



Veltassa[®] (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, wrzesień 2023

Autorzy

[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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Vifor Pharma Management Ltd
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Wykaz skrótów i akronimów | 4 |
| Streszczenie | 5 |
| 1 Cel analizy..... | 7 |
| 2 Problem zdrowotny | 8 |
| 2.1 Definicja problemu zdrowotnego | 8 |
| 2.1.1 Hiperkaliemia | 8 |
| 2.1.2 Przewlekła choroba nerek | 8 |
| 2.2 Etiologia i patogenezą | 9 |
| 2.2.1 Hiperkaliemia | 9 |
| 2.2.2 Przewlekła choroba nerek | 9 |
| 2.3 Rozpoznawanie | 10 |
| 2.4 Klasyfikacja | 10 |
| 2.4.1 Hiperkaliemia | 10 |
| 2.4.2 Przewlekła choroba nerek | 10 |
| 2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie | 12 |
| 2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą | 12 |
| 2.6.1 Epidemiologia | 12 |
| 2.6.2 Obciążenie chorobą | 13 |
| 2.7 Niezaspokojona potrzeba medyczna..... | 13 |
| 2.8 Aktualne postępowanie medyczne..... | 14 |
| 2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne..... | 14 |
| 2.10 Wybór populacji docelowej..... | 25 |
| 3 Interwencja | 27 |
| 3.1 Charakterystyka interwencji..... | 27 |
| 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 27 |
| 3.1.2 Zarejestrowane wskazania | 28 |
| 3.1.3 Dawkowanie i sposób podania | 28 |
| 3.1.4 Mechanizm działania | 29 |
| 3.1.5 Przeciwwskazania..... | 30 |
| 3.1.6 Przedawkowanie | 30 |
| 3.1.7 Działania niepożądane | 30 |
| 3.2 Status refundacyjny w Polsce | 31 |
| 3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla paciromeru | 31 |
| 3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku Veltassa | 33 |
| 3.5 Rekomendacje refundacyjne | 33 |
| 3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT | 33 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.5.2 | Przegląd rekomendacji refundacyjnych | 35 |
| 4 | Technologie opcjonalne | 40 |
| 4.1 | Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania | 40 |
| 4.2 | Technologie opcjonalne refundowane w Polsce | 41 |
| 5 | Efekty zdrowotne | 42 |
| 6 | Rodzaj i jakość dowodów | 44 |
| 7 | Podsumowanie | 45 |
| | Spis tabel | 46 |
| | Bibliografia | 47 |

Wykaz skrótów i akronimów

| | |
|--------|--|
| ACE-I | inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ARB | antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>) |
| ARNI | antagoniści receptorów angiotensyny II i inhibitory neprylizyny (ang. <i>angiotensin receptor-nephri lysin inhibitor</i>) |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CPS | sól wapniowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. <i>calcium polystyrene sulfonate</i>) |
| DALY | rok życia skorygowany o niepełnosprawność (ang. <i>disability-adjusted life-year</i>) |
| eGFR | współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) |
| ESC | European Society of Cardiology |
| 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 |
| ICER | inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) |
| iRAAS | inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i>) |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KDOQI | Kidney Disease Outcomes Quality Initiative |
| MRA | antagoniści receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>mineralocorticoid receptor antagonists</i>) |
| n.d. | nie dotyczy |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PChN | przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>) |
| QALY | rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</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>) |
| SPS | sól sodowa sulfonowanej żywicy polistyrenowej (ang. <i>sodium polystyrene sulfonate</i>) |
| SZC | sodu cyrkonu cyklokrzemian (ang. <i>sodium zirconium cyclosilicate</i>) |
| WTP | próg opłacalności (ang. <i>willingness-to-pay</i>) |
| YLL | utracone lata życia (ang. <i>years of life lost</i>) |

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych paciromeru wapniowego z sorbitolem (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA.

Problem zdrowotny

Hiperkaliemię definiuje się jako podwyższone poziomy potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l. Stan ten jest potencjalnie zagrażający życiu, ponieważ może powodować arytmie serca. Hiperkaliemia jest szczególnym problemem dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN, CKD, ang. *chronic kidney disease*) stosujących inhibitory układu RAA, ponieważ upośledzona czynność nerek zmniejsza wydalanie potasu, a zahamowanie układu RAA powoduje wzrost stężenia potasu.

Epidemiologia

W Polsce w 2019 roku dla rozpoznania hiperkaliemii odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności. Szacowana na podstawie danych MZ oraz danych z piśmiennictwa liczebność docelowej populacji we wskazaniu PChN z hiperkaliemią, przyjmujących iRAAS wynosi 20 035 osoby.

Metody leczenia

W leczeniu hiperkaliemii należy dążyć do usunięcia przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi, oraz usunięcia nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta.

Nie ma ustalonego standardu postępowania w przypadku hiperkaliemii. Obecne opcje leczenia zależą od warunków klinicznych (np. hiperkaliemia zagrażająca życiu, obecna hiperkaliemia lub stan po hiperkaliemii zagrażającej życiu). Należą do nich:

- ograniczenie w diecie K⁺, które jest zalecane u pacjentów z PChN;
- diuretyki nieoszczędzające K⁺, eliminujące K⁺ z organizmu, które są zależne od funkcji nerek;
- terapie wiążące K⁺:
 - polistyrenosulfonian sodu/polistyrenosulfonian wapnia (SPS/CPS) do leczenia epizodów hiperkaliemii;
 - krzemian sodowo-cyrkonowy (SZC);
 - paciromer;
- redukcja/odstawienie RAASi jako strategia leczenia i zapobiegania hiperkaliemii.

Sytuacja refundacyjna

Wnioskowany preparat Veltassa® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

Obecnie w Polsce nie ma w warunkach ambulatoryjnych preparatu refundowanego w stosowaniu w przypadku hiperkaliemii. Stanowi to niezaspokojoną potrzebę medyczną tej grupy pacjentów, co negatywnie rzutuje na ich jakość życia.

Preparat Veltassa® stosowany w leczeniu hiperkaliemii został umieszczony na wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek stosujący inhibitory układu RAA.;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi patiromer wapniowy z sorbitolem (Veltassa®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - standardowe postępowanie w postaci diety ograniczającej potas;
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;
 - odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym
 - z zakresu bezpieczeństwa:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
 - jakiegokolwiek działania niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - poważne działania niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.
 - jakość życia.
- (S) typ badań, tj.:
 - Opracowania pierwotne:
 - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne.
 - Opracowania wtórne:
 - przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego.
 - Badania efektywności praktycznej:
 - jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Słowa kluczowe

patiromer wapniowy z sorbitolem, hiperkaliemia, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych paciromeru wapniowego z sorbitolem (Veltassa®) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*, CKD) w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania paciromeru wapniowego z sorbitolem w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

2.1.1 Hiperkaliemia

Potas ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, a jego stężenie w surowicy utrzymuje się zwykle na poziomie 3,5-5,0 mmol/l. Hiperkaliemię definiuje się jako podwyższone poziomy potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l. Stan ten jest potencjalnie zagrażający życiu, ponieważ może powodować arytmie serca. [Lehnhardt 2011; Szczeklik 2020]

Hiperkaliemia jest szczególnym problemem dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN, CKD, ang. *chronic kidney disease*), ponieważ upośledzona czynność nerek zmniejsza wydalanie K^+ . Pacjenci z PChN ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi są narażeni na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ponieważ mają zmniejszoną perfuzję nerek, co zmniejsza eliminację K^+ . Zmniejszona produkcja insuliny w przebiegu cukrzycy może również prowadzić do hiperkaliemii, ponieważ insulina powoduje wewnątrzkomórkowe przesunięcie K^+ . [Lehnhardt 2011; Szczeklik 2020] Ponadto narażeni na zwiększone ryzyko hiperkaliemii są pacjenci leczeni inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*, RAASi). RAASi są stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego, PChN i zastoinowej niewydolności serca, a przekonujące dane i wytyczne dotyczące praktyki klinicznej przemawiają za stosowaniem RAASi w celu zmniejszenia niekorzystnych skutków sercowo-naczyniowych i nerkowych w niektórych populacjach pacjentów wysokiego ryzyka. [Pecoits-Filho 2019; AOTMIT TLK 2021]

2.1.2 Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek to przewlekła choroba charakteryzująca się obniżoną czynnością nerek i często spowodowana obciążeniem wywieranym na nerki przez inne schorzenia, takie jak nadciśnienie i cukrzyca. Pacjenci z PChN są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chorób współistniejących, zwłaszcza chorób układu krążenia (w tym niewydolności serca; HF, ang. *heart failure*) i cukrzycy (DM, ang. *diabetes mellitus*). Te choroby współistniejące mogą być śmiertelne, jeśli nie są odpowiednio leczone. [Collins 2017] Ponadto, choroby współistniejące zwiększają ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek i dializy. [Provenzano 2018]

Głównymi metodami leczenia PChN i chorób współistniejących, takich jak HF, są inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAASi), ponieważ RAAS reguluje ciśnienie krwi, objętość płynów i równowagę Na^+ . RAASi hamują zwężenie naczyń krwionośnych i zatrzymanie płynów spowodowane przez RAAS, co zmniejsza obciążenie narządów końcowych, takich jak serce i nerki. Jednak ten mechanizm działania może powodować niepożądane zatrzymanie K^+ u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, takich jak pacjenci z PChN. Hiperkaliemia jest głównym czynnikiem ograniczającym w stosowaniu ratujących życie RAASi w zalecanych dawkach u pacjentów z PChN z/bez HF oraz z/bez DM. Obejmuje to zalecane dawki dostarczane przez *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

(KDIGO) [KDIGO 2021] oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*). [ESC 2021]

2.2 Etiologia i patogeneza

2.2.1 Hiperkaliemia

Potas (K^+) jest kationem wewnątrzkomórkowym najobficiej występującym w organizmie i mającym kluczowe znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania za pośrednictwem wielu mechanizmów, w przypadku, gdy jego stężenie utrzymuje się na poziomie 3,5-5,0 mmol/l. [Lehnhardt 2011] Nadmierny poziom krążącego K^+ jest znany jako hiperkaliemia, stan potencjalnie zagrażający życiu, który jest różnie definiowany w literaturze, ale ogólnie odnosi się do poziomów $K^+ >5,5$ mmol/l. Objawy są niespecyficzne i często obejmują osłabienie i zmęczenie. Jednak hiperkaliemia może również prowadzić do zaburzeń rytmu serca (arytmii), które mogą zagrażać życiu.

Głównymi przyczynami hiperkaliemii są:

- zwiększona ilość K^+ z egzogennych źródeł, takich jak suplementacja potasem;
- zwiększona ilość K^+ ze źródeł endogennych, takich jak zespół rozpadu guza lub rabdomioliza;
- przesunięcie potasu z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do zewnątrzkomórkowej, na przykład w cukrzycowej kwasicy ketonowej lub z powodu niektórych leków;
- przyczyny nerkowe, takie jak ostre uszkodzenie nerek, zmniejszona perfuzja nerek lub PChN;
- hiperkaliemia wywołana przez leki takie jak RAASi, leki moczopędne oszczędzające K^+ , heparyna, digoksyna. [Lehnhardt 2011]

Pacjenci z PChN są szczególnie narażeni na hiperkaliemię ze względu na upośledzony współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR, ang. *glomerular filtration rate*), ponieważ nerki pełnią kluczową funkcję w wydalaniu K^+ , a także pozakomórkowe przesunięcie K^+ spowodowane kwasicą metaboliczną, która często występuje w chorobach nerek. Choroby współistniejące są częste u pacjentów z PChN i obejmują HF, DM i nadciśnienie. Te choroby współistniejące również mogą zwiększać ryzyko hiperkaliemii z powodu upośledzonej perfuzji nerek (HF) i zmniejszonej produkcji insuliny (DM). Pacjentom z PChN zwykle przepisuje się RAASi w celu leczenia HF i opóźnienia progresji PChN (i chorób współistniejących). [Pecoits-Filho 2019] Wykazano, że RAASi, chociaż bardzo skuteczne w zapobieganiu problemom sercowo-naczyniowym, znacznie zwiększają ryzyko hiperkaliemii.

2.2.2 Przewlekła choroba nerek

PChN jest zwykle spowodowana obciążeniem wywieranym na nerki przez inne schorzenia, takie jak nadciśnienie, cukrzyca i kłębuszkowe zapalenie nerek, a także jest stanem związanym z wiekiem. Istnieje szereg objawów związanych z PChN, w tym zmęczenie, obrzęk stóp i kostek, duszność, nudności i krew w moczu.

Pacjenci z PChN mają zwiększone ryzyko rozwoju chorób współistniejących, w tym chorób układu krążenia (np. zastoinowa niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca), które są główną przyczyną zgonów w tej populacji pacjentów. [Thompson 2015] Cukrzyca i nadciśnienie również często występują w populacji z PChN, a częstość występowania chorób współistniejących wzrasta wraz z zaawansowaniem PChN. [Epstein 2016]

PChN można leczyć za pomocą regularnych leków, ale mimo to nadal istnieje ryzyko progresji choroby. Jeśli jednak choroba postępuje, pacjenci są narażeni na ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i dializy. Zgodnie z wytycznymi KDIGO, progresję PChN definiuje się na podstawie jednego lub więcej z poniższych kryteriów (bez stopniowania):

- spadek w kategorii GFR (>90 [G1], 60-89 [G2], 45-59 [G3a], 30-44 [G3b], 15-29 [G4], <15 [G5] mL/min/1,73 m² - potwierdzony spadek eGFR definiuje się jako spadek kategorii GFR, któremu towarzyszy 25% lub większy spadek eGFR w stosunku do wartości wyjściowej;
- szybka progresja PChN jest definiowana jako utrzymujący się spadek eGFR o ponad 5 mL/min/1,73 m²/rok;
- pewność oceny progresji wzrasta wraz ze wzrostem liczby pomiarów kreatyniny w surowicy i czasem trwania obserwacji. [KDIGO 2021]

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznanie hiperkaliemii stawia się na podstawie oznaczenia stężenia potasu w surowicy (K^+ >5,5 mmol/l; należy przy tym wykluczyć hiperkaliemię rzekomą), a wywiad może wskazywać na przyczynę. Należy zebrać dokładny wywiad co do przyjmowanych leków, również dostępnych bez recepty, i preparatów ziołowych, a także ocenić czynność nerek i równowagę kwasowo-zasadową. [MP; Szczeklik 2020]

2.4 Klasyfikacja

2.4.1 Hiperkaliemia

Stosuje się następujący podział hiperkaliemii ze względu na natężenie:

- łagodna - K^+ 5,6-6,5 mmol/l;
- umiarkowana - K^+ 6,6-7,5 mmol/l;
- ciężka - K^+ >7,5 mmol/l. [MP; Szczeklik 2020]

2.4.2 Przewlekła choroba nerek

W poniższej tabeli (Tab. 1) przedstawiono schemat klasyfikacyjny PChN w oparciu o dane NICE.

Klasyfikacja PChN opiera się na eGFR i stosunku albumina:kreatynina (ACR). „G” służy do określenia kategorii GFR i jest tożsamy ze stopniem zaawansowania PChN w skali 1-5. [NICE 2015] „A” służy do wskazania kategorii ACR. Na przykład pacjent z eGFR 25 mL/min/1,73m² i ACR 15 mg/mmol ma CKS G4A2.

Tab. 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek.

| Kategorie GFR i ACR oraz ryzyko zdarzeń niepożądanych | | | Kategorie ACR (mg/mmol), opis i zakres | | |
|---|---|-----|--|----------------------------------|-----------------------------|
| | | | <3 Norma do lekko podwyższonego | 3-30 Umiarkowanie podwyższone | >30 Znacznie podwyższone |
| | | | A1 | A2 | A3 |
| Kategorie GFR (ml/min/1,73m ²), opis i zakres | ≥90 Normalny i wysoki | G1 | Brak PChN przy nieobecności markerów uszkodzenia nerek | | |
| | 60-89 Łagodna redukcja związana z normalnym zakresem dla młodego dorosłego | G2 | | | |
| | 45-59 Łagodna do umiarkowanej redukcja | G3a | | | |
| | 30-44 Umiarkowana do dużej redukcji | G3b | | | |
| | 15-29 Duża redukcja | G4 | | | |
| | <15 Niewydolność nerek | G5 | | | |

Wzrost ryzyka

Wzrost ryzyka →

ACR - współczynnik albumina:kreatynina (ang. *albumin:creatinine ratio*); PChN - przewlekła choroba nerek; GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)

W oparciu o dane *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical guidelines on the management of CKD in adults* [NICE 2015]

Klasyfikacja G1-5 powyżej odpowiada klasyfikacji w zakresie 1-5, która również jest stosowana celem zdefiniowania zaawansowania PChN.

Częstość występowania PChN różni się w zależności od stadium, co wykazano w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa przeprowadzonym w 2016 r., w którym przeanalizowano 100 badań obserwacyjnych, opisujących występowanie PChN w populacji ogólnej (łącznie 6 908 440 pacjentów). Średnia globalna częstość występowania PChN w stadiach 1-5 wynosiła 13,4%, a w stadiach 3-5 - 10,6%. [Hill 2016] Największą częstością występowania cechowało się stadium 3 PChN - 7,6%. Częstość występowania PChN według poszczególnych stadiów przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Rozpowszechnienie poszczególnych stadiów PChN.

| Stadium PChN | Rozpowszechnienie w populacji ogólnej (%) | 95% CI |
|--------------|---|---------|
| 1 | 3,5 | 2,8-4,2 |
| 2 | 3,9 | 2,7-5,3 |
| 3 | 7,6 | 6,4-8,9 |
| 4 | 0,4 | 0,3-0,5 |
| 5 | 0,1 | 0,1-0,1 |

2.5 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Nie ma stałej zależności między występowaniem i nasileniem objawów klinicznych a nasileniem hiperkaliemii. U osób z powoli wzrastającym stężeniem K^+ we krwi czasami nie obserwuje się objawów pomimo dużej hiperkaliemii ($K^+ > 7,0$ mmol/l). [MP; Szczeklik 2020]

Hiperkaliemia zmniejsza potencjał spoczynkowy błon komórkowych, przez co upośledza powstawanie i rozchodzenie się bodźców. Zaburzenia czynności miocytów i neurocytów objawiają się osłabieniem lub porażeniem mięśni szkieletowych, osłabieniem odruchów ścięgnistych, zaburzeniami rytmu serca (bradykardia, asystolia, migotanie komór), zmniejszeniem objętości wyrzutowej serca, zmianami w EKG, zaburzeniami czucia (parestezje) oraz zaburzeniami świadomości (splątanie). [MP; Szczeklik 2020]

W obrazie klinicznym mogą dominować objawy choroby podstawowej. [MP; Szczeklik 2020]

Hiperkaliemia zwiększa śmiertelność u pacjentów z PChN, a dodatkowo zwiększa ją obecność chorób współistniejących, takich jak DM i HF. W jednym z badań wykazano, że śmiertelność w ciągu 18 miesięcy wyniosła 29,7% u pacjentów z hiperkaliemią i PChN + HF + DM w porównaniu z 22,4%, 16,6% i 6,7% u pacjentów z samą HF, PChN lub DM, odpowiednio. [Collins 2017] Hiperkaliemia zwiększa również ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek. [Provenzano 2018] Zarówno zwiększona śmiertelność, jak i wskaźniki progresji choroby są stopniowo związane z wyższymi poziomami K^+ .

2.6 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.6.1 Epidemiologia

Liczebność populacji z przewlekłą chorobą nerek oszacowano w oparciu o dane z Map Potrzeb Zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia za rok 2019, które zostały skorygowane o częstość występowania poszczególnych stadiów PChN [Hill 2016], częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów z poszczególnymi stadiami PChN [Vega 2019], odsetek pacjentów z PChN leczonych iRAAS [Polson 2017] – patrz Tab. 3.

Tab. 3 Liczebność populacji z PChN, hiperkaliemią oraz przyjmujących iRAAS.

| Stadia PChN | Hiperkaliemia $>5,5$ mmol/l |
|-------------|-----------------------------|
| G3b | 13 171 |
| G4 | 4 685 |
| G5 | 2 179 |
| SUMA | 20 035 |

PChN - przewlekła choroba nerek

Podsumowując, szacowana liczebność docelowej populacji we wskazaniu PChN z hiperkaliemią, przyjmujących iRAAS wynosi 20 052 osoby.

2.6.2 Obciążenie chorobą

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Veltassa stosowany jest we wskazaniu należącym do rozpoznania GBD: Działania niepożądane leczenia medycznego D69.5-D69.59, D70.1-D70.2, D78-D78.89, D89.81-D89.813, E03.2, E06.4, E09-E09.9, E16.0, E23.1, E24.2, E27.3, E36-E36.8, E66.1, E87.0-E87.99, E89-E89.9, G21.0-G21.19, G24.0-G24.09, G25.1, G25.4, G25.6-G25.79, G62.0, G72.0, G93.7, G96.0, G96.11, G97-G97.9, H05.33-H05.339, H05.42-H05.53, H59-H59.89, H91.0-H91.09, H95-H95.9, I95.2-I95.81, I97-I97.9, J70-J70.4, J95-J95.9, K08.5-K08.59, K43-K43.9, K52.0, K62.7, K68.11, K91-K91.9, K94-K95.89, L23.3, L27.0-L27.1, L56.0-L56.1, L64.0, L76-L76.82, M10.2-M10.29, M87.1-M87.19, M96-M96.9, N14-N14.4, N30.4-N30.41, N46.021, N46.121, N52.2-N52.39, N65-N65.1, N99-N99.9, P93-P93.8, P96.2, P96.5, R50.2-R50.83, Y40-Y84.9, Y88-Y88.3, Z21.0, Z42-Z43.0, Z43.8-Z43.9, Z48-Z48.9, Z51-Z51.9, Z88-Z88.9, Z92-Z94.0, Z94.6, Z94.8-Z94.9, Z96-Z96.49, Z96.6-Z97.2, Z97.8-Z99.12, Z99.3-Z99.9 klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii E87.5. W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie dla obu płci 19,4 (15,2 - 24,4) nowych przypadków na 100 tys. ludności, natomiast wskaźnik chorobowości dla obu płci wynosił odpowiednio 126,5 (100,6 - 157,9) na 100 tys. ludności. [AOTM TLK 2021]

Tab. 4. Obciążenie chorobą.

| | Współczynnik na 100 tys. | | |
|------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Ogółem | Kobiety | Mężczyźni |
| DALY | 36,3 (26,3 - 43,4) | 31,5 (39,9 - 18,7) | 41,4 (51,1 - 31,6) |
| YLL | 32,3 (22,7 - 38,9) | 27,4 (35,4 - 14,8) | 37,4 (46,8 - 27,7) |
| | Wartości bezwzględne | | |
| | Ogółem | Kobiety | Mężczyźni |
| DALY | 13 933,2 (10 110,6 - 16 694,7) | 6 236,3 (7 911,7 - 3 698,8) | 7 696,9 (5 872,5 - 9 505,3) |
| YLL | 12 397,1 (8 717,0 - 14 964,5) | 5 441,5 (7 018,2 - 2 929,6) | 6 955,6 (8 713,3 - 5 154,5) |

DALY - lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. *disability-adjusted life-years*); YLL - utracone lata życia (ang. *years of life lost*)

W oparciu o: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.

2.7 Niezaspokojona potrzeba medyczna

PChN i choroby współistniejące, takie jak HF, DM i nadciśnienie, mogą być skutecznie leczone za pomocą RAASi, które wykazały zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności w HF, zmniejszenie białkomoczu i opóźnienie progresji choroby nerek w PChN z DM oraz wykazały doskonałą skuteczność i tolerancję w przełomowych badaniach klinicznych. Jednak stosowanie RAASi jest często ograniczane przez rozwój hiperkaliemii, w przypadku której istnieje niewiele skutecznych metod leczenia. Hiperkaliemia jest głównym klinicznym obciążeniem ekonomicznym, które jest związane z niedostatecznym wykorzystaniem RAASi ze zwiększoną śmiertelnością, progresją choroby i kosztami leczenia. Zmniejszenie dawki lub odstawienie RAASi jest często stosowane w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN i HF, ale suboptymalne dawkowanie RAASi jest samo w sobie obciążeniem klinicznym i ekonomicznym, ponieważ zmniejsza potencjalnie ratujące życie skutki RAASi. Wobec braku bezpiecznego i skutecznego długoterminowego rozwiązania w przypadku nawracającej

hiperkaliemii, które umożliwiłoby maksymalne tolerowane dawkowanie RAASi, istnieje pilna niezaspokojona potrzeba leczenia hiperkaliemii, które umożliwiłoby maksymalne tolerowane dawkowanie RAASi u pacjentów z PChN, u których mogą występować choroby współistniejące, takie jak HF i DM.

2.8 Aktualne postępowanie medyczne

W leczeniu hiperkaliemii należy dążyć do usunięcia przyczyny, która spowodowała zwiększenie stężenia potasu we krwi, oraz usunięcia nadmiaru potasu z organizmu, jeżeli hiperkaliemia stanowi zagrożenie dla zdrowia lub życia pacjenta. [MP; Szczeklik 2020]

Nie ma ustalonego standardu postępowania w przypadku hiperkaliemii, jak również obecnie w Polsce w warunkach ambulatoryjnych nie są refundowane żadne terapie w tym wskazaniu. Obecne opcje leczenia zależą od warunków klinicznych (np. hiperkaliemia zagrażająca życiu, obecna hiperkaliemia lub stan po hiperkaliemii zagrażającej życiu). Oprócz preparatu Veltassa®, następujące terapie są ukierunkowane na stan po hiperkaliemii zagrażającej życiu:

- ograniczenie w diecie K^+ , które jest zalecane u pacjentów z PChN;
- diuretyki nieoszczędzające K^+ eliminują K^+ z organizmu i są zależne od funkcji nerek;
- terapie wiążące K^+ :
 - polistyrenosulfonian sodu/polistyrenosulfonian wapnia (SPS/CPS) do leczenia epizodów hiperkaliemii;
 - krzemian sodowo-cyrkonowy (SZC);
- redukcja/odstawienie RAASi jako strategia leczenia i zapobiegania hiperkaliemii.

Terapie te mają ograniczenia w leczeniu pacjentów z PChN ze współwystępującą hiperkaliemią. Ograniczenie dietetyczne jest trudne do zastosowania w populacji, która często ma wiele chorób współistniejących, krzemian sodowo-cyrkonowy zwiększa obciążenie Na^+ , a zastosowanie polistyrenosulfonianu sodu i polistyrenosulfonianu wapnia jest poparte nielicznymi dowodami klinicznymi i wiąże się ze zdarzeniami niepożądanymi. [Noel 2019] Redukcja lub przerwanie RAASi jest powszechnie stosowanym podejściem w leczeniu hiperkaliemii, jednak nie jest to optymalne podejście, jako że RAASi przynoszą znaczne korzyści kliniczne u pacjentów z PChN, zwłaszcza z chorobami współistniejącymi (HF, DM), a wytyczne zalecają, aby pacjenci otrzymywali maksymalną tolerowaną dawkę RAASi w celu uzyskania optymalnych korzyści. [NICE 2015]

2.9 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 02.01.2023. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polskie Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce oraz Sekcji Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2017 roku;
- Europejskie wytyczne *European Society of Cardiology* z 2021 roku;

- Międzynarodowe wytyczne *Kidney Disease Improving Global Outcomes* z 2021 roku;
- Amerykańskie wytyczne *Department of Veterans Affairs/Department of Defense* z 2019 roku;
- Australijskie wytyczne *Kidney Heart Australia* z 2020 roku;
- Brytyjskie wytyczne *Renal Association* z 2020 roku;
- Brytyjskie wytyczne *Norfolk & Norwich University Hospital* z 2022 roku;
- Brytyjskie wytyczne *York and Scarborough Teaching Hospitals NHS Foundation Trust* z 2022 roku.

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

| Organizacja, rok (kraj/region) | Zalecane postępowanie w przypadku hiperkaliemii |
|--------------------------------|--|
| PTMR 2017* (Polska) | <ul style="list-style-type: none"> • przerwanie suplementacji potasu/odstawienie leków moczopędnych zatrzymujących potas; • zmniejszenie dawki/odstawienie ACE-I/ARB, MRA; • ocena czynności nerek i pH moczu; • ocena ryzyka bradykardii i poważnych zaburzeń rytmu. |
| ESC 2021* (Europa) | <ul style="list-style-type: none"> • podawanie diuretyków pętlowych, aby wspomóc utratę potasu; • zastosowanie polistyrenosulfonianu sodu, polistyrenosulfonianu wapnia oraz znacznie lepiej tolerowanego patiomeru sorbitolu wapnia i cyklokrzemianu cyrkonu sodu w ostrym i przewlekłym obniżaniu potasu; • podawanie leków obniżających potas, patiomeru lub SZC w celu umożliwienia rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki iRAAS. |
| KDIGO 2021 (Międzynarodowe) | <ul style="list-style-type: none"> • wykluczyć pseudohiperkaliemię; • dieta uboga w potas; • odstawienie suplementów potasu, niektórych substytutów soli i leków hiperkaliemicznych; • dodatek diuretyków eliminujących potas i doustnych środków wiążących potas; • nowsze doustne leki wiążące potas u pacjentów z PChN otrzymujących iRAAS, u których wystąpiła hiperkaliemia; • rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie ACEi lub ARB w przypadku objawowego niedociśnienia lub niekontrolowanej hiperkaliemii pomimo leczenia. |
| VA 2019 (USA) | <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie dawki ACEi lub ARB; • odstawienie jednocześnie stosowanych leków, które mogą zwiększać potas; • dieta niskopotasowa; • dodanie środka moczopędnego; • rozważenie środka wiążącego potas; • przerwanie terapii ACEi lub ARB w przypadku nieskutecznych prób kontrolowania hiperkaliemii. |
| KHA 2020 (Australia) | <p>Potas 6,0 - 6,5 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dieta niskopotasowa; |

| | |
|-------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • leki moczopędne niszczące potas (np. tiazidy), • unikaj substytutów soli, które mogą być bogate w K⁺; • rozważ żywicę kationowymienną (np. Resonium A); • przerwać stosowanie inhibitora ACE/ARB/spironolaktonu, jeśli K⁺ utrzymuje się na poziomie >6,0 mmol/l i nie reaguje na powyższe terapie. <p>Potas >6,5 mmol/l:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwróć się do najbliższego oddziału ratunkowego ze względu na śmiertelne ryzyko arytmii. |
| <p>RA 2020 (UK)</p> | <p>Postępowanie w warunkach ambulatoryjnych:</p> <p>Sugeruje się zwiększenie częstości monitorowania u pacjentów z K⁺ w surowicy pomiędzy 5,5-5,9 mmol/l oraz rozważenie zmniejszenia dawki leków RAASi (ACE-I, ARB, MRA). (1B)</p> <p>Zaleca się odstawienie leków RAASi podczas ostrej współistniejącej choroby (np. posocznicy, hipowolemii i/lub AKI) przy wszystkich stopniach nasilenia hiperkaliemii. (1D)</p> <p>Zaleca się odstawienie leków RAASi u pacjentów z K⁺ w surowicy ≥6 mmol/l, którzy nie spełniają kryteriów leczenia patiromerem lub cyklokrzemianem cyrkonu sodowego. (1B)</p> <p>Zaleca się, aby interwencje mające na celu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy były stosowane u pacjentów z K⁺ ≥5,5 mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się wprowadzenie diety ubogiej w potas u pacjentów z oporną hiperkaliemią z K⁺ w surowicy >5,5 mmol/l. (1B)</p> <p>Zaleca się stosowanie wodorowęglanu sodu u pacjentów z PChN ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy <22 mmol/l z hiperkaliemią lub bez hiperkaliemii. (1B)</p> <p>Sugeruje się, że diuretyki pętlowe mogą być użytecznym środkiem pomocniczym w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów bez oligurii i z nadmierną objętością płynów. (2C)</p> <p>Sugeruje się, że Resonium A może być stosowany jako krótkoterminowy środek do obniżenia stężenia potasu w surowicy do poziomu ≤5 mmol/l u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną hiperkaliemią. (2C)</p> <p>Zaleca się, aby Patiromer stanowił opcję leczenia przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym K⁺ w surowicy ≥6,0 mmol/l u pacjentów ambulatoryjnych z PChN w stadium 3b-5 (nie poddani dializie) lub niewydolnością serca przyjmowanie suboptymalnej dawki lub nieotrzymywanie terapii RAASi z powodu hiperkaliemii. (1A)</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia lekiem Patiromer w przypadku przerwania leczenia RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia Patiromerem wyłącznie w opiece specjalistycznej. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) był opcją u pacjentów ambulatoryjnych w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii z potwierdzonym K⁺ w surowicy ≥ 6,0 mmol/l u pacjentów z PChN w stadium 3b-5 (nie poddawanych dializie) lub z niewydolnością serca otrzymujących suboptymalną dawkę terapii RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się przerwanie leczenia cyklokrzemianem cyrkonu sodu (SZC) u pacjentów ambulatoryjnych w przypadku przerwania leczenia RAASi. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) rozpoczynać wyłącznie w opiece specjalistycznej. (1A)</p> <p>Zaleca się, aby leczenie hiperkaliemii u pacjentów w warunkach środowiskowych i ambulatoryjnych kierowało się jej ciężkością i stanem klinicznym pacjenta podsumowanym w algorytmie leczenia. (1B)</p> |

Postępowanie w warunkach szpitalnych:

Zaleca się, aby leczenie hiperkaliemii w szpitalu przebiegało zgodnie z logicznym, pięcioetapowym podejściem. (1B)

KROK 1 - Ochrona serca

Zaleca się dożylnie podawanie chlorku wapnia lub glukonianu wapnia w równoważnej dawce (6,8 mmola) pacjentom z hiperkaliemią w przypadku wystąpienia hiperkaliemii w EKG. (1C)

KROK 2 - Przemieszczenie K⁺ do komórek

Zaleca się, aby w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii (K⁺ ≥6,5 mmol/l) stosować insulinę-glukozę (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym. (1B)

Sugeruje się, żeby insulina-glukoza (10 jednostek insuliny rozpuszczalnej w 25 g glukozy) we wlewie dożylnym była stosowana w leczeniu umiarkowanej hiperkaliemii (K⁺ 6,0-6,4 mmol/l). (2C)

Sugeruje się zapobiegawcze rozpoczęcie wlewu 10% glukozy z szybkością 50 ml/godz. przez 5 godzin (25 g) po leczeniu insuliną-glukozą u pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi przed leczeniem <7,0 mmol/l, aby uniknąć hipoglikemii (docelowy poziom glukozy we krwi 4-7 mmol/l). (2D)

Zaleca się stosowanie salbutamolu w dawce 10-20 mg w nebulizacji jako terapii uzupełniającej w ciężkiej hiperkaliemii (K⁺ ≥6,5 mmol/l). (1B)

Sugeruje się, że salbutamol w dawce 10-20 mg w nebulizacji może być stosowany jako terapia uzupełniająca w umiarkowanej (K⁺ 6,0-6,4 mmol/l) hiperkaliemii. (2C)

Zaleca się, aby salbutamol nie był stosowany w monoterapii w leczeniu ciężkiej hiperkaliemii. (1A)

Sugeruje się, aby dożylny wlew wodorowęglanu sodu nie był rutynowo stosowany w ostrym leczeniu hiperkaliemii. (2C)

KROK 3 - Usuwanie K⁺ z organizmu

Zaleca się stosowanie cyklokrzemianu cyrkonu sodu jako opcji w nagłym leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii (K⁺ w surowicy ≥6,5 mmol/l). (1B)

Sugeruje się, że Patiromer jest opcją w nagłym leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii (K⁺ w surowicy ≥ 6,5 mmol/l). (1C)

Sugeruje się, aby Resonium A nie stosować w nagłych przypadkach ciężkiej hiperkaliemii, ale można go rozważyć u pacjentów z umiarkowaną hiperkaliemią. (2B)

KROK 4 - Monitorowanie krwi

Zaleca się ściśle monitorowanie K⁺ w surowicy u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią w celu oceny skuteczności leczenia i monitorowania hiperkaliemii z odbicia po zaniku początkowej odpowiedzi na leczenie. (1B)

Sugeruje się, aby K⁺ oceniać co najmniej 1, 2, 4, 6 i 24 godziny po wykryciu i leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej hiperkaliemii. (2C)

Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi w regularnych odstępach czasu (0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360, 480 i 720 minut) do 12 godzin po podaniu wlewu insuliny z glukozą u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. (1C)

Zalecenia w każdym stwierdzeniu wytycznych zostały ocenione przy użyciu systemu GRADE (www.gradeworkinggroup.org) w ocenie siły każdego zalecenia (1 = silne, 2 = słabe) i jakości dowodów (A = wysoka, B = umiarkowana, C = niska, D = bardzo niska). Każde stwierdzenie wytycznych zaczyna się od zalecenia (dowody naukowe stopnia 1.) lub sugestii (dane naukowe stopnia 2.).

| | |
|------------------------------|---|
| <p>NICE 2020 (UK)</p> | <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie patiromeru jako opcję leczenia hiperkaliemii u dorosłych pacjentów jedynie w przypadku: nagłych przypadków zagrożenia życia w wyniku wystąpienia ostrej hiperkaliemii lub w przypadku pacjentów z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5 lub niewydolnością serca, przy spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone stężenie potasu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mmol/l, • brak przyjmowania lub stosowanie zmniejszonej dawki leków z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna aldosteron (<i>ang. renin-angiotensin-aldosterone-system inhibitor; RAASi</i>), • brak dializoterapii. <p>Wytyczne zalecają przerwanie stosowania patiromeru w przypadku przerwania stosowania leków z grupy RAASi.</p> |
| <p>NNUH 2022 (UK)</p> | <p>Postępowanie w przypadku hiperkaliemii jest podyktowane stężeniem potasu i ciężkością zmian w EKG. Istnieje nakładanie się konserwatywnego i awaryjnego leczenia hiperkaliemii. W przypadku pacjentów zgłaszających się z zatrzymaniem krążenia - należy postępować zgodnie z algorytmem ALS i odpowiednimi wytycznymi, leczenie hiperkaliemii należy zastosować zgodnie z algorytmem hiperkaliemicznego zatrzymania krążenia.</p> <p>Leczenie w nagłych wypadkach jest wskazane, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Występuje ciężka hiperkaliemia ($K^+ \geq 6,5$ mmol/l) • Występują hiperkaliemiczne zmiany w EKG - zanik załamek P, wydłużony odstęp PR, szczytowe załamki T, poszerzone zespoły QRS i rozwój fali sinusoidalnej (hiperkaliemia może być również związana z bradykardią lub całkowitym blokiem serca - w takiej sytuacji często konieczna jest tymczasowa elektrostymulacja i pilna dializa) <p>W sytuacjach, w których możliwa jest sztuczna hiperkaliemia, należy powtórzyć U&E, ale nie należy opóźniać leczenia w oczekiwaniu na wynik, jeśli występuje którykolwiek z powyższych zmian.</p> <p>Pilne leczenie hiperkaliemii jest rozważane w trzech krokach:</p> <p>KROK 1: Przeciwdziałanie kardiologicznym skutkom hiperkaliemii</p> <p>KROK 2: Szybka redukcja stężenia potasu w surowicy poprzez redystrybucję do komórek</p> <p>KROK 3: Usuwanie potasu z organizmu.</p> <p>Uwaga 1: U wszystkich pacjentów z hiperkaliemią (poziom $K \geq 6,0$ mmol/l) obowiązkowo należy wykonać pilne 12-odprowadzeniowe EKG, a w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian hiperkaliemicznych lub jeśli stężenie $K \geq 6,5$ mmol/l powinno być monitorowane za pomocą kardiomonitora (minimum 3-odprowadzeniowe ciągłe monitorowanie EKG).</p> <p>Uwaga 2: Po podjęciu jakichkolwiek interwencji mających na celu obniżenie poziomu potasu w surowicy, U&E należy ponownie sprawdzić po 30 minutach, aby upewnić się, że zadziałały, a następnie po 1, 2, 4, 6, 12 i 24 godzinach.</p> <p>Uwaga 3: W celu wyjaśnienia fizjologii i dawkowania wymieniono następujące terapie. Zalecenie dotyczące hierarchii użytkowania jest zgodne z załączonym algorytmem.</p> <p>Uwaga 4: Niektóre terapie to zasadniczo manewry podtrzymujące (wapń, glukoza/insulina i salbutamol). W przypadku braku innej możliwej do leczenia patologii (np. jawnego odwodnienia) konieczna będzie ostateczna terapia - dializa.</p> <p>KROK 1: Przeciwdziałanie efektom sercowym: Wapń</p> |

Wapń zmniejsza pobudliwość mięśnia sercowego w obliczu hiperkaliemii. Jest dostępny jako 10% glukonian wapnia. Dawka wynosi 30 ml 10% glukonianu wapnia, podawanego dożylnie przez 5 minut z ciągłym monitorowaniem pracy serca. Efekt widoczny jest w ciągu 3 minut i utrzymuje się 30-60 minut. Dawkę można powtórzyć - po 5 do 10 minutach - w przypadku braku efektu lub w przypadku nawrotu zmian w EKG po początkowej poprawie. NIE WOLNO go podawać przez cewnik zawierający wodorowęglan, ponieważ wytrąca się w postaci węglanu wapnia. Zamiast 10% glukonianu wapnia można podać 10% chlorek wapnia. Dawka 10% chlorku wapnia to 10 ml, ponieważ zawiera on 3 razy więcej wapnia niż glukonian wapnia. Chlorek wapnia jest zalecany w przypadku niestabilności hemodynamicznej, w tym zatrzymania akcji serca. Wapń należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących digoksynę, ponieważ hiperkalcemia nasila działanie digoksyny i może przyspieszyć toksyczne działanie na mięsień sercowy. W takim przypadku konieczne jest wolniejsze wlewanie (ponad 30 min w 100 ml 5% glukozy), aby umożliwić równomierne rozprowadzenie wapnia w kompartmentach pozakomórkowym.

KROK 2: Redystrybucja potasu do komórek

Insulina i glukoza (stosowanie poza wskazaniami)

Insulina obniża stężenie potasu w surowicy poprzez stymulację Na^+/K^+ - ATPazy. Efekt ten jest niezawodny, powtarzalny, zależny od dawki i skuteczny. W ostatnich latach opublikowano wiele doniesień o dużej częstości występowania hipoglikemii jatrogennej po podaniu insuliny i glukozy. Najbardziej statym czynnikiem ryzyka hipoglikemii jatrogennej jest niski poziom glukozy we krwi przed leczeniem. Zmniejszenie dawki samej insuliny nie powodowało stałego zmniejszenia epizodów hipoglikemii, istnieje więcej dowodów przemawiających za zwiększeniem całkowitego obciążenia glukozą do 50 g.

Najniższe ryzyko ciężkiej hipoglikemii wiązało się z ciągłym podawaniem glukozy. Schemat leczenia został zmieniony w celu zmniejszenia częstości występowania jatrogennej hipoglikemii.

Zalecany schemat leczenia to:

- Przed podaniem insuliny i glukozy należy sprawdzić poziom glukozy we krwi przed leczeniem
- Podać 10 jednostek insuliny actrapid (za pomocą strzykawki insulinowej) z 50 ml 50% glukozy (25 g glukozy). Należy go podawać dożylnie przez urządzenie do dostępu do żyły centralnej/dużej żyły za pomocą pompy strzykawkowej przez 15-30 minut. Monitorować zapalenie żył, jeśli 50% glukoza jest podawana przez dużą żyłę obwodową
- Jeśli stężenie glukozy we krwi przed leczeniem $< 7,0$ mmol/l, należy podać 10% glukozę w tempie 50 ml/godz. przez 5 godzin (25 g)
 - docelowe stężenie glukozy we krwi 4,0 - 7,0 mmol/l
 - dostosować szybkość infuzji, jeśli to konieczne
- Monitorować poziom glukozy we krwi zgodnie z poniższymi zaleceniami
- Należy szybko przewidywać i leczyć hipoglikemię.

Alternatywne schematy podawania glukozy zapewniające 25 g glukozy obejmują 125 ml 20% glukozy lub 250 ml 10% glukozy. 10 jednostek rozpuszczalnej insuliny należy dodać do całkowitej wymaganej objętości glukozy i pobrać do 50 ml strzykawek dożylnych (maksymalna objętość pompy strzykawkowej wynosi 50 ml). W przypadku stosowania alternatywnych schematów podawania glukozy pompa strzykawkowa będzie wymagała kilkukrotnej szybkiej wymiany w trakcie leczenia.

| | |
|--|--|
| | <p>Wpływ na stężenie potasu w surowicy rozpoczyna się po 10-20 minutach, osiąga szczyt po 30-60 minutach i utrzymuje się przez 4-6 godzin. U większości pacjentów po tym leczeniu stężenie potasu w surowicy spada o 0,5-1,2 mmol/L. W razie potrzeby dawkę można powtórzyć.</p> <p>Ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi włosniczkowej, przez co najmniej 12 godzin po podaniu wlewu insuliny z glukozą, należy prowadzić w 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 i 360, 480 i 720 minucie. Jeśli u pacjenta rozpoczęto ciągły wlew glukozy, należy dostosować szybkość wlewu do poziomu glukozy we krwi. W przypadku wystąpienia hipoglikemii u pacjenta (stężenie glukozy we krwi włosniczkowej < 4 mmol/L) należy zasięgnąć porady innego lekarza. Jeśli podczas infuzji 10% glukozy u pacjenta wystąpi hiperglikemia, należy przerwać infuzję i skontaktować się z lekarzem pierwszego kontaktu w celu uzyskania porady.</p> <p>U pacjentów z hiperglikemią i hiperkaliemią insulinę można podawać bez glukozy (w przypadku cukrzycowej kwasicy ketonowej w postaci wlewu insuliny o ustalonej szybkości) przy ścisłym monitorowaniu stężenia glukozy w surowicy. Konsultacja ze SpR lub Konsultantem. W przypadku pacjentów z cukrzycową kwasicą ketonową należy postępować zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z dorosłymi pacjentami z cukrzycową kwasicą ketonową.</p> <p><u>Agoniści B2-adrenergiczny (salbutamol) (stosowanie poza wskazaniami)</u></p> <p>Salbutamol wywiera swoje działanie poprzez aktywację Na⁺/K⁺-ATPazy. Zalecana dawka to 10-20 mg salbutamolu w nebulizacji. Jego efekty są widoczne po około 30 minutach i osiągają szczyt po 90 minutach, utrzymując się przez 2-6 godzin. Zmniejsza poziom potasu w surowicy o 0,5-1,0 mmol/L. Jednak w kilku badaniach wykazano, że część pacjentów nie zmniejsza się stężenie potasu podczas działania salbutamolu i nie powinien być on stosowany jako jedyny lek w leczeniu hiperkaliemii. Działanie salbutamolu jest również osłabione u pacjentów przyjmujących β-adrenolityki i digoksynę. Nie jest jasne, czy leczenie salbutamolem ma znaczący efekt addytywny w stosunku do samej insuliny.</p> <p>Leczenie salbutamolem może powodować znaczną tachykardię i należy go stosować ostrożnie u osób z chorobą niedokrwienną serca.</p> <p><u>Wodorowęglan sodu</u></p> <p>Stosowany wcześniej rutynowo w leczeniu hiperkaliemii wodorowęglan sodu jest obecnie zarezerwowany dla hiperkaliemii związanej z niewydolnością nerek i kwasicą.</p> <p>Zalecana dawka to 1,26% wodorowęglanu sodu podawanego we wlewie dożylnym z szybkością zależną od stanu nawodnienia pacjenta i stopnia kwasicy.</p> <p>Hiperkaliemię i kwasicę metaboliczną z zatrzymaniem krążenia należy leczyć 50 ml 8,4% wodorowęglanu sodu (dostępnego na wózku do resuscytacji).</p> <p>Wodorowęglan sodu należy stosować ze szczególną ostrożnością w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z bezmoczem lub hiperwolemią - znaczne obciążenie sodem może powodować objawowe przeciążenie płynami • Hipokalcemia - wodorowęglany powodują wytrącanie się wapnia; wynikający z tego spadek stężenia wapnia zjonizowanego może spowodować ciężką lub drgawki • Pacjenci z niewydolnością oddechową typu 2 - możliwość paradoksalnej kwasicy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. <p>KROK 3: Usuwanie potasu z organizmu</p> <p><u>Płyny dożylne</u></p> |
|--|--|

| | |
|--|---|
| | <p>Większość przypadków ostrego (lub ostrego lub przewlekłego) uszkodzenia nerek w szpitalu jest wynikiem zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej (tj. przednerkowej). W takich sytuacjach korekta stanu objętości za pomocą płynów dożylnych może być wystarczająca do przywrócenia czynności nerek i promowania kaliurezy.</p> <p>Złożonego mleczanu sodu (roztwór Hartmanna) nie należy stosować w przypadku hiperkaliemii, ponieważ zawiera on 5 mmol/litr potasu).</p> <p><u>Diuretyki</u></p> <p>W niektórych przypadkach zwiększenie wydalania potasu przez nerki za pomocą leków moczopędnych może wystarczyć do obniżenia całkowitego stężenia potasu w organizmie. Jednak w przypadku niewydolności nerek (przewlekłej lub ostrej) skuteczność leczenia moczopędnego może być ograniczona. Stosowanie leków moczopędnych jest wskazane tylko u pacjentów z dużą ilością płynów.</p> <p>W stanach ostrych najczęściej stosowanym lekiem moczopędnym jest dożylny furosemid. Dawka będzie się różnić w zależności od czynności nerek, ale u osób ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek można zastosować do 250 mg, aby spróbować promować kaliurezę: efekt jest łagodny.</p> <p><u>Cyklokrzemian sodu cyrkonu</u></p> <p>Cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy (SZC) to niewchłaniany środek wiążący potas, który preferencyjnie wymienia H^+ i Na^+ na K^+ i jony amonowe w całym przewodzie pokarmowym. Zdolność wiązania K^+ SZC jest do 9 razy większa niż polistyrenosulfonianu sodu. NICE zatwierdziła SZC jako opcję leczenia ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii obok standardowej opieki u pacjentów hospitalizowanych</p> <p>Faza korekcji: zalecana dawka to 10 g doustnie trzy razy dziennie, aż do uzyskania normokaliemii (K w surowicy 4,0-5,0 mmol/l). Zwykły czas trwania leczenia wynosi 24-48 godzin, maksymalny czas trwania to 72 godziny. Cyklokrzemian sodu i cyrkonu należy odstawić po 72 godzinach, jeśli nie zostanie osiągnięta normokaliemia.</p> <p>Faza podtrzymująca: po osiągnięciu normokaliemii można przepisać dawkę 5 g na dobę, którą można zwiększać do 10 g na dobę lub do 5 g co drugi dzień, w zależności od stężenia K w surowicy. Dawkę podtrzymującą należy przerwać w przypadku wystąpienia hipokaliemii (stężenie K w surowicy < 4,0 mmol/l)</p> <p>Zawartość saszetki należy wsypać do szklanki zawierającej około 45 ml wody i dobrze wymieszać. Proszek nie rozpuszcza się. Poradzić pacjentowi, aby wypił pozbawiony smaku płyn, gdy jest jeszcze mętny, jeśli zawiesina opadnie, należy ponownie wymieszać.</p> <p><u>Żywice kationowymiennie</u></p> <p>Żywice jonowymiennie to usieciowane polimery zawierające kwasowe lub zasadowe jednostki strukturalne, które w kontakcie z roztworem mogą wymieniać aniony lub kationy. Najczęściej stosowaną żywicą kationowymienną jest Calcium Resonium®. Początek działania jest powolny (> 4 godziny), a skuteczność jest nieprzewidywalna, dlatego lek należy stosować wyłącznie w połączeniu z innymi środkami w leczeniu ostrej hiperkaliemii. Jest również źle tolerowany ze względu na smak i zaparcia. Żywice kationowymiennie były związane z martwicą okrężnicy (najczęściej obserwowaną w przypadku polistyrenosulfonianu sodu stosowanego w połączeniu z sorbitolem). Dlatego nie należy ich stosować u osób z niedrożnością jelit lub niedrożnością jelit.</p> <p>Zalecana dawka to 15 g doustnie trzy razy dziennie; każda dawka powinna być podawana z 15 ml laktulozy, aby zapobiec zaparciom i ułatwić przejście żywicy przez jelita.</p> |
|--|---|

| | |
|---|---|
| | <p>Calcium Resonium® można również podawać doodbytniczo osobom, które nie mogą go przyjmować lub nie tolerują doustnie. Zalecana dawka to 30 g jako lewatywa utrzymywana przez 9 godzin, a następnie płukanie. (Uwaga: w przypadku podawania doodbytniczego należy zapoznać się z charakterystyką produktu, można go podawać doodbytniczo w postaci zawiesiny 30 g żywicy w 150 ml wody lub 10% dekstrozy, jako codzienną retencyjną lewatywę.)</p> <p><u>Pozaustrojowe wyniszczenie potasu - dializa</u></p> <p>Wszystkie tryby terapii nerkozastępczej są skuteczne w usuwaniu potasu, przy czym hemodializa jest najszybsza. Hemodializa jest wskazana, gdy hiperkaliemia jest oporna na leczenie.</p> <p>Jeśli prawdopodobnie konieczna będzie hemodializa, ważne jest, aby na wczesnym etapie skorzystać z pomocy zespołu nefrologicznego. U pacjentów niestabilnych hemodynamicznie hemodializa może nie być wskazana i zamiast tego może być konieczna hemofiltracja - konieczna będzie wczesna konsultacja z zespołem ITU.</p> <p><u>Inne środki</u></p> <p>Jeśli zostanie zidentyfikowana szybko odwracalna przyczyna niewydolności nerek, taka jak uropatia zaporowa, leczenie przyczyny i ścisła obserwacja mogą być odpowiednie do leczenia hiperkaliemii.</p> <p>Wszystkie potencjalnie szkodliwe leki należy natychmiast odstawić. Chociaż nie jest to wskazane w ostrej hiperkaliemii, leczenie mineralokortykoidami (np. fludrokortyzon w dawce rozpoczynającej się od 50 mikrogramów na dobę) może być wskazane w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów z kwasicą kanalików nerkowych typu IV (np. nefropatia cukrzycowa, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa).</p> <p>Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek i przewlekłą kwasicą metaboliczną mogą odnieść korzyści z długotrwałego doustnego podawania wodorowęglanu sodu (zwykle zaczyna się od 500 mg TDS) w celu przewlekłego leczenia hiperkaliemii.</p> <p>Wszyscy pacjenci powinni być objęci dietą ubogą w potas. Pacjenci mają napis „dieta o niskiej zawartości potasu” dodawany do łóżek w celu ostrzeżenia przy przekazywaniu posiłków, nie wszyscy pacjenci pozostają na diecie o niskiej zawartości potasu po ustąpieniu hiperkaliemii, dlatego nie należy wręczać ulotki wszystkim pacjentom. Jeśli czynność nerek nie ulega poprawie, a pacjent pozostaje pod opieką nefrologa, większość pacjentów w pewnym momencie trafi do dietyka nefrologicznego (zwłaszcza w przypadku rozpoczynania terapii nerkozastępczej); dostępne ulotki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba nerek: kontrolowanie poziomu potasu, jeśli masz cukrzycę • Choroby nerek – kontrola poziomu potasu zostanie przekazana odpowiednim pacjentom w środowisku klinicznym/przez dietetyków, jeśli to konieczne. |
| <p>York hospitals 2022 (UK)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzenie, czy wynik jest fałszywy (Załącznik 1) 2. Rozważenie przyczyny hiperkaliemii (Załącznik 2) <ul style="list-style-type: none"> • Potas 5,4 - 5,9 mmol/L <p>Akcja A)</p> <p>Jeśli eGFR nie zmniejszył się o >10% i wzrost K+ nie nastąpił niedawno (w ciągu 1 tygodnia) to należy przejrzeć leki pacjenta i rozważyć wszelkie możliwe zmiany, które należy wprowadzić (załącznik 3)</p> <p>Powtórzenie U&E w ciągu 1 tygodnia</p> <p>Działanie B)</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>Jeśli eGFR zmniejszył się o > 10% lub wzrost K⁺ nastąpił niedawno (w ciągu 1 tygodnia) to należy przejrzeć potencjalne przyczyny i powtórzyć U&E w ciągu 48 godzin</p> <p>Rozważyć rozmowę z lekarzem nefrologiem, jeśli nie następuje poprawa. Większość z tych pacjentów nie wymaga hospitalizacji w trybie nagłym.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potas 6,0 - 6,4 mmol/L <p>(Mogło zostać wykonane w trybie pilnym lub następnego ranka)</p> <p>Oceń obecność cech „wysokiego ryzyka” (Załącznik 4)</p> <p>Akcja A)</p> <p>W przypadku cech wysokiego ryzyka - zorganizowanie oceny sytuacji awaryjnej (Oddział Ratunkowy)</p> <p>Działanie B)</p> <p>Jeśli nie ma cech wysokiego ryzyka i uważa się, że wynik pomiaru stężenia potasu jest prawdziwy, należy skontaktować się z pacjentem i ocenić go (Załącznik 5)</p> <p>Przejrzenie leków, rozważenie, czy jakiegokolwiek leki można odstawić bezpiecznie (patrz Załącznik 3)</p> <p>Powtórzenie U&E w ciągu 24 do 48 godzin, w zależności od kontekstu klinicznego (zgodnie z tym dokumentem).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potas ≥ 6,5 <p>(Wynik w trybie pilnym)</p> <p>Jeśli uważa się, że wynik stężenia potasu jest prawdziwy, jest to hiperkaliemia wysokiego ryzyka. Skontaktuj się z pacjentem i umów się na powtórzenie pomiaru potasu i EKG w trybie pilnym (SOR).</p> <p>Nie należy oferować porad dietetycznych pacjentom z hiperkaliemią. Z wyjątkiem schyłkowej niewydolności nerek, ograniczenie diety rzadko jest właściwe w leczeniu wysokiego stężenia potasu i może prowadzić do niewłaściwego ograniczenia zdrowych wyborów żywieniowych, ponieważ dieta rzadko jest przyczyną hiperkaliemii (z wyjątkiem ESKD). Pacjenci z ESKD powinni być nadzorowani przez dietetyka nefrologicznego, który może zarówno zidentyfikować potencjalne źródła pokarmów bogatych w potas, jak i zapewnić zaspokojenie potrzeb żywieniowych. Nowe doustne środki wymiany potasu (Patiromer i Zirconium) zostały zatwierdzone przez NICE do leczenia hiperkaliemii w określonych okolicznościach (patrz Załącznik 3). Nie przepisuj rezonium wapnia. Nie ma miejsca w ostrym lub długotrwałym leczeniu hiperkaliemii.</p> <p>Załącznik 1: Przyczyny fałszywie wysokiego wyniku potasu</p> <p><u>Hemoliza</u></p> <p>Laboratorium nie zgłosi wyniku K⁺, jeśli próbka jest silnie zhemolizowana (wynik K⁺ pojawi się jako NA z komentarzem stwierdzającym, że próbka uległa hemolizie). Laboratorium poda wynik liczbowy K⁺ wraz z uwagą ostrzegawczą, jeśli próbka jest lekko zhemolizowana. Na tym poziomie hemolizy udział K⁺ mierzony w surowicy będzie bardzo mały (~0,2 mmol/l). Hemoliza ma różne przyczyny, m.in. trudne pobieranie próbki, potrząsanie probówką itp.</p> <p><u>Zanieczyszczenie EDTA</u></p> <p>Pobieranie próbek krwi w kolejności odwrotnej do sygnalizacji świetlnej, tj. najpierw probówka z zielonym wieczkiem, następnie bursztynowa, a na koniec czerwona, zapobiega zanieczyszczeniu próbki EDTA. Duże zanieczyszczenie EDTA jest zwykle wykrywane w laboratorium, a wynik K⁺ będzie zgłaszany jako NA z odpowiednim komentarzem.</p> |
|--|--|

Opóźnienie wirowania / odbioru w laboratorium

Jeśli nastąpiło opóźnienie w przetwarzaniu próbki, K⁺ przemieści się z krwinek czerwonych do surowicy i przyczyni się do uzyskania wysokich wyników K⁺. Efekt ten jest bardziej widoczny w niskich temperaturach, dlatego częstość występowania jest zwiększona w zimie. Próbki surowicy dla K⁺ NIGDY nie powinny być przechowywane w lodówce. Dla laboratoriów przydatne jest zapisanie godziny pobrania próbki na butelce z krwią i formularzu wniosku, aby pomóc wykryć, kiedy ten efekt mógł wystąpić. Laboratorium zwykle komentuje raporty, jeśli uzna, że opóźnienie w odbiorze wielu z nich przyczyniło się do wysokiego K⁺.

Nienormalnie wysoka liczba krwinek czerwonych / liczba krwinek białych / liczba płytek krwi

U pacjentów z nieprawidłowo wysoką liczbą krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może wystąpić rzekoma hiperkaliemia. Należy wykonać powtórne badanie krwi w probówce z heparyną litową otrzymaną i pobraną w szpitalnym serwisie flebotomii w celu usunięcia ewentualnych skutków transportu. Należy skontaktować się z dyżurnym biochemikiem w celu omówienia.

Załącznik 2: Przyczyny rzeczywiście podwyższonego stężenia potasu w surowicy

1. Leki - patrz Załącznik 3
2. Nieprawidłowa czynność nerek:
 - Ostre uszkodzenie nerek
 - Przewlekła choroba nerek (zwykle stadium 4/5)
3. Inne przyczyny
 - Zwiększone spożycie - bardzo nietypowe, z wyjątkiem pacjentów dializowanych
 - Redystrybucja
 - Cukrzycowa kwasica ketonowa (przed leczeniem)
 - Ciężka kwasica metaboliczna
 - Nefropatia cukrzycowa (pacjenci z długotrwałą cukrzycą i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek)
 - Urazy/oparzenia
 - Zespół rhabdomyolizy i (lub) rozpadu guza
 - Zmniejszone wydalanie
 - Niedoczynność nadnerczy/niedobór minerałokortykoidów.

Załącznik 3: Leki związane z hiperkaliemią

Ta lista nie jest wyczerpująca, ale obejmuje większość powszechnie występujących substancji:

ACE inhibitors, Angiotensin-2 receptor antagonists, Entresto (which contains valsartan), Aldosterone antagonists e.g. spironolactone/eplerenone, Potassium supplements, Potassium sparing diuretics, NSAIDs, Trimethoprim, Heparin, Beta blockers, Ciclosporin, Tacrolimus, Ketoconazole, Theophylline, Digoxin, Dietary foodstuffs, including Losalt, Herbal remedies.

Przeglądając leki, ważne jest, aby wziąć pod uwagę wskazanie leku i potencjalne konsekwencje odstawienia leku. Na przykład leki blokujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (np. inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny-2, Entresto i antagoniści mineralokortykoidów) poprawiają objawy, zmniejszają liczbę przyjęć do szpitala i zmniejszają śmiertelność u osób z powikłaniami schorzeń, do których należą cukrzyca, przewlekła choroba nerek choroba i niewydolność serca. Leki te należy kontynuować, jeśli to możliwe. Nie należy ich niepotrzebnie zatrzymywać. NICE zatwierdziła zarówno Patiromer, jak i Zirconium do długotrwałego stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych tylko wtedy, gdy są stosowane u osób z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b do 5 lub niewydolnością serca, jeśli:

- posiada potwierdzone stężenie potasu w surowicy co najmniej 6,0 mmol/L oraz
- z powodu hiperkaliemii nie przyjmują zoptymalizowanej dawki inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) oraz
- nie są dializowani.

Leki te mogą być przepisywane w podstawowej opiece zdrowotnej zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi opieki dzielonej.

Załącznik 4: Hiperkaliemia wysokiego ryzyka

1. Wszelkie zmiany w EKG - spiczaste załamki T, poszerzony zespół QRS, brak załamka P, sinusoida
2. $K^+ \geq 6,5$ mmol/l
3. $K^+ > 6,0$ mmol/l i którekolwiek z poniższych:
 - spadek eGFR > 10 ml/min lub o $> 25\%$ od ostatniego badania i/lub
 - ostrzeżenie o ostrym uszkodzeniu nerek (AKI) i/lub
 - wodorowęglan ≤ 15 mmol/l i/lub nowy eGFR < 45 ml/min.

Załącznik 5: Cechy kliniczne hiperkaliemii

Objawy:

Słabe mięśnie, zmęczenie, niewyjaśniona duszność, porażenie mięśni, kołatanie serca, ból w klatce piersiowej

Oznaki:

Bradykardia (wtórna do bloku serca), tachypnoe (spowodowane osłabieniem mięśni oddechowych), osłabienie mięśni i porażenie wiotkie, depresja/brak odruchów ścięgnistych.

Wymagane badanie:

Temperatura, puls, ciśnienie krwi, częstość oddechów (Tętno < 50 lub > 100 i/lub RR > 16 to wskaźniki, że pacjent powinien być zbadany w szpitalu).

* Wytyczne dotyczą niewydolności serca, a nie przewlekłej choroby nerek, ale ponieważ wskazują sposoby postępowania w przypadku hiperkaliemii, której leczenie jest takie samo niezależnie od etiologii, postanowiono uwzględnić je w niniejszym dokumencie.

2.10 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [ChPL Veltessa], produkt leczniczy Veltassa jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych. Jest to wskazanie szerokie, nie wskazujące na etiologię hiperkaliemii. W ramach niniejszej analizy wnioskowane jest węższe wskazanie w stosunku do zarejestrowanego, obejmujące pacjentów z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3b-5, stosujących inhibitory układu RAA. Wybór

populacji docelowej jest uzasadniony opinią konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii (prof. Ryszard Gellert) oraz wytycznymi klinicznymi brytyjskiej agencji NICE.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu Veltassa® w leczeniu hiperkaliemii do obrotu została wydana 19 lipca 2017 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące patiomeru (Veltassa®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 6 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Veltassa].

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

| | |
|--|---|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Veltassa 8,4 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej Veltassa 16,8 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej Veltassa 25,2 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej |
| Kod ATC | V03AE09 |
| Substancja czynna | Patiomer (w postaci patiomeru wapniowego z sorbitolem) |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych. |
| Dawkowanie | Zalecana dawka początkowa to 8,4 g patiomeru raz na dobę. Dawkę dobową można dostosowywać w odstępach jednotygodniowych lub dłuższych w oparciu o stężenie potasu w surowicy krwi i żądany zakres docelowy. Aby uzyskać żądany zakres docelowy, dawkę dobową można stosownie do potrzeb zmniejszyć lub zwiększyć o 8,4 g do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę. W przypadku spadku stężenia potasu w surowicy krwi poniżej żądanego zakresu należy zmniejszyć podawaną dawkę lub zaprzestać jej podawania. |
| Droga podania | Podanie doustne. |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Patiomer to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol. Patiomer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego. Wiązanie potasu powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy. |

Źródło: ChPL Veltassa

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 7. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

| | |
|---|--|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2017 |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych. |
| Status leku sierocego | Nie. |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | Standardowe. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Veltassa® jest wskazany w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

3.1.3.1 Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 8,4 g patiomeru raz na dobę.

Dawkę dobową można dostosowywać w odstępach jednotygodniowych lub dłuższych w oparciu o stężenie potasu w surowicy krwi i żądany zakres docelowy. Aby uzyskać żądany zakres docelowy, dawkę dobową można stosownie do potrzeb zmniejszyć lub zwiększyć o 8,4 g do maksymalnej dawki wynoszącej 25,2 g na dobę. W przypadku spadku stężenia potasu w surowicy krwi poniżej żądanego zakresu należy zmniejszyć podawaną dawkę lub zaprzestać jej podawania.

W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę tego samego dnia. Pominiętej dawki nie powinno się przyjmować razem z kolejną dawką.

Produkt leczniczy Veltassa należy podawać w 3-godzinnych odstępach od innych doustnych produktów leczniczych.

Produkt leczniczy Veltassa zaczyna działać po 4-7 godzinach od podania. Nie powinien on zastępować leczenia ratunkowego w hiperkaliemii zagrażającej życiu.

3.1.3.2 Szczególne grupy pacjentów

3.1.3.2.1 Pacjenci poddawani dializie

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Veltassa u pacjentów poddawanych dializie. W badaniach klinicznych nie zastosowano u tych pacjentów żadnych specjalnych wskazówek dotyczących dawki i podawania.

3.1.3.2.2 Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dawki i podawania dla tej populacji pacjentów.

3.1.3.2.3 Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Veltassa u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

3.1.3.3 Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Veltassa należy dodać do wody i wymieszać do uzyskania zawiesiny o jednolitej konsystencji, postępując zgodnie z poniższymi instrukcjami:

Pełną dawkę wsypać do szklanki z ok. 40 ml wody, a następnie wymieszać. Dodać kolejne 40 ml wody i ponownie dobrze wymieszać zawiesinę. Proszek się nie rozpuści. W razie potrzeby do mieszaniny można dodać więcej wody w celu uzyskania żądanej konsystencji.

Mieszaninę należy przyjąć w ciągu 1 godziny od przygotowania zawiesiny. Jeśli po wypiciu w szklance pozostanie proszek, należy dodać więcej wody, wymieszać zawiesinę i niezwłocznie przyjąć. W razie potrzeby procedurę tę można powtarzać aż do przyjęcia pełnej dawki.

Zamiast wody do przygotowania mieszaniny można użyć następujących płynów lub potraw o półpłynnej konsystencji, postępując zgodnie z powyższym opisem: sok jabłkowy, sok żurawinowy, sok ananasowy, sok pomarańczowy, sok winogronowy, sok gruszkowy, przecier morelowy, przecier brzoskwinowy, jogurt, mleko, zagęszczacz (na przykład skrobia kukurydziana), sos jabłkowy, budyń waniliowy lub czekoladowy.

Zawartość potasu w płynach lub potrawach o półpłynnej konsystencji użytych do przygotowania mieszaniny należy uwzględnić w zaleceniach dietetycznych dotyczących spożycia potasu u poszczególnych pacjentów.

Zasadniczo sok żurawinowy należy spożywać w umiarkowanych ilościach (tj. mniej niż 400 ml na dobę) ze względu na możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi.

Produkt leczniczy Veltassa można przyjmować podczas posiłków lub niezależnie od nich. Nie należy go podgrzewać (np. w kuchence mikrofalowej) ani dodawać do podgrzanej żywności i płynów. Nie należy go przyjmować w suchej postaci.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii, kod ATC: V03AE09

3.1.4.1 Mechanizm działania

Patiromer to niewchłaniany polimer ze zdolnością wymiany kationów, który jako przeciwjon zawiera kompleks wapń-sorbitol.

Patiromer zwiększa wydalanie potasu w kale poprzez wiązanie potasu w świetle przewodu pokarmowego. Wiązanie potasu powoduje zmniejszenie stężenia wolnego potasu w świetle przewodu pokarmowego, co skutkuje zmniejszeniem stężenia potasu w surowicy.

3.1.4.2 Działanie farmakodynamiczne

U zdrowych dorosłych osób patiromer spowodował zależne od dawki zwiększenie ilości potasu wydalanego w kale oraz odpowiednie zmniejszenie ilości potasu wydalanego w moczu, bez zmiany stężenia potasu w surowicy. 25,2 g patiromeru podawanego raz na dobę przez 6 dni skutkowało średnim zwiększeniem ilości potasu wydalanego w kale

o 1283 mg/dobę oraz średnim zmniejszeniem ilości potasu wydalanego w moczu o 1438 mg/dobę. Ilość wapnia wydalanego w moczu na dobę zwiększyła się o 53 mg/dobę względem wartości wyjściowej.

W badaniu otwartym oceniającym czas rozpoczęcia działania zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z hiperkaliemią po 7 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki. Po przerwaniu przyjmowania patiromeru stężenie potasu pozostało na stałym poziomie przez 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki, a następnie ponownie wzrosło w czasie 4-dniowego okresu obserwacji.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (guma ksantan).

3.1.6 Przedawkowanie

Ponieważ zbyt duże dawki produktu leczniczego Veltassa mogą prowadzić do hipokaliemii, należy monitorować stężenie potasu w surowicy. W zależności od średniego czasu przejścia przez układ pokarmowy patiromer jest wydalany po upływie około 24 do 48 godzin. W przypadku stwierdzenia konieczności interwencji medycznej można rozważyć podjęcie odpowiednich środków mających na celu przywrócenie prawidłowego stężenia potasu w surowicy.

3.1.7 Działania niepożądane

3.1.7.1 Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach dotyczyła zaburzeń żołądka i jelit, a do najczęściej zgłaszanych należały: zaparcie (6,2%), biegunka (3%), ból brzucha (2,9%), wzdęcia (1,8%) i hipomagnezemia (5,3%). Reakcje związane z zaburzeniami żołądka i jelit miały z reguły nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, nie wydawały się być związane z dawką, zasadniczo ustępowały samoistnie lub w wyniku leczenia i żadne z nich nie były ciężkie. Hipomagnezemia miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i u żadnego z pacjentów stężenie magnezu w surowicy nie wynosiło <1 mg/dl (0,4 mmol/l).

3.1.7.2 Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane uszeregowano w ramach każdej częstości w kolejności od najpoważniejszych.

| Klasyfikacja układów i narządów | Często | Niezbyt często |
|-------------------------------------|--|---------------------|
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipomagnezemia | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wzdęcia | Nudności Wymioty |

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01 września 2023 r., aktualnie w Polsce patiomer nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla patiomeru

3.3.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

[REDAKTED]

Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności zgodnie z zapisami art. 14. Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (leki wydawane bezpłatnie lub w ramach odpłatności ryczałtowej, 30% lub 50%-owej).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 15 września 2022 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 lipca 2023 roku ustalono na 3600 zł.

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

3.3.1.2 Koszt patiomeru

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Veltassa®, 8,4 mg × 30 saşetek.

[REDAKTED]

| | |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku Veltassa

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania leku Veltassa ze środków publicznych w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w ramach refundacji aptecznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

Veltassa jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii, wydanej na zlecenie Ministra Zdrowia w toku ewaluacji związanej z wnioskiem o objęcie refundacją. Zidentyfikowano natomiast 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.

Nie zidentyfikowano także ocen AOTMiT dotyczących innych terapii stosowanych w leczeniu hiperkaliemii, co w połączeniu z niezidentyfikowaniem żadnych refundowanych w warunkach ambulatoryjnych technologii stosowanych w tym wskazaniu na Obwieszczeniu MZ stanowi potwierdzenie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

W związku z powyższym, w Tab. 10. zestawiono dane dotyczące raportu Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opublikowanego w ramach wykazu TLK.

Tab. 10. Raport AOTMiT w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.

| | |
|---|---|
| Data wydania | 26.08.2021 |
| Tytuł | Veltassa (patiromer wapniowy z sorbitolem) we wskazaniu: leczenie hiperkaliemii u dorosłych. |
| Ocena niezaspokojonej potrzeby medycznej | 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. |
| Ocena wielkości populacji docelowej | Wielkość populacji docelowej oszacowano na 491 589 pacjentów. |
| Ocena siły interwencji | 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. |
| Ocena jakości dowodów naukowych | Do głównych badań rejestracyjnych RLY5016-301 (dwuczęściowe, pojedynczo zaślepione, 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. |
| Ocena niepewności wnioskowania | 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. |
| Podsumowanie | 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. |

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla patiromeru. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 04.09.2023):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmsg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://www.nlm.nih.gov/hsrph.html/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla patiromeru.

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|---------------------|--|
| CADTH 2021 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych z przewlekłą chorobą nerek | Pozytywna warunkowa | Kanadyjska agencja wydała pozytywną rekomendację dla patiromeru pod następującymi warunkami: 1. pacjent ma hiperkaliemię w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek z potwierdzonym eGFR >15 ml/min/1,73 m ² i <60 ml/min/1,73 m ² ; 2. pacjent otrzymuje terapię RAASI; 3. redukcja ceny. Uzasadnienie: 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. Przedstawiona cena patiromeru wynosi 9,80 CAD za saszetkę, a szacunkowy roczny koszt wynosi od 3577 CAD do 7154 CAD na pacjenta, w zależności od zastosowanej dawki. Analiza modelu farmakoeconomicznego wykazała ICER dla patiromeru plus standardowej terapii w porównaniu z samą standardową terapią na 475 196 CAD za QALY. Obniżenie ceny jest wymagane, aby ICER był niższy niż 50 000 CAD za wartość progową (WTP) QALY. |
| G-BA/IQWiG 2018 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Odstąpiono od oceny | Niemiecka agencja G-BA/IQWiG odstąpiła od wydania jednoznacznej opinii z powodu braku wystarczających dowodów. Uzasadnienie: W swojej dokumentacji firma wykorzystała 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. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|------------------|------------------------------------|---------------------|---|
| | | | <p>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.</p> <p>Dlatego nie ma odpowiednich danych do oceny dodatkowej korzyści patiromeru w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą u pacjentów z hiperkaliemią. Dodatkowa korzyść nie jest zatem udowodniona i z tego względu G-BA odstąpiła od wydania oceny.</p> |
| AWMSG 2018 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Odstąpiono od oceny | Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE. |
| HAS 2022 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Pozytywna | <p>Francuska agencja HAS wydała pozytywną opinię względem refundacji patiromeru w terapii hiperkaliemii. Lek został zatwierdzony do refundacji w aptece pozaszpitalnej i leczenia szpitalnego.</p> <p>Przedstawione nowe dane, oparte głównie na analizach eksploracyjnych i badaniach obserwacyjnych, nie są w stanie zmienić wcześniejszej oceny preparatu VELTASSA (patiromer) dokonanej przez Komitet (opinia z dnia 20.02.2019 r.).</p> <p>VELTASSA (patiromer) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu hiperkaliemii, podobnie jak inne dostępne żywice kationowymienne. Komitet podtrzymuje swoją opinię co do faktu, że chociaż VELTASSA (patiromer) może mieć inny smak niż inne żywice kationowymienne, nie przeprowadzono żadnego porównawczego badania klinicznego w celu wykazania jego wyższości w porównaniu z tymi alternatywami w zakresie poprawy zgodności lub jakości życia. Ponadto specjały VELTASSA (patiromer) zawierają sorbitol jako część kompleksu przeciwjonowego (4 g na 8,4 g patiromeru). Należy zauważyć, że inne dostępne żywice kationowymienne (KAYEXALATE i RESIKALI) były przedmiotem ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania w połączeniu z sorbitolem (w celu uniknięcia zaparć) z powodu rzadkich przypadków martwicy jelit. W badaniach klinicznych produktu VELTASSA (patiromer) nie zgłoszono żadnych przypadków martwicy okrężnicy. Czas trwania badań (maksymalnie 52 tygodnie) i liczba włączonych pacjentów są niewystarczające, aby wykluczyć to ryzyko, biorąc pod uwagę rzadkość tego powikłania, jednak dane z międzynarodowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie ujawniły obecnie żadnych nowych sygnałów.</p> |
| NCPE 2019 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Negatywna | <p>Irlandzka agencja NCPE wydała negatywną opinię dotyczącą refundacji patiromeru w przedmiotowym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Biorąc pod uwagę ograniczenia w przedstawionych dowodach klinicznych i oszacowaniach opłacalności, ani preferowany przez wnioskodawcę, ani preferowany przez NCPE podstawowy scenariusz ICER nie jest wystarczająco wiarygodny do podejmowania decyzji.</p> |
| NICE 2020 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Pozytywna warunkowa | <p>Patiromer jest zalecany przez brytyjską agencję NICE jako opcja leczenia hiperkaliemii u dorosłych tylko jeśli jest używany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w nagłych przypadkach ostrej hiperkaliemii zagrażającej życiu wraz ze standardową opieką lub • w przypadku osób z uporczywą hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek w stadiach od 3b do 5 lub • w przypadku osób z niewydolnością serca, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ mają potwierdzone stężenie potasu w surowicy wynoszące co najmniej 6,0 mmol/litr oraz ○ nie przyjmują lub przyjmują zmniejszoną dawkę renina-angiotensyna-aldosteronu (RAAS) z powodu hiperkaliemii i ○ nie są poddawani dializie. <p>Należy wstrzymać stosowanie patiromeru, jeśli stosowanie inhibitorów RAAS musi zostać przerwane.</p> <p>Uzasadnienie:</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|------------------|---|---------------------|--|
| | | | <p>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.</p> <p>Biorąc pod uwagę korzyści płynące z możliwości kontynuacji terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron przez większą liczbę pacjentów, szacunki opłacalności patiromeru sugerują, że jest to rozsądne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>Dlatego lek jest zalecany przez NICE do leczenia potwierdzonej utrzymującej się hiperkaliemii, gdy rozpoczyna się je w szpitalu, a także do standardowej opieki w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii w pogotowiu ratunkowym.</p> |
| SMC 2021 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Pozytywna warunkowa | <p>Szkocka agencja wydała pozytywną rekomendację, jednak zaznaczając ograniczenie rekomendacji do:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentów z hiperkaliemią (definiowaną jako stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l) z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stopniach od 3b do 5 i/lub niewydolnością serca, którzy w przeciwnym razie musieliby zmniejszyć dawkę lub przerwać stosowanie układu renina-angiotensyna-aldosteron inhibitora (RAASI) w celu utrzymania akceptowalnego klinicznie poziomu potasu w surowicy (normokaliemia); warunków pomocy doraźnej w leczeniu ostrej, zagrażającej życiu hiperkaliemii wraz ze standardową opieką. |
| ZN 2023 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych | Pozytywna | <p>Niderlandzka agencja wydała pozytywną rekomendację dla całej populacji dorosłych pacjentów z hiperkaliemią. Tym samym zniósła ograniczenie rekomendacji do dorosłych pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem nerek w stadium 3 lub 4 PChN z przewlekłą hiperkaliemią, uzależnionych od leczenia inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (nałożone w 2019 r.)</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Różne badania pokazują, że patiromer, podobnie jak SPS, CPS i NZC, jest w stanie obniżyć poziom potasu u wszystkich pacjentów z hiperkaliemią. Może to na przykład umożliwić kontynuację leczenia inhibitorami RAAS u pacjentów niedializowanych. Rozszerzenie wskazania nie powinno wpłynąć na wzrost wydatków płatnika. Zmieni się jedynie liczba leczonych osób.</p> |
| GMMMG 2022 | Leczenie hiperkaliemii u dorosłych z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek. | Pozytywna | <p>Patiromer zakwalifikowano do grupy leków odpowiednich do opieki dzielonej w ramach protokołu opieki dzielonej.</p> <p>Obowiązki związane z przepisywaniem i monitorowaniem mogą zostać przeniesione z zespołów specjalistycznych na lekarzy przepisujących podstawową opiekę zdrowotną zgodnie z protokołem opieki dzielonej. Ustalenia dotyczące wspólnej opieki będą zazwyczaj wspierane przez protokół wspólnej opieki (SCP) GMMMG.</p> <p>Ten protokół opieki dzielonej ma zastosowanie do pacjentów pod opieką zespołów specjalistów nefrologii i kardiologii, u których występuje oporna na leczenie hiperkaliemia. Długotrwałe utrzymywanie środków wiążących potas u takich pacjentów zostanie wykorzystane do optymalizacji terapii RAASI w leczeniu przewlekłej choroby nerek (CKD) i niewydolności serca.</p> <p>Kryteria włączenia zgodne z NICE.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|--------------|---|
| PBAC (PBS) 2023 | Początkowe leczenie dorosłych pacjentów z CKD w stadium 3-4, z przewlekłą hiperkaliemią (≥ 2 epizody stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l w ciągu ostatnich 12 miesięcy), którzy otrzymują ≥ 1 lek z grupy RAASi lub są wskazani do stosowania leku z grupy RAASi, ale nie mogą go tolerować z powodu wcześniejszego wystąpienia hiperkaliemii. | Pozytywna | PBAC uznał, że ponowne przedłożenie wniosku odniosło się do istotnych nierozstrzygniętych kwestii zidentyfikowanych na posiedzeniu PBAC w listopadzie 2022 r., przedstawiając cenę patiromeru opartą wyłącznie na podejściu minimalizacji kosztów między patiromerem a polistyrenosulfonianem sodu (SPS) i polistyrenosulfonianem wapnia (CPS) oraz przedstawiając zmienione szacunki finansowe, które uwzględniały obniżoną cenę zaproponowaną w ponownym przedłożeniu. |
| PBAC (PBS) 2022 | Początkowe leczenie dorosłych pacjentów z CKD w stadium 3-4, z przewlekłą hiperkaliemią (≥ 2 epizody stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l w ciągu ostatnich 12 miesięcy), którzy otrzymują ≥ 1 lek z grupy RAASi lub są wskazani do stosowania leku z grupy RAASi, ale nie mogą go tolerować z powodu wcześniejszego wystąpienia hiperkaliemii. | Negatywna | PBAC uznał, że dodatkowe dowody kliniczne przedstawione w ponownie złożonym wniosku nie odnoszą się odpowiednio do niepewności związanych z długoterminowymi korzyściami ze stosowania patiromeru. PBAC uznał, że analiza użyteczności kosztów była niewiarygodna przy podejmowaniu decyzji i opierała się na długoterminowych wynikach, które nie były poparte danymi klinicznymi. PBAC zalecił, że bardziej odpowiednie byłoby oparcie ceny patiromeru na podejściu minimalizacji kosztów w porównaniu z żywicami polistyrenosulfonianu sodu (SPS) i polistyrenosulfonianu wapnia (CPS), biorąc pod uwagę, że mogłyby one być stosowane w leczeniu całej populacji docelowej. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Rekomendacja | Treść i uzasadnienie |
|------------------|--|--------------|---|
| PBAC (PBS) 2020 | Początkowe leczenie dorosłych pacjentów z CKD w stadium 3-4, z przewlekłą hiperkaliemią (≥ 2 epizody stężenia potasu w surowicy $\geq 6,0$ mmol/l w ciągu ostatnich 12 miesięcy), którzy otrzymują ≥ 1 lek z grupy RAASi lub są wskazani do stosowania leku z grupy RAASi, ale nie mogą go tolerować z powodu wcześniejszego wystąpienia hiperkaliemii. | Negatywna | PBAC uznał, że korzyść pod względem wyników istotnych dla pacjentów w warunkach australijskich była niepewna, ponowne przedłożenie nie uwzględniło odpowiednio żywic SPS i CPS jako komparatora, szacowany ICER był niepewny i znacznie niedoszacowany, a całkowity wpływ finansowy był wysoki i niepewny. |
| PBAC (PBS) 2019 | Początkowe i kontynuowane leczenie hiperkaliemii u pacjentów z CKD w stadium 3+, którzy otrzymują ≥ 1 lek z grupy RAASi lub są wskazani do stosowania leku z grupy RAASi, ale nie mogą go tolerować z powodu powikłań związanych z hiperkaliemią i u których wystąpił niedawno epizod hiperkaliemii wymagający interwencji farmakologicznej | Negatywna | PBAC uznał, że proponowana populacja nie została odpowiednio zdefiniowana, a w celu dotarcia do pacjentów o najwyższych potrzebach klinicznych konieczne byłoby lepsze zdefiniowanie i znaczne zawężenie kwalifikującej się populacji. PBAC uznał również, że ICER i szacunki finansowe były niedopuszczalnie wysokie, niepewne i nieodpowiednio uzasadnione. |

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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*, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej – z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): *Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię*. [AOTMiT 2016]

Mając na uwadze powyższe, w poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnych, które w praktyce medycznej prawdopodobnie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię.

Ograniczenie dietetyczne K+, cyklokrzemian sodowo-cyrkonowy i polistyrenosulfonian sodu/polistyrenosulfonian wapnia mogą stanowić potencjalne komparatory dla leku Veltassa®. Żadne z wyżej wymienionych leków nie jest refundowany a często również nie jest dostępny w lecznictwie ambulatoryjnym, stąd nie stanowią one w myśl rozumienia ustawy technologii opcjonalnych. Należy podkreślić, że wymienione wyżej substancje trudno stosować przewlekle i w warunkach ambulatoryjnych, szczególnie w populacji z dużą częstością chorób współistniejących (ograniczenie dietetyczne K⁺). [SGKP 2019] Są to leki umiejscowione w innym punkcie ścieżki leczenia lub są nie nadaje się do długotrwałego stosowania ze względu na ograniczone dane i obawy dotyczące bezpieczeństwa (SPS/CPS). [Noel 2019]

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów.

| Komparator | | Uzasadnienie wnioskodawcy |
|--------------------------|---|--|
| Standardowe postępowanie | Postępowanie dietetyczne ograniczające K+ | Ze względu na brak refundacji jakiegokolwiek leczenia w hiperkaliemii, postępowanie opcjonalne stanowi standardowe postępowanie, obejmujące, zgodnie z wytycznymi i danymi z piśmiennictwa, substancje wymienione w kolumnie po lewej. |

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ 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: *Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną.*

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r. [Obwieszczenie MZ], ustalono, że w chwili obecnej brak jest w warunkach ambulatoryjnych refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu, co prowadzi do ograniczenia leczenia wyłącznie do postępowania standardowego i stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą pacjentów z hiperkaliemią.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Głównym celem terapii hiperkaliemii jest obniżenie poziomu potasu do mieszczącego się w granicach normy oraz utrzymanie tego poziomu. W związku z powyższym, a także w oparciu o zidentyfikowane wytyczne kliniczne i badania kliniczne dotyczące zastosowania patiromeru w hiperkaliemii zidentyfikowano następujące punkty końcowe, na których oparto analizę:

- średnia zmiana poziomu potasu w surowicy;
- odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
- jakiegokolwiek działania niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów. [GRADE]

Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

| Punkt końcowy | Waga punktu słownie | Waga punktu numerycznie |
|---|---------------------|-------------------------|
| Średnia zmiana poziomu potasu w surowicy | Krytyczna | 9 |
| Odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym | Krytyczna | 8 |
| Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane | Wysoka | 7 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia | Wysoka | 7 |

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączono poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące patiromer z jakimkolwiek z komparatorów lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględniano także opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie patiromeru w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania patiromeru Veltassa® w leczeniu hiperkaliemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek w porównaniu do standardowego postępowania w postaci diety ograniczającej potas, a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| 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"> • średnia zmiana poziomu potasu w surowicy; • odsetek pacjentów z poziomem potasu w surowicy mieszczącym się w zakresie docelowym. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane; • jakiegokolwiek działania niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane; • poważne działania niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Jakość życia. |
| Typ badań (S) | Opracowania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, lub w przypadku ich braku - badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Klasyfikacja przewlekłej choroby nerek. | 11 |
| Tab. 2. Rozpowszechnienie poszczególnych stadiów PChN. | 11 |
| Tab. 3. Liczebność populacji z PChN, hiperkaliemią oraz przyjmujących iRAAS. | 12 |
| Tab. 4. Obciążenie chorobą. | 13 |
| Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej | 15 |
| Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. | 27 |
| Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego..... | 28 |
| Tab. 8. Ceny Veltassa®. | 32 |
| Tab. 9. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania..... | 32 |
| Tab. 10. Raport AOTMiT w ramach wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej..... | 34 |
| Tab. 11. Rekomendacje refundacyjne dla patiromeru. | 35 |
| Tab. 12. Zestawienie wybranych komparatorów. | 40 |
| Tab. 13. Wagi punktów końcowych wg GRADE. | 43 |
| Tab. 14. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. | 45 |

Bibliografia

- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Collins 2017** Collins, A.J., et al., Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol*, 2017. 46(3): p. 213-221.
- Epstein 2016** Epstein, M., Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. *Kidney Int Suppl* (2011), 2016. 6(1): p. 20-28.
- ESC 2021** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC
- ESC-EORP-HFA 2020** Crespo-Leiro MG, Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, González-Costello J, López-Fernández S, García-Pinilla JM, Almenar-Bonet L, de Juan-Bagudá J, Roig-Minguell E, Bayés-Genís A, Sanz-Julve M, Lambert-Rodríguez JL, Lara-Padrón A, Pérez-Ruiz JM, Fernández-Vivancos Marquina C, de la Fuente-Galán L, Varela-Román A, Torres-Calvo F, Andrés-Navales J, Escudero-González A, Pascual-Figal DA, Ridocci-Soriano F, Sahuquillo-Martínez A, Bierge-Valero D, Epelde-Gonzalo F, Gallego-Page JC, Dalmau González-Gallarza R, Bover-Freire R, Quiles-Granado J, Maggioni AP, Lund LH, Muñiz J, Delgado-Jiménez J. Hyperkalemia in heart failure patients in Spain and its impact on guidelines and recommendations: ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Apr;73(4):313-323. English, Spanish
- ESC-HF 2010** Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Fruhwald F, Gullestad L, Logeart D, Metra M, Parissis J, Persson H, Ponikowski P, Rauchhaus M, Voors A, Nielsen OW, Zannad F, Tavazzi L; Heart Failure Association of ESC (HFA). EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2010 Oct;12(10):1076-84.
- Hill 2016** Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(7): e0158765.
- Hill 2016** Hill, N.R., et al., Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 2016. 11(7): p. e0158765.
- Jun 2019** Jun M, Jardine MJ, Perkovic V, Pilard Q, Billot L, Rodgers A, Rogers K, Gallagher M. Hyperkalemia and renin-angiotensin aldosterone system inhibitor therapy in chronic kidney disease: A general practice-based, observational study. *PLoS One*. 2019 Mar 7;14(3):e0213192.
- Lehnhardt 2011** Lehnhardt, A. and M.J. Kemper, Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany), 2011. 26(3): p. 377-384.
- Mapa Potrzeb Zdrowotnych MZ 2020** <https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3304>
- Noel 2019** Noel, J.A., et al., Risk of Hospitalization for Serious Adverse Gastrointestinal Events Associated With Sodium Polystyrene Sulfonate Use

| | |
|---|--|
| | in Patients of Advanced Age. <i>JAMA Internal Medicine</i> , 2019. 179(8): p. 1025-1033. |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. |
| Pecoits-Filho 2019 | Pecoits-Filho, R., et al., Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i> , 2019. 21(7): p. 991-1001. |
| Polson 2017 | Polson M, Lord TC, Kangethe A, Speicher L, Farnum C, Brenner M, Oestreicher N, Alvarez P. Clinical and Economic Impact of Hyperkalemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> . 2017 Apr;23(4-a Suppl):S2-S9. |
| Provenzano 2018 | Provenzano, M., et al., Competing-Risk Analysis of Death and End Stage Kidney Disease by Hyperkalaemia Status in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients Receiving Stable Nephrology Care. <i>Journal of clinical medicine</i> , 2018. 7(12): p. 499. |
| Raport porozumienia organizacji kardiologicznych | Niewydolność serca w Polsce - Realia, koszty, sugestie poprawy sytuacji; Grudzień 2020 |
| Rejestr długoterminowy ESC | Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, Parissis J, Laroche C, Piepoli MF, Fonseca C, Mebazaa A, Lund L, Ambrosio GA, Coats AJ, Ferrari R, Ruschitzka F, Maggioni AP, Filippatos G. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. <i>Eur J Heart Fail</i> 2017;19:15741585. |
| 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. |
| SGKP 2019 | Association, S.G.s.K.P. Eating on a low potassium diet. 2019; Available from: http://www.sgkpa.org.uk/main/eating-well-on-a-low-potassium-diet-2 . |
| Thompson 2015 | Thompson, S., et al., Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. <i>J Am Soc Nephrol</i> , 2015. 26(10): p. 2504-11. |
| 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) |
| Vega 2019 | Belmar Vega L, Galabia ER, Bada da Silva J, Bentanachs González M, Fernández Fresnedo G, Piñera Haces C, Palomar Fontanet R, Ruiz San Millán JC, de Francisco ÁLM. Epidemiology of hyperkalemia in chronic kidney disease. <i>Nefrologia (Engl Ed)</i> . 2019 May-Jun;39(3):277-286. English, Spanish |