpiło dane zdarzenie; N - liczba wszystkich osób w danej grupie.

## Spis rysunków

Rys. 1 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	17
Rys. 2 Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	19
Rys. 3 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	21
Rys. 4 Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania z zakresu poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	23
Rys. 5 Selekcja prac włączonych do opracowania (populacja hemodializowanych) – diagram PRISMA [Moher 2009]. .....	25
Rys. 6. Efekty zdrowotne związane z hiperkaliemią - badanie DIAMOND.....	78
Rys. 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane. ....	135
Rys. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane - procentowo. ....	135

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym. ....	12
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym. ....	13
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.....	13
Tab. 5. Opracowania wtórne. ....	27
Tab. 6. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	32
Tab. 7. Odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton - 12. tydzień - badanie AMBER. ....	38
Tab. 8. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień - badanie AMBER. ....	39
Tab. 9. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień lub ostatni pomiar przed zmianą terapii przeciwnadciśnieniowej - badanie AMBER.....	40
Tab. 10. Zmiana pod względem skurczowego ciśnienia krwi - 12. tydzień niezależnie od zmian dawek terapii przeciwnadciśnieniowej - badanie AMBER. ....	40
Tab. 11. Kumulatywna dawka spironolaktonu - badanie AMBER. ....	40
Tab. 12. Czas trwania ekspozycji na spironolakton - badanie AMBER. ....	41
Tab. 13. Zmiana poziomu potasu w surowicy - 12. tydzień - badanie AMBER.....	41
Tab. 14. Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy <5,5 mEq/l niezależnie od czasu - badanie AMBER. ....	42
Tab. 15. Odsetek pacjentów wymagających dostosowywania dawki spironolaktonu - badanie AMBER. ....	44
Tab. 16. Odsetek pacjentów przyjmujących poszczególne dawki spironolaktonu w 12. tygodniu - badanie AMBER. ....	45
Tab. 17. Liczba pacjentów wymagających dodania nowego leku przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenia dawki aktualnie stosowanego leku - badanie AMBER. ....	46
Tab. 18. Jakość życia - zmiana wartości uzyskanej w kwestionariuszu EQ-5D-5L - badanie AMBER. ....	46
Tab. 19. Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK - populacja ogólna. ....	47
Tab. 20. Zmiana poziomu potasu - 4. tydzień fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK - subpopulacje.....	47
Tab. 21. Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,5 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.....	48
Tab. 22. Pacjenci mający co najmniej jedną wartość potasu co najmniej 5,1 mmol/l - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.....	49
Tab. 23. Pacjenci wymagający interwencji w związku z nawrotem hiperkaliemii - 8 tygodni fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK.....	49

Tab. 24. Pacjenci nadal otrzymujący RAASi pod koniec fazy randomizowanej - badanie OPAL-HK. ....	49
Tab. 25. Zmiana poziomu potasu w surowicy - 4. tydzień - badanie PEARL-HF. ....	50
Tab. 26. Częstość występowania hiperkaliemii - badanie PEARL-HF. ....	50
Tab. 27. Skorygowana średnia zmiana stężenia potasu w surowicy (mmol/l) (95% CI) - badanie DIAMOND. ....	51
Tab. 28. Czas do pierwszego zdarzenia hiperkaliemii >5,5 mmol/l - badanie DIAMOND	51
Tab. 29. Zdarzenia niepożądane - badanie AMBER. ....	53
Tab. 30. Zdarzenia niepożądane - badanie OPAL-HK - populacja ogólna badania. ....	54
Tab. 31. Zdarzenia niepożądane - badanie PEARL-HF. ....	55
Tab. 32. Zdarzenia niepożądane - badanie DIAMOND. ....	55
Tab. 33. Skrótowa charakterystyka badania AMETHYST-DN. ....	67
Tab. 34. Zdarzenia niepożądane - badanie AMETHYST-DN. ....	69
Tab. 35. Skrótowa charakterystyka badania TOURMALINE. ....	70
Tab. 36. Zdarzenia niepożądane - badanie TOURMALINE. ....	71
Tab. 37. Skrótowa charakterystyka badania Pitt 2018. ....	71
Tab. 38. Skrótowa charakterystyka badania DIAMOND. ....	74
Tab. 39. Zmiana pod względem poziomu potasu w surowicy - 54. tydzień - pierwszorzędowy punkt końcowy - badanie DIAMOND. ....	75
Tab. 40. Odsetek pacjentów ze zdarzeniem hiperkaliemii >5,5 mEq/l - 54. tydzień - badanie DIAMOND. ....	76
Tab. 41. Redukcja dawki MRA poniżej docelowego zakresu - 54. tydzień - badanie DIAMOND. ....	76
Tab. 42. Łączna liczba zdarzeń hiperkaliemii zgłaszanych przez badacza - 92. tydzień - badanie DIAMOND. ....	76
Tab. 43. Efekty zdrowotne związane z hiperkaliemią - badanie DIAMOND. ....	77
Tab. 44. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 21.03.2022) [ <i>adrreports.eu</i> ]. ....	79
Tab. 45. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane na dzień 04.09.2023) [ <i>vigiaccess.org</i> ]. ....	80
Tab. 46. Charakterystyka i wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej. ....	83
Tab. 47. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne. ....	91
Tab. 48. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągle. ....	92
Tab. 49. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT. ....	93
Tab. 50. Raport AOTMiT w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. ....	95
Tab. 51. Analizy agencji oceny technologii medycznych dla patiromeru. ....	95
Tab. 52. Opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych. ....	96

Tab. 53. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie AMBER. ....	100
Tab. 54. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie OPAL-HK. ....	100
Tab. 55. Ocena siły dowodów w skali GRADE - badanie PEARL-HF. ....	101
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023. ....	103
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 31.08.2023. ....	103
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 31.08.2023. ....	103
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023. ....	104
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Cochrane Library, 31.08.2022. ....	104
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w bazie Embase, 31.08.2023. ....	104
Tab. 62. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 31.08.2023. ....	105
Tab. 63. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 31.08.2023. ....	105
Tab. 64. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 31.08.2023. ....	105
Tab. 65. Prace włączone do przeglądu - badania pierwotne. ....	106
Tab. 66. Prace włączone do przeglądu - badania efektywności praktycznej. ....	107
Tab. 67. Prace włączone do przeglądu - opracowania wtórne. ....	108
Tab. 68. Prace włączone do przeglądu - poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa. ....	109
Tab. 69. Prace włączone do przeglądu - populacja pacjentów hemodializowanych. ....	110
Tab. 70. Prace wykluczone z przeglądu - badania pierwotne. ....	112
Tab. 71. Prace wykluczone z przeglądu - badania efektywności praktycznej. ....	117
Tab. 72. Prace wykluczone z przeglądu - opracowania wtórne. ....	119
Tab. 73. Prace wykluczone z przeglądu - poszerzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa. ....	121
Tab. 74. Prace wykluczone z przeglądu - populacja pacjentów hemodializowanych. ....	121
Tab. 75. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu lub do poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, zidentyfikowane na stronie ClinicalTrials.gov. ....	122
Tab. 76. Randomizowane badania kliniczne spełniające kryterium włączenia do przeglądu (zgodnie z przyjętym PICO), zidentyfikowane na stronie clinicaltrialsregister.eu. ....	123
Tab. 77. Kryteria włączenia i wykluczenia. ....	125
Tab. 78. Wyjściowe dane demograficzne. ....	128
Tab. 79. Wyjściowe dane demograficzne c. d. ....	128

Tab. 80. Przyczyny nieukończenia badania. ....	130
Tab. 81. Punkty końcowe uwzględnione w analizie klinicznej. ....	131
Tab. 82. Metodyka badań. ....	133
Tab. 83. Ocena badań według skali NOS. ....	136
Tab. 84. Ocena jakości badania Kovesdy 2020 wg NICE ....	136
Tab. 85. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	138
Tab. 86. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych. ....	148
Tab. 87. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych. ....	148
Tab. 88. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne binarne.....	150
Tab. 89. Podsumowanie wyników z zakresu skuteczności - RCT - zmienne ciągle.....	151
Tab. 90. Podsumowanie wyników z zakresu bezpieczeństwa i tolerancji - RCT.....	152

# Bibliografia

- Agarwal 2018** Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Romero A, White WB, Williams B. Patiromer to Enable Spironolactone Use in the Treatment of Patients with Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: Rationale and Design of the AMBER Study. *Am J Nephrol.* 2018;48(3):172-180. doi: 10.1159/000492622. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30176673; PMCID: PMC6214611.
- Agarwal 2019a** Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, Ma J, White WB, Williams B. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Oct 26;394(10208):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32135-X. Epub 2019 Sep 15. PMID: 31533906.
- Agarwal 2019b** Agarwal R, Rossignol P, Garza D, Mayo M, Warren S, Ma J, Conrad A, White WB, Williams B. Patiromer vs. Placebo to Enable Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension and CKD According do Baseline Kidney Function (AMBER Trial). *JASN* 2019;30: 14.
- Amdur 2020** Amdur RL, Paul R, Barrows ED, et al. The potassium regulator patiromer affects serum and stool electrolytes in patients receiving hemodialysis. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1331-1340.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> [Dostęp: 01.10.2020].
- Bushinsky 2016** Bushinsky DA, Rossignol P, Spiegel DM, et al. Patiromer Decreases Serum Potassium and Phosphate Levels in Patients on Hemodialysis. *American journal of nephrology.* 2016;44(5):404-410.
- Buysse 2012** Buysse JM, Huang IZ, Pitt B. PEARL-HF: prevention of hyperkalemia in patients with heart failure using a novel polymeric potassium binder, RLY5016. *Future Cardiol.* 2012 Jan;8(1):17-28. doi: 10.2217/fca.11.71. PMID: 22185443.
- Chatoth 2017a** Chatoth DK, Wahl PM, Rakov V, et al. Real-world outcomes of hyperkalemia management with patiromer in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis in the United States. Poster presented at the 54th ERA-EDTA Congress, June 3-6, 2017, Madrid, Spain. Poster #MP608.
- Chatoth 2017b** Chatoth DK, Wahl PM, Rakov V, et al. Outcomes in end-stage renal disease patients on hemodialysis taking patiromer for hyperkalemia. Poster presented at the American Society of Nephrology, Kidney Week 2017, November 2-3, 2017, New Orleans, LA. Poster #TH-PO779.
- Chatoth 2018** Chatoth D, Wahl P, Rakov V et al. FP531. Real-world treatment and clinical outcomes in end-stage renal disease patients with severe hyperkalemia undergoing hemodialysis in the united states. *Nephro Dialysis Trans.* 2018;33:218-218.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137127.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf)
- FDA 2018** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
- Kovesdy 2019** Kovesdy CP, Rowan CG, Conrad A, et al. Real-world evaluation of patiromer for the treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep.* 2019;4(2):301-309.



- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 sierpnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r. Dostęp online: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
- PEARL-HD** Patiromer efficacy to reduce episodic hyperkalemia in end stage renal disease patients. NCT03781089. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781089>. Accessed on: 20 December 2019.
- Pitt 2011** Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ; PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011 Apr;32(7):820-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq502. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208974; PMCID: PMC3069389.
- Pitt 2015** Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, Christ-Schmidt H, Berman L, Weir MR. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2015 Oct;17(10):1057-65. doi: 10.1002/ejhf.402. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26459796; PMCID: PMC5057342.
- Pitt 2018** Pitt B, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, Rossignol P, Du Mond C, Garza D, Berman L, Lainscak M; Patiromer-204 Investigators. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Fail*. 2018 Jun;5(3):257-266. doi: 10.1002/ehf2.12265. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29369537; PMCID: PMC5933966.
- Rossignol 2020** Rossignol P, Arthur S, Conrad A, White WB, Williams B, Agarwal R. Patiromer to enable spironolactone in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): prespecified results by baseline serum potassium. *Nephrology dialysis transplantation* 2020; 35; SUPPL 3. iii38-
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Weir 2015** Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Wittes J, Christ-Schmidt H, Berman L, Pitt B; OPAL-HK Investigators. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):211-21. doi: 10.1056/NEJMoa1410853. Epub 2014 Nov 21. PMID: 25415805.
- Weir 2016** Weir MR, Bakris GL, Gross C, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, Yuan J, Berman L, Williams GH. Treatment with patiromer decreases aldosterone in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia on renin-angiotensin system inhibitors. *Kidney Int*. 2016 Sep;90(3):696-704. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.019. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350174.
- Weir 2017** Weir MR, Mayo MR, Garza D, Arthur SA, Berman L, Bushinsky D, Wilson DJ, Epstein M. Effectiveness of patiromer in the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with hypertension on diuretics. *J Hypertens*. 2017 May;35 Suppl 1(Suppl 1):S57-S63. doi: 10.1097/HJH.0000000000001278. PMID: 28129247; PMCID: PMC5377986.

- Weir 2018** Weir MR, Bushinsky DA, Benton WW, Woods SD, Mayo MR, Arthur SP, Pitt B, Bakris GL. Effect of Patiromer on Hyperkalemia Recurrence in Older Chronic Kidney Disease Patients Taking RAAS Inhibitors. *Am J Med.* 2018 May;131(5):555-564.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.011. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29180023.
- Wills 2019** Wills M, Oomatia A, Falconer J, Tse C, Kelly N, Mccafferty K. S The acute use of veltassa (patiromer) in a tertiary renal unit. *Nephro Dialysis Trans.* 2019;34(Suppl1):gfz103-SP097.