

---

# Patiròmer i ciclosilicat de sodi i zirconi per al tractament de la hiperpotassèmia

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Gerència del Medicament**

**6 de maig de 2021**

**Versió 2**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M<sup>a</sup> de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Maria Rubio, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Julio Pascual (Servei de Nefrologia, Hospital del Mar), Xavier Tovillas (EAP Martí i Julià, Cornellà de Llobregat) i Sònia Mirabet (Servei de Cardiologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Patiròmer i ciclosilicat de sodi i zirconi per al tractament de la hiperpotassèmia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: patiròmer, ciclosilicat de sodi i zirconi, hiperpotassèmia, inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### **Alguns drets reservats**

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
3. Àrea descriptiva del medicament .....	8
4. Evidència disponible .....	11
5. Avaluació de l'eficàcia .....	13
6. Avaluació de la seguretat .....	18
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	22
8. Àrea econòmica.....	25
9. Estudi descriptiu del tractament de la hiperpotassèmia en l'atenció primària.....	27
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	29
Avaluacions d'altres organismes .....	30
Informe de posicionament terapèutic .....	31
Bibliografia.....	32

## 1. Punts clau

- Patiròmer (P) i ciclosilicat de sodi i zirconi (CSZ) són molècules no absorbibles que s'administren per via oral autoritzades per al tractament de la hiperpotassèmia. S'uneixen al potassi (K) en el tracte gastrointestinal tot facilitant la seva excreció.
- L'evidència de la seva eficàcia i seguretat prové d'un assaig clínic (AC) de retirada aleatoritzada per a P i dos per a CSZ. L'AC de P va incloure pacients amb malaltia renal crònica (MRC), tractament amb inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) i hiperpotassèmia (hiperK). Els ACA de CSZ van incloure pacients amb hiperK, dels quals un 58%-66% van tenir MRC i un 67%-70% tractament amb un ISRAA.
- El P va reduir el K sèric (K-S) a les 4 setmanes en 0,65 mmol/L en els pacients amb hiperK lleu (K-S: 5,1-5,5 mmol/L) i en 1,23 mmol/L en els pacients amb hiperK lleu-moderada (K-S: 5,5-6,5 mmol/L), amb un 74% i 77% de pacients amb normopotassèmia [normoK; (K-S: 3,8 a < 5,1 mmol/L)] a les 4 setmanes, respectivament. Quan es va retirar el fàrmac els valors de K-S en el grup de P es van mantenir estables, mentre que en els pacients que van rebre placebo van augmentar 0,72 mmol/L de mitjana.
- En un altre estudi no controlat de P es van observar resultats consistents quant a la normalització inicial del K-S i que els valors mitjans de K-S es mantien durant 52 setmanes amb l'administració continuada del tractament.
- Un AC va mostrar que un 86% dels pacients tractats amb CSZ van normalitzar els nivells de K-S a les 48 h mentre que per al grup placebo aquest percentatge va ser del 48%. Durant la fase de manteniment (12 dies), la mitjana de dies amb normoK per als pacients tractats amb CSZ va ser de 9 i 10 dies per a la dosi de 5 g/dia i 10 g/dia, respectivament, en comparació amb 6 i 8 dies per als grups amb placebo.
- En un segon AC pivot de CSZ, un 98% dels pacients tractats amb CSZ van presentar normoK a les 48 h. Durant la fase de manteniment (28 dies), la mitjana de K-S va ser 4,8 mmol/L per a la dosi de 5 g/dia, 4,5 mmol/L per a la dosi de 10 g/dia i 5,1 mmol/L per a placebo.
- En un ACA en població dialitzada, un major percentatge de pacients tractats amb CSZ van mantenir-se amb normopotassèmia prediàlisi respecte a placebo, tot i que no es disposa de resultats d'impacte clínic.
- En un estudi d'extensió i en un altre estudi no controlat amb CSZ es van observar resultats consistents quant a la normalització inicial del K-S i que els valors mitjans de K-S es mantien durant 52 setmanes amb l'administració continuada del tractament.
- Les reaccions adverses més freqüents per a P van ser les gastrointestinals (sobretot el restrenyiment), la hipopotassèmia i la hipomagnesèmia; i per al CSZ, les gastrointestinals, la hipopotassèmia i l'edema perifèric. En general, les reaccions adverses van ser d'intensitat lleu a moderada.
- No es disposa de cap estudi comparatiu amb els tractaments disponibles actualment (poliestirè sulfonat sòdic i poliestirè sulfonat càlcic). Tampoc hi ha cap estudi que compari P i CSZ entre ells.

- P és un 128% més car que les resines d'intercanvi iònic i CSZ un 116% més car. El cost comparatiu entre P i CSZ és similar, malgrat podrien haver-hi algunes diferències d'impacte econòmic en funció de les dosis que s'utilitzin d'un i altre.
- Tant P com CSZ han de ser prescrits per part d'especialistes en nefrologia, cardiologia o medicina interna i el seu finançament està restringit mitjançant visat per a pacients amb MRC avançada i insuficiència cardíaca grau III-IV amb hiperK lleu a moderada (5,5-6,4 mmol/L), en tractament amb ISRAA i en els quals es consideri imprescindible la seva continuació i amb fracàs o intolerància a resines d'intercanvi iònic.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Patiròmer

**MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES**

**(CATEGORIA C)**

Ciclosilicat de sodi i zirconi

**MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

Els nivells de potassi sèric (K-S) es mantenen normalment entre uns límits estrets (3,5-5,0 mmol/L) mitjançant múltiples mecanismes. Aquesta regulació tan estricta és essencial per a una gran quantitat de processos cel·lulars. Els desequilibris en l'homeòstasi del potassi (K) s'han associat a diversos processos patològics com la progressió de la malaltia cardíaca i renal i la fibrosi intersticial. A més, els pacients amb hiperpotassèmia (hiperK) o hipopotassèmia (hipoK) tenen taxes de mortalitat augmentades.<sup>[1]</sup>

La hiperpotassèmia és la presència de concentracions anormalment altes de potassi a la sang. La majoria de dades sobre la hiperK provenen de pacients hospitalitzats, en els quals la incidència s'ha estimat que pot ser d'un 1% a un 10%, ja que en la població general és poc freqüent. Tot i que no hi ha una definició estàndard d'hiperK, ni a partir de quins nivells de concentració de K-S s'hauria de tractar, la guia de l'European Resuscitation Council<sup>[2]</sup> defineix la hiperK com la presència de nivells de K-S > 5,5 mmol/L (hiperK lleu: 5,5-5,9; hiperK moderada: 6,0-6,4; hiperK greu: ≥ 6,5). Per tal de determinar si la hiperK és transitòria o sostinguda, s'han de fer determinacions repetides consecutives.

La hiperK es detecta per anàlisi de sang, normalment de rutina, o quan apareixen trastorns relacionats amb aquesta condició. Els símptomes que es presenten són inespecífics, i hi inclouen malestar i debilitat muscular, o signes d'arrítmia cardíaca com palpitations, bradicàrdia o taquicàrdia. L'efecte més greu de la hiperK és sobre la conducció cardíaca que pot conduir a arrítmies cardíacaes mortals com l'asistòlia o la fibril·lació ventricular.

Entre les causes de la hiperK hi trobem:

- Hormonal (dèficit d'aldosterona).
- Fàrmacs.
- Disminució de la funció renal (aguda o crònica).
- Destrucció de teixits (rabdomiòlisi, lisi tumoral, hemòlisi).
- Acidosi metabòlica.
- Excés d'ingesta.

Sovint coexisteixen més d'un d'aquests factors, tot i que destaquen la disminució de la funció renal i la produïda per fàrmacs.

La insuficiència renal és la causa principal d'hiperK i representa fins al 75% dels casos greus, principalment per la disminució del filtrat glomerular, un excés d'ingesta de K en relació amb la capacitat per eliminar-lo, per l'acidosi metabòlica i, sobretot, pel consum de fàrmacs inhibidors del sistema renina-angiotensina-aldosterona (ISRAA) que inhibeixen l'excreció renal de K. La hiperK persistent requereix una excreció urinària de potassi deteriorada.<sup>[3,4,5]</sup>

La hiperK causada per fàrmacs és molt freqüent, s'estima que hi ha 9 casos/10.000 ingressos hospitalaris. Entre els fàrmacs que més sovint s'associen a hiperK hi trobem:

- Fàrmacs que disminueixen l'excreció renal de K per hipoaldosteronisme: antagonistes de l'aldosterona (espironolactona, eplerenona), inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), antagonistes del receptor de l'angiotensina (ARAII), analgèsics no esteroïdals (AINE), heparina i inhibidors de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús).
- Fàrmacs que disminueixen l'excreció passiva renal de K: diürètics estalviadors de K (amilorida, triamterè) i antibiòtics (trimetoprim).
- Disminució del transport cel·lular de K: beta-blocadors, glicòsids cardíacs, liti, blocadors dels canals de calci, despolaritzants de la membrana (suxametoni) i mannitol.

## 2.2. Tractament de la malaltia

El tractament de la hiperK ha de tenir com a objectiu restablir l'equilibri normal de potassi, prevenir complicacions greus i tractar les causes subjacents.<sup>[4]</sup>

Actualment, hi ha dos medicaments indicats en el tractament de la hiperK que són resines d'intercanvi iònic, el poliestirè sulfonat sòdic (PSS) i el poliestirè sulfonat càlcic (PSC).<sup>[6,7]</sup> Actuen augmentant l'eliminació del potassi i s'administren de forma oral o en ènema. Tot i la seva àmplia experiència d'ús, hi ha molt poca evidència provinent d'assaigs clínics controlats.<sup>[8,9]</sup> A més, no són útils en situacions agudes greus, ja que per exercir el seu efecte han d'arribar al còlon i, per tant, el temps d'acció no és l'adequat. A causa del seu contingut iònic, el PSS pot provocar sobrecàrrega de sodi i el PSC hipercalcèmia. Ambdós es lliguen al magnesi i, per tant, poden provocar hipomagnesèmia i el PSS també es lliga al calci, la qual cosa pot provocar hipocalcèmia. L'ús crònic d'aquestes resines requereix l'administració conjunta de laxants per evitar el restrenyiment. Tot i que no es troba ben descrita la incidència d'aquestes reaccions adverses, tant els diferents desequilibris electrolítics com els símptomes gastrointestinals es podrien presentar fins en un 10% dels pacients.<sup>[6,7]</sup> Així doncs, la mala tolerabilitat fa que l'administració crònica no sigui gaire convenient. Tot i que s'han descrit casos de necrosi del còlon i altres reaccions adverses gastrointestinals greus als EUA, aquestes s'han relacionat amb l'administració conjunta amb sorbitol com a laxant.<sup>[8]</sup>

En la situació aguda s'utilitzen altres alternatives, tot i que no estan autoritzades per a aquesta indicació, com la insulina intravenosa (administrada amb una perfusió de glucosa per evitar la hipoglucèmia) i els agonistes beta (salbutamol nebulitzat o intravenós) que promouen el pas del K des de l'espai extracel·lular a l'interior de la cèl·lula. L'efecte d'aquests fàrmacs és transitori i no elimina l'excés de K de l'organisme. En la hiperK greu es requereix protecció cardíaca amb calci intravenós el qual antagonitza directament els efectes del potassi sobre la membrana, estabilitza la conducció cardíaca i redueix la susceptibilitat a les arrítmies ventriculars.<sup>[2]</sup> En algunes situacions pot ser necessària la diàlisi.

Després del tractament agut cal establir mesures per prevenir la recurrència de la hiperK com per exemple: restricció de la ingesta de K de la dieta a 40-60 mmol/dia, administració de bicarbonat sòdic per corregir l'acidosi i revisió de la medicació, els suplementes dietètics, herbes medicinals i dels substitutius de la sal per reduir-ne la dosi o discontinuar aquells que incrementen la retenció de K (especialment els ISRAA). Els diürètics de nansa o tiazídics poden ser eficaços per promoure la

pèrdua renal de K per prevenir la recurrència de la hiperK i, en alguns casos, com ja s'ha comentat, també es poden utilitzar les resines d'intercanvi iònic.<sup>[4,10]</sup>

Les complicacions del tractament de la hiperK són la hipoglucèmia deguda a la insulina, la necrosi tissular secundària per extravasació de les sals de calci (clorur càlcic i gluconat càlcic), la necrosi intestinal (molt rara i sobretot quan s'utilitzen resines amb sorbitol) i l'obstrucció intestinal per l'ús de resines d'intercanvi iònic i l'efecte rebot quan finalitza l'efecte del fàrmac administrat.

El patiròmer (P) i el ciclosilicat de sodi i zirconi (CSZ) són dos nous medicaments autoritzats per al tractament de la hiperK que augmenten l'eliminació del K de forma similar a les resines d'intercanvi iònic.

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de patiròmer i ciclosilicat de sodi i zirconi <sup>[11,12]</sup>

	Patiròmer (Veltassa®)	Ciclosilicat de sodi i zirconi (Lokelma®)
<b>Laboratori</b>	Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma França	AstraZeneca AB
<b>Presentacions</b>	Veltassa® 8,4 g i 16,8 g, pols per a suspensió oral	Lokelma® 5 g i 10 g, pols per a suspensió oral
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Goma de xantè	-
<b>Codi ATC</b>	V03AE09	V03AE10
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat	Centralitzat
<b>Data de comercialització</b>	01.07.2019	01.05.2021
<b>Condicions de dispensació</b>	Recepta mèdica. Finançament: Prescripció per part d'especialistes en nefrologia, cardiologia i medicina interna, a pacients amb MRC avançada i insuficiència cardíaca grau III-IV amb hiperpotassèmia lleu a moderada (5,5-6,4 mmol/L), en tractament amb ISRAA i en què es consideri imprescindible la seva continuació i amb fracàs o intolerància a resines d'intercanvi iònic.	Recepta mèdica. Finançament: Prescripció per part d'especialistes en nefrologia, cardiologia i medicina interna, a pacients amb MRC avançada i insuficiència cardíaca grau III-IV amb hiperpotassèmia lleu a moderada (5,5-6,4 mmol/L), en tractament amb ISRAA i en què es consideri imprescindible la seva continuació i amb fracàs o intolerància a resines d'intercanvi iònic.

**ISRAA:** inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **MRC:** malaltia renal crònica.

Es recomana consultar les fitxes tècniques [\[11,12\]](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.



### 3.1. Mecanisme d'acció

El **P** és un polímer d'intercanvi de cations que no s'absorbeix i que conté un complex de calci-sorbitol com a contraió. Augmenta l'excreció de K en femtes mitjançant la unió al K en el lumen del tracte gastrointestinal, reduint la concentració de K lliure en el lumen, la qual cosa produeix una reducció dels nivells sèrics de K.

El **CSZ** és una pols inorgànica no polimèrica i no absorbible, amb una estructura uniforme de microporus que captura de forma preferent el K i l'intercanvia per cations d'hidrogen i sodi. Captura el K al llarg de tot el tracte gastrointestinal i redueix la concentració de K lliure a la llum gastrointestinal, disminuint els nivells sèrics de K i augmentant l'excreció fecal de K.

### 3.2. Indicacions i data d'autorització

#### Patiròmer

EMA (19.07.2017):<sup>[13]</sup> Tractament de la hiperpotassèmia en pacients adults.

FDA (21.10.2015):<sup>[14]</sup> Tractament de la hiperpotassèmia.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

EMA (22.03.2018):<sup>[15]</sup> Tractament de la hiperpotassèmia en pacients adults.

FDA (18.05.2018):<sup>[16]</sup> Tractament de la hiperpotassèmia en adults.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 2. Posologia i forma d'administració <sup>[11,12]</sup>

	Patiròmer	Ciclosilicat de sodi i zirconi
<b>Dosi inicial</b>	8,4 g un cop al dia	10 g tres cops al dia
<b>Ajust de dosis</b>	Ajustar a intervals d'una setmana o més, en funció del nivell de K-S. La dosi diària es pot augmentar o disminuir en 8,4 g, segons sigui necessari, per assolir el nivell desitjat.	Un cop s'assoleix la normopotassèmia (24-48 h), s'ha de seguir amb una pauta de manteniment. Si els pacients continuen amb hiperK després de 48 hores de tractament, es podrà seguir amb la mateixa pauta durant 24 hores més. Per al manteniment es recomana una dosi de 5 g un cop al dia que es podrà augmentar fins a 10 g o reduir-se a 5 g en dies alterns, segons les necessitats.
<b>Dosi màxima</b>	25,2 g al dia	10 g al dia (manteniment)
<b>Forma d'administració</b>	Mesclar bé amb 40 mL d'aigua primer i després afegir-hi $\geq$ 40 mL fins a aconseguir la consistència desitjada. La pols no es dissol. Es pot utilitzar suc de poma o de nabius (< 400 mL/dia) en lloc d'aigua. Es pot administrar amb aliments o sense, en l'hora següent a la preparació. No s'ha d'escalfar o prendre amb begudes calentes.	Mesclar amb uns 45 mL d'aigua i remoure bé. La pols no es dissol. S'ha de beure mentre estigui tèrbol. Es pot administrar amb aliments o sense.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials<sup>[11,12]</sup>

	Patiròmer	Ciclosilicat de sodi i zirconi
<b>Pacients d'edat avançada</b>	No es recomanen pautes especials d'administració i dosificació per a aquesta població.	
<b>Pediatría</b>	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en menors de 18 anys.	
<b>Insuficiència renal (IR)/Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No hi ha recomanacions quant als pacients amb IR o IH. Hi ha dades limitades de pacients amb TFG <sub>e</sub> < 15 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> i en pacients dialitzats.	No és necessari modificar la dosi normal en els pacients amb IR o IH. En els pacients en diàlisi, només s'ha d'administrar els dies sense diàlisi. La dosi inicial recomanada és de 5 g un cop al dia. Per establir la normopotassèmia (4,0-5,0 mmol/L), la dosi es pot ajustar setmanalment tenint en compte el valor de K-S pre-diàlisi després de l'interval llarg interdiàlisi. La dosi es pot ajustar en intervals d'una setmana amb increments de 5 g fins a 15 g un cop al dia els dies sense diàlisi. Es recomana vigilar el K-S setmanalment mentre s'ajusta la dosi; un cop establerta la normopotassèmia, el K s'ha de vigilar amb regularitat.
<b>Embaràs i lactància</b>	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals no indiquen efectes nocius. Com a precaució, s'ha d'evitar la seva administració durant l'embaràs. L'exposició sistèmica de la dona en període de lactància és insignificant. S'ha de valorar el benefici de la lactància i els avantatges del tractament per prendre una decisió.	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals no indiquen efectes nocius. Com a precaució, s'ha d'evitar la seva administració durant l'embaràs. No s'absorbeix sistèmicament i no s'espera que s'excreti en llet materna. Es pot utilitzar durant la lactància.

TFG<sub>e</sub>: taxa de filtració glomerular estimada.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

#### Patiròmer

És un compost insoluble i no absorbible el qual actua a nivell del tracte gastrointestinal (principalment al còlon distal on la concentració de k<sup>+</sup> és màxima) i, per tant, la concentració sèrica no és rellevant per a la seva eficàcia. S'excreta aproximadament entre 24 i 48 hores després de la ingesta, depenent del temps mitjà de trànsit intestinal.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

És un compost insoluble i inorgànic que actua al llarg de tot el tracte gastrointestinal, que no experimenta metabolisme enzimàtic ni absorció sistèmica i s'elimina per femtes.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a desembre de 2019. L'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat de P i de CSZ per al tractament de la hiperK prové de tres estudis pivot i quatre estudis de suport o extensió. No es disposa de comparacions amb altres fàrmacs utilitzats en el tractament de la hiperK o entre els fàrmacs avaluats.

### Patiròmer

#### Estudi pivot

**OPAL-HK/RLY5016-301** (EudraCT:2012-001956-20/NCT01810939): estudi fase 3 de dos períodes (4 i 8 setmanes), amb cegament simple, de retirada aleatoritzada per avaluar l'eficàcia i la seguretat de P en pacients amb hiperK i malaltia renal crònica (MRC).

#### Estudis de suport

**AMETHYST-DN/RLY5016-205** (EudraCT:2011-000165-12/NCT01371747): estudi aleatoritzat, obert i de cerca de dosis per avaluar l'eficàcia i la seguretat de P en el tractament de la hiperK en pacients amb hipertensió arterial i nefropatia diabètica en tractament amb IECA o ARaII, amb espironolactona o sense, de 52 setmanes de durada.

Adicionalment, s'han identificat dos estudis que no es tenen en compte en aquest informe d'avaluació atès que avaluen l'eficàcia i seguretat del P en un escenari no autoritzat (prevenció de la hiperK).<sup>[17,18]</sup>

### Ciclosilicat de sodi i zirconi

#### Estudis pivot:

**ZS-003** (NCT01737697): estudi fase 3 de dos períodes (48 h i 12 dies), amb cegament doble, de retirada aleatoritzada per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CSZ en pacients adults amb hiperK.

**HARMONIZE/ZS-004** (NCT02088073): estudi fase 3 de dos períodes (48 h i 28 dies), amb cegament doble, de retirada aleatoritzada per avaluar l'eficàcia i la seguretat de CSZ en pacients adults amb hiperK.

#### Estudis de suport

**ZS-002** (NCT01493024): assaig clínic aleatoritzat (ACA) fase 2, multicèntric, amb cegament doble, controlat amb placebo, de 48-92 hores de durada en pacients amb MRC i hiperK.

**ZS-004E** (NCT02107092): estudi d'extensió de 12 mesos i obert de l'estudi HARMONIZE/ZS-004.

**ZS-005** (EudraCT: 2014-004555-31/NCT02163499): estudi fase 3, multicèntric, obert, d'un sol braç de tractament i 12 mesos de durada en pacients amb hiperK.<sup>[19]</sup>

**DIALIZE** (EudraCT: 2017-003029-14/NCT03303521): assaig clínic fase 3b, amb cegament doble, controlat amb placebo de 8 setmanes de durada en pacients dialitzats amb hiperK.<sup>[20]</sup>

### Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Per a P es disposa d'una anàlisi agregada de les dades de seguretat dels estudis OPAL i AMETHYST disponibles també a l'EPAR i d'una anàlisi de subgrups preespecificada en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva (ICC).<sup>[21,22]</sup>

Pel que fa al CSZ s'inclou a l'avaluació una anàlisi de subgrups de l'estudi HARMONIZE, en pacients amb ICC.<sup>[23]</sup> Es disposa també de les dades de seguretat agregades dels 4 estudis fase 2/3 finalitzats en el moment de la comercialització (ZS-002, ZS-003, HARMONIZE i ZS-004E), incloses a l'EPAR.

Tot i que es disposa d'una metanàlisi per P i per CSZ, no s'ha tingut en compte en l'avaluació per incloure estudis en indicacions no autoritzades (especialment per a P) i perquè les anàlisis mostraven una heterogeneïtat elevada.<sup>[24]</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepància amb les publicacions dels estudis.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs

Les característiques dels assaigs pivots es mostren a la taula 4 i 5.

**Taula 4. Característiques dels assaigs clínics de patiròmer inclosos**

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament	Variable principal
OPAL [23]	AC de retirada aleatoritzada, fase III, MC, CS, grups paral·lels (1:1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18-80 anys</li> <li>• MRC estadi 3-4 (TFGe 15 a &lt; 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• K-S ≥ 5,1 a &lt; 6,5 mmol/L</li> <li>• Dosis estables ≥ 28 dies ISRAA</li> </ul>	Període I: tractament inicial: 4 setmanes  Període II: retirada aleatoritzada: 8 setmanes	Període I: <ul style="list-style-type: none"> <li>• K-S &gt; 5 - &lt; 5,5 mmol/L: P 4,2 g/12 h (92)</li> <li>• K-S ≥ 5,5 - &lt; 6,5 mmol/L: P 8,4 g/12 h (151)</li> </ul> Període II: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Segueixen tractament amb P (52)</li> <li>• PBO (55)</li> </ul>	Mitjana de canvi en K-S des d'inici període II a 4 setmanes

**AC:** assaig clínic; **CS:** cegament simple; **K-S:** potassi sèric; **MRC:** malaltia renal crònica; **MC:** multicèntric; **P:** patiròmer; **PBO:** placebo; **ISRAA:** inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **TFGe:** taxa de filtració glomerular estimada.

**Taula 5. Característiques dels assaigs clínics de ciclosilicat de sodi i zirconi inclosos**

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament	Variable principal
ZS-003 [24]	AC de retirada aleatoritzada, fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1:1:1:1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 18 anys</li> <li>• K-S ≥ 5,1 – ≤ 6,5 mmol/L, el dia abans d'iniciar tractament de l'estudi</li> <li>• Per manteniment: normoK assolida durant la fase inicial</li> </ul>	Fase inicial aleatoritzada: 48 h  Fase de manteniment, retirada aleatoritzada: dia 3 a dia 14	<u>Fase inicial (48 h):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSZ 1,25 g TID (154)</li> <li>• CSZ 2,5 g TID (141)</li> <li>• CSZ 5 g TID (157)</li> <li>• CSZ 10 g TID (143)</li> <li>• PBO (158)</li> </ul> <u>Fase de manteniment:</u> Placebo a la fase inicial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSZ 1,25 g/dia (46)</li> <li>• CSZ 2,5 g/dia (50)</li> </ul> Actiu a la fase inicial: seguir mateixa dosi un cop al dia (231) PBO (216)	<u>Fase inicial:</u> % de pacients que assolixen normoK a les 48 h  <u>Fase de manteniment:</u> nombre de dies en normoK en l'interval de 12 dies
HARMONIZE/ ZS-004 [25]	AC de retirada aleatoritzada, fase III, MC, CD, grups paral·lels (4:4:4:7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 18 anys</li> <li>• K-S ≥ 5 mmol/L en dues mesures consecutives, el dia abans d'iniciar tractament de l'estudi</li> <li>• Per fase CD: normoK assolida durant la fase oberta</li> </ul>	Fase oberta: 48 h  Període II: fase CD, retirada aleatoritzada: 28 dies	<u>Fase oberta:</u> CSZ 10 g TID, 48 hores (258)  <u>Fase CD:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSZ 5 g/dia (45)</li> <li>• CSZ 10 g/dia (51)</li> <li>• CSZ 15 g/dia (56)</li> <li>• PBO (85)</li> </ul>	Mitjana K-S pels dies 8 a 28 de la fase CD, retirada aleatoritzada

**AC:** assaig clínic; **CD:** cegament doble; **CSZ:** ciclosilicat de sodi i zirconi; **h:** hores; **K-S:** potassi sèric; **MC:** multicèntric; **normoK:** normopotassèmia; **PBO:** placebo; **K-S:** potassi sèric; **TID:** tres cops al dia.

## Variabls utilitzades als assaigs

Les variables utilitzades als diferents estudis inclouen:

- Canvi en els nivells de K-S en els diferents períodes de l'estudi, com a canvi absolut, canvi relatiu o taxa de canvi exponencial.
- Percentatge de pacients que normalitzen els nivells de K.
- Percentatge de recurrència (K-S  $\geq$  5,1 mmol/L o K-S  $\geq$  5,5 mmol/L) durant el període de retirada aleatoritzada.
- Nivells de K-S mitjans durant el període de l'estudi.
- Nombre de dies amb normopotassèmia (normoK).

## Característiques dels pacients inclosos

Els estudis de P han inclòs pacients adults amb hiperK, MRC i tractament amb ISRAA, en canvi, als estudis de CSZ, l'únic criteri d'inclusió era pacients adults amb hiperK. La taula següent mostra les principals característiques dels pacients dels estudis pivots:

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics

		P		CSZ	
		OPAL N = 243	ZS-003 10 g N = 143	HARMONIZE 10 g N = 258	
<b>Dones</b>	n (%)	103 (42,4%)	63 (44,1%)	109 (42,2%)	
<b>Edat (anys)</b>	mitjana (DE)	64,2 (10,5)	66,2 (12,2)	64,0 (12,7)	
<b>K-S (mmol/L)</b>	mitjana (DE)	5,6 (0,5)		5,6 (0,4)	
5,0 – 5,3 mmol/L	n (%)		94 (65,7%)		
5,4 – 5,5 mmol/L	n (%)		27 (18,9%)		
< 5,5 mmol/L	n (%)			119 (46,1%)	
5,5 - < 6,0 mmol/L	n (%)			100 (38,8%)	
$\geq$ 6,0 mmol/L	n (%)			39 (15,1%)	
5,6 – 6,5 mmol/L	n (%)		22 (15,4%)		
<b>TFGe (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	mitjana (DE)	35,4 (16,2)		46,3 (30,5)	
$\leq$ 15 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	n (%)		10 (7,0%)		
15-29 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	n (%)		42 (29,4%)		
30-59 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	n (%)		50 (35,0%)		
$\geq$ 60 mL/min/1,73m <sup>2</sup>	n (%)		41 (28,7%)	72 (27,9%)	
<b>Malalties concomitants</b>					
MRC	n (%)	243 (100%)	83 (58,0%)	169 (65,5%)	
ICC	n (%)	102 (42,0%)	59 (41,3%)	94 (36,4%)	
DM2	n (%)	139 (57,2%)	81 (56,6%)	170 (65,9%)	
IAM	n (%)	60 (24,7%)			
HTA	n (%)	236 (97,1%)			
<b>Tractament amb ISRAA</b>		243 (100%)	96 (67,1%)	180 (69,8%)	
IECA	n (%)	170 (70,0%)			
ARAI	n (%)	92 (37,9%)			
Antagonista aldosterona	n (%)	22 (9,1%)			
Inhibidor renina	n (%)	2 (0,8%)			
Bloqueig SRAA dual	n (%)	41 (16,9%)			
Tractats a dosis màximes	n (%)	106 (43,6%)			

**ARAI**: antagonista del receptor de l'angiotensina II; **DE**: desviació estàndard; **DM2**: diabetis *mellitus* tipus 2; **HTA**: hipertensió arterial; **IAM**: infart agut de miocardi; **ICC**: insuficiència cardíaca congestiva; **IECA**: inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina; **ISRAA**: inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona; **K-S**: potassi sèric; **MRC**: malaltia renal crònica; **SRAA**: sistema renina-angiotensina-aldosterona; **TFGe**: taxa de filtració glomerular estimada.

## Resultats

### Patiròmer

La taula següent mostra els resultats de la variable principal de l'estudi OPAL per als dos períodes, juntament amb els resultats de la subanàlisi per a aquells pacients que presentaven ICC (102 del total de 243 pacients inclosos).

Taula 7. Resultats principals de l'estudi pivot de patiròmer

Estudi	Període	Variable	Tractament	Mitjana (IC 95%)	Diferència placebo (IC 95%)	
OPAL	1 (4 setm)	Canvi respecte a basal mmol/L	Grup 1 (K-S 5,1 - < 5,5) P 8,4 g/dia (92)	<b>-0,65</b> (-0,74; -0,55)		
			Grup 2 (K-S 5,5 - < 6,5) P 16,8 g/dia (151)	<b>-1,23</b> (-1,31; -1,16)		
	2 (8 setm)	Canvi a les 4 setm respecte a basal (període 2) mmol/L	P (52)	<b>0,00</b>		<b>0,72</b> (0,46; 0,99)*
			PBO (55)	<b>0,72</b>		
OPAL ICC	1 (4 setm)	Canvi respecte a basal mmol/L	Grup 1 (K-S 5,1 - < 5,5) P 8,4 g/dia (39)	<b>-0,74</b> (-0,91; -0,57)		
			Grup 2 (K-S 5,5 - < 6,5) P 16,8 g/dia (63)	<b>-1,26</b> (-1,40; -1,12)		
	2 (8 setm)	Canvi a les 4 setm respecte a basal (període 2) mmol/L	P (27)	<b>0,10</b>		<b>0,64</b> (0,29; 0,99)*
			PBO (22)	<b>0,74</b>		

\* p < 0,001

IC: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congestiva; K-S: potassi sèric; P: patiròmer; PBO: placebo; setm: setmana.

La variable secundària per al període de tractament inicial va ser el percentatge de pacients amb normoK (K-S 3,8 a < 5,1) al final del període. Per al grup de pacients amb hiperK lleu, aquest percentatge va ser del 74% (IC 95%: 65%; 82%) i per als pacients amb hiperK moderada-greu va ser del 77% (IC 95%: 70%; 83%). Per als pacients amb ICC, els resultats van ser molt similars.

La variable secundària per al període de retirada aleatoritzada va ser el percentatge de pacients amb recurrència de la hiperK (definida en dos nivells, K-S  $\geq$  5,1 mmol/L i K-S  $\geq$  5,5 mmol/L).

Un 91% (IC 95%: 83%; 99%) dels pacients tractats amb placebo van presentar recurrència (K-S  $\geq$  5,1 mmol/L) mentre que aquest percentatge en els pacients tractats amb P va ser del 43% (IC 95%: 30%; 56%). Quant a la recurrència considerada com a valors de K-S  $\geq$  5,5 mmol/L, la presentaven un 60% (IC 95%: 47%; 74%) dels pacients tractats amb placebo i un 15% (IC 95%: 6%; 24%) dels tractats amb P. En el subgrup de pacients amb ICC, aquests percentatges de recurrències van ser similars als de la població general de l'estudi.

L'estudi de suport AMETHYST, en el qual es van provar diferents dosis d'inici de P, tot i no tenir un grup control, va mostrar resultats consistents quant a la normalització inicial del K-S i va mostrar també com els valors mitjans de K-S es mantien durant 52 setmanes amb l'administració continuada de P.

## Ciclosilicat de sodi i zirconi

La taula següent mostra els resultats de la variable principal pels estudis ZS-003 i HARMONIZE per als dos períodes, juntament amb els resultats de la subanàlisi per a aquells pacients que presentaven ICC.

**Taula 8. Resultats principals dels estudis pivots de ciclosilicat de sodi i zirconi**

Estudi	Període	Variable	Tractament	p respecte a PBO		
ZS-003	1 (48h)	% de pacients que assoleixen normoK	CSZ 1,25 g TID (154)	51,3%	NS	
			CSZ 2,5 g TID (141)	67,9%	p = 0,001	
			CSZ 5 g TID (158)	77,6%	p < 0,001	
			CSZ 10 g TID (143)	86,4%	p < 0,001	
			PBO (158)	47,8%	--	
	2 (12 dies)	Nombre de dies en normoK Mitjana (DE)	CSZ 1,25 g QD	PBO (41)	7,6 (4,71)	p = 0,08772*
				CSZ (49)	7,2 (5,08)	
			CSZ 2,5 g QD	PBO (46)	6,2 (4,78)	p = 0,0075*
				CSZ (54)	8,6 (4,55)	
			CSZ 5 g QD	PBO (68)	6,0 (4,33)	p = 0,0010*
CSZ (64)	9,0 (4,22)					
CSZ 10 g QD	PBO (61)	8,2 (4,64)	p = 0,0050*			
	CSZ (63)	10,2 (3,96)				
ZS-004 HARMONIZE	1 (48 h)	% de pacients que assoleixen normoK	CSZ 10 g TID (258)	<b>98%</b>		
	2 (28 dies)	Mitjana (IC 95%) K-S dia 8 a dia 29 (mmol/L)	CSZ 5 g QD (45)	4,8 (4,6; 4,9)	p = 0,001	
			CSZ 10 g QD (50)	4,5 (4,4; 4,6)	p < 0,001	
			CSZ 15 g QD (54)	4,4 (4,3; 4,5)	p < 0,001	
		PBO (82)	5,1 (5,0; 5,2)	--		
ZS-004 HARMONIZE ICC	1 (48 h)	% de pacients que assoleixen normoK	CSZ 10 g TID (94)	<b>93%</b>		
	2 (28 dies)	Mitjana (IC 95%) K-S dia 8 a dia 29	CSZ 5 g QD (18)	4,7 (4,5; 4,9)	p < 0,001	
			CSZ 10 g QD (18)	4,5 (4,3; 4,6)	p < 0,001	
			CSZ 15 g QD (25)	4,4 (4,2; 4,5)	p < 0,001	
		PBO (26)	5,2 (5,0; 5,4)	--		

\* Model de regressió lineal amb factors: K-S al basal del període 1, TFGe basal període 1 i 2, etiologia i edat.

**CSZ:** ciclosilicat de sodi i zirconi; **DE:** desviació estàndard; **h:** hores; **IC:** interval de confiança; **ICC:** insuficiència cardíaca congestiva; **K-S:** potassi sèric; **normoK:** normopotassèmia; **NS:** no significatiu; **PBO:** placebo; **QD:** un cop al dia; **TID:** tres cops al dia.



En l'estudi ZS-003, durant la fase inicial de tractament de 48 hores, la reducció absoluta del K-S va ser de -0,46 mmol/L (IC 95%: -5,3; -0,39) per a la dosi de 2,5 g, de -0,54 mmol/L (IC 95%: -0,62; -0,47) per a la dosi de 5 g i de -0,73 mmol/L (IC 95%: -0,82; -0,65) per a la dosi de 10 g; mentre que per al grup placebo va ser de -0,25 mmol/L (IC 95%: -0,32; -0,19). Val a dir que la reducció va ser més gran en els pacients amb nivells basals > 5,5 mmol/L (-1,1 mmol/L) i, en canvi, en els pacients amb valors basals més baixos aquesta reducció absoluta va ser menor.

Pel que fa a l'estudi HARMONIZE, a les 48 hores, la mitjana de canvi dels K-S respecte al valor basal va ser de -1,1 mmol/L (IC 95%: -1,1 a -1,0). Els pacients amb valors basals de K-S més alts van tenir una reducció més gran. El 84% dels pacients van assolir la normalització dels nivells de K-S a les 24 hores i un 98% a les 48 hores. Al final de l'estudi (dia 28), un 71% dels pacients per a la dosi de 5 g QD presentaven normoK, un 76% per a la dosi de 10 g QD, un 85% per a la dosi de 15 g QD i un 48% per a placebo. L'anàlisi del subgrup de pacients amb ICC mostra que els resultats són similars als de la població sense ICC.

D'altra banda, en l'estudi DIALIZE en pacients amb malaltia renal terminal, va haver-hi un percentatge major de responsius (pacients que durant el període d'estudi van mantenir nivells de K-S entre 4 i 5 mmol/L durant tres o més dels 4 tractaments d'hemodiàlisi després del període interdialític llarg sense tractament de rescat), amb un 41,2% de responsius al grup de CSZ i un 1% al grup placebo (OR: 68,8%, IC 95% 10,9 a 2.810,9).

#### Resultats a llarg termini

Les dades de l'estudi d'extensió ZS-004E (120 pacients) mostren que el 88,3% (IC 95%: 81,2%, 93,5%) dels pacients presentaven valors mitjans de K-S  $\leq$  5,1 mmol/L durant els 11 mesos del període d'extensió. Les taxes de discontinuació en aquest estudi van ser de 25% i del 42% a les 12 i 24 setmanes d'iniciar la fase d'extensió.

Els resultats de l'estudi ZS-005 (n = 751) van ser consistents amb els anteriors estudis quant a la magnitud de la reducció del K-S durant les primeres 48-72 hores. Pel que fa al manteniment a llarg termini (12 mesos), aquest estudi va mostrar que amb la dosi inicial de manteniment (després d'assolir normoK) de 5 g/dia seguida de la titulació segons els nivells de K-S, es manté la normoK en la majoria de pacients (87% K-S  $\leq$  5,1 mmol/L i 96% K-S  $\leq$  5,5 mmol/L). La dosi diària mitjana de CSZ que van rebre els pacients durant el període de manteniment va ser de 7,2 g (DE = 2,6).

## 6. Avaluació de la seguretat

### Exposició al fàrmac

#### Patiròmer

En el moment de l'autorització de comercialització de P, es van aportar dades de seguretat provinents de tres estudis fase I, 4 estudis fase II i un estudi fase III, amb un total de 734 subjectes exposats almenys a una dosi de P. En els estudis en pacients amb MRC, insuficiència cardíaca o en hemodiàlisi, la durada de l'administració de P va ser de 48 hores a 52 setmanes, i les dosis utilitzades des de 8,4 fins a 50,4 g/dia de P.

En total, la població per avaluar la seguretat de forma agregada va ser de 666 pacients, que van rebre almenys una dosi de P (estudis 202, 204, AMETHYST i OPAL). D'aquests, 584 van estar exposats més de 4 setmanes, 361 més de 8 setmanes, 219 més de 6 mesos i 149 més d'un any.

També es disposa de dades postcomercialització als EUA des de 2015.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

L'avaluació de la seguretat es basa en les dades agregades dels 4 estudis fase 2/3 finalitzats en el moment de la comercialització (ZS-002, EUZS-003 i HARMONIZE), en total 1.980 subjectes (1.760 pacients i 220 voluntaris sans) que havien rebut almenys una dosi de CSZ. Les dades es presenten per separat per les fases agudes (dades comparatives amb placebo provinents de 2 estudis i dades no comparatives en 2 estudis) i de manteniment. En la fase aguda, 425 subjectes van rebre com a mínim una dosi de 10 g TID.

En relació amb els tractaments de manteniment, es van administrar dosis diàries en diferents esquemes de dosis fixes o flexibles, i diferents períodes de temps. Així, 765 pacients van rebre dosis de 5 o 10 g al dia amb una durada entre un i 12 mesos, 432 pacients durant més de 180 dies i 145 durant més de 360 dies.

### Esdeveniments adversos freqüents

#### Patiròmer

A la taula 9 es presenten les dades de seguretat d'una anàlisi agregada dels esdeveniments adversos (EA) dels estudis OPAL i AMETHYST.<sup>[19]</sup>

**Taula 9. EA dels estudis OPAL i AMETHYST de patiròmer**

	N	%
Almenys un EA relacionat amb P	116	21,2%
EA relacionats > 2% dels pacients		
Restrenyiment	38	6,9%
Hipomagnesèmia	30	5,5%
Diarrea	15	2,7%
Valors de laboratori d'interès		
Potassi sèric < 3,5 mmol/L	26	4,8%
Magnesi sèric < 1,4 mg/dL	57	10,6%
Magnesi sèric < 1,2 mg/dL	13	2,4%

**EA:** esdeveniment advers; **P:** patiròmer.

Un 1,6% dels pacients van presentar edema perifèric i un 5,1% empitjorament de la hipertensió arterial (HTA), tot i que no es van relacionar amb el tractament amb P (excepte 1 cas d'empitjorament de la HTA). Tot i no haver-se assignat causalitat, el fet que no hi hagi dades controlades amb placebo (només procedents de la retirada aleatoritzada) i la possible relació d'aquests episodis amb la patologia subjacent del malalt fan difícil la interpretació d'aquestes dades.

P utilitza el calci com a ió d'intercanvi i, per tant, tot i que no s'ha descrit en els assaigs clínics, l'aparició d'hipercalcèmia en pacients amb comorbiditats s'ha considerat com a risc potencial important en el Pla de gestió de riscos.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

Les següents taules mostren les dades de seguretat de l'anàlisi agregada dels estudis ZS-002, EUZS-003 i HARMONIZE/ZS-004 disponibles a l'EPAR.<sup>[15]</sup>

**Taula 10. EA durant la fase de tractament aguda dels estudis de ciclosilicat de sodi i zirconi**

	Placebo	≤ 3 g TID	5 g TID	10 g TID
Qualsevol EA	10,6%	12,4%	14%	10,4%
EA incidència > 2%				
Gastrointestinals	5,3%	3,6%	3,8%	4,5%
Diarrea	2,1%	2,4%	1,9%	1,2%
HipoK lleu	0	0	0	0,7%
EA relacionats > 1%				
Gastrointestinals	3,2%	1,8%	3,2%	2,1%

**EA:** esdeveniment advers; **HipoK:** hipopotassèmia; **TID:** tres cops al dia.

**Taula 11. EA relacionats amb incidència > 1% durant la fase de manteniment dels estudis de ciclosilicat de sodi i zirconi**

	Placebo	≤ 2,5 g QD	5 g QD	10 g QD	15 g QD
Qualsevol EA	5,3%	2,5%	7,3%	6,1%	10,7%
Anèmia	0	0	0	0	3,6%
Gastrointestinals	2,3%	1,5%	4,5%	2,6%	3,6%
Restrenyiment	1,3%	0,5%	0	1,8%	1,8%
Diarrea	0,7%	1%	0,9%	0	0
Dispèpsia	0	0	2,7%	0	0
Nàusea	0	0	0	0,9%	1,8%
Vòmits	0	0,5%	2,7%	0	0
HipoK*	0	0	0	0	1,8%

**EA:** esdeveniment advers; **HipoK:** hipopotassèmia; **QD:** un cop al dia.

\*reportada com a EA

En l'estudi 003, de 2 setmanes de durada, només es van reportar dos casos de nivells de K-S < 3,5. En canvi, durant la fase de manteniment de l'estudi 004, un 9,8% dels pacients tractats amb la dosi de 10 mg i un 10,7% dels tractats amb la dosi de 15 mg van presentar nivells de K-S < 3,5, mentre que entre els pacients tractats amb la dosi de 2,5 i amb placebo no es va observar cap cas. Durant l'estudi a llarg termini (005), un 5,7% dels pacients van presentar nivells de K-S < 3,5 mmol/L.

Degut al mecanisme d'acció, es podria produir un augment de l'absorció de sodi que podria portar a una sobrecàrrega de fluids en pacients predisposats amb ICC o MRC. Tot i que no s'ha observat cap augment de sodi a l'orina, s'han reportat alguns esdeveniments adversos relacionats amb edema.

En l'anàlisi agregada dels períodes de manteniment dels estudis 003 i 004, s'observen incidències d'esdeveniments relacionats amb edema de l'1,7% per al grup placebo, de l'1,8% per a la dosi de 5 g, del 5,3% per a la dosi de 10 g i del 14,3% per a la dosi de 15 g. Les dades de l'estudi 005 mostren una incidència d'edema perifèric d'un 10%, tot i que aquestes dades no són controlades.

Per un altre costat, en l'estudi DIALIZE, la incidència d'EA va ser similar per als pacients tractats amb CSZ i amb placebo i consistent amb el perfil de seguretat descrit en la població no dialitzada. El guany de pes interdiàlisi va ser comparable entre ambdós grups de tractament.

### **Esdeveniments adversos greus**

#### Patiròmer

En els estudis OPAL i AMETHYST es va comunicar almenys un EA greu en un 8,6% dels pacients, però cap d'ells es va considerar relacionat amb el tractament.

Una de les morts comunicades durant l'estudi va ser deguda a una necrosi del budell prim causada per una trombosi de l'artèria biliar, tot i que no es va considerar relacionada amb el tractament de l'estudi, el risc de perforació intestinal ha estat inclòs al Pla de gestió de riscos com a risc potencial important.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

En les fases de tractament inicial dels estudis no es va reportar cap EA greu en pacients tractats amb CSZ.

Durant les fases de tractament de manteniment (estudi 003 i 004), 20 pacients (4,2%) van tenir un EA greu, comparat amb 5 pacients tractats amb placebo (1,7%).

En total, hi va haver 5 morts en pacients tractats amb CSZ (incloent-hi l'estudi 005) però cap d'elles es va associar al tractament.

### **Discontinuacions degudes a EA**

#### Patiròmer

En els estudis OPAL i AMETHYST, un 9,3% dels pacients van discontinuar per causa d'un EA.

#### Ciclosilicat de sodi i zirconi

Durant la fase aguda de tractament, un 0,7% de pacients van discontinuar per causa d'un EA i un 2,3% dels pacients ho van fer durant la fase de manteniment.

### **Contraindicacions, precaucions i interaccions**

Es recomana consultar les fitxes tècniques [11,12] per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.

**Taula 12. Contraindicacions, precaucions i interaccions de P i CSZ**

Patiròmer	Ciclosilicat de sodi i zirconi
<b>Contraindicacions</b>	
Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients	Hipersensibilitat al principi actiu
<b>Precaucions</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'han de controlar els nivells de K sèric quan estigui clínicament indicat</li> <li>• S'ha de controlar els nivells de magnesi sèric pel risc d'hipomagnesèmia</li> <li>• Pacients amb antecedents d'obstrucció gastrointestinal, cirurgia major gastrointestinal o altres trastorns gastrointestinals</li> <li>• Augments de k sèric després de la interrupció</li> <li>• Pacients amb intolerància a la fructosa</li> <li>• Pacients amb risc d'hipercalcèmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• S'han de controlar els nivells sèrics de K per risc d'hipopotassèmia</li> <li>• Prolongació de l'interval QT per la disminució del potassi sèric</li> <li>• Exploracions radiològiques: ciclosilicat de sodi i zirconi és opac als raigs X</li> <li>• Risc de perforació intestinal desconegut</li> </ul>
<b>Interaccions</b>	
Patiròmer pot unir-se a alguns medicaments administrats concomitantment per via oral i disminuir-ne l'absorció gastrointestinal (ciprofloxacina, levotiroxina, metformina). En aquests casos l'administració s'ha d'espaiar 3 hores.	Augment del pH gàstric que pot interferir amb la solubilitat i l'absorció d'altres fàrmacs (ketoconazole, itraconazole, posaconazole, atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir, rilpivirina, erlotinib, dasatinib i nilotinib). En aquests casos l'administració s'ha d'espaiar 2 hores.

## 6.1. Pla de gestió de riscos

**Taula 13. Pla de gestió de riscos de P i CSZ**

Patiròmer	Ciclosilicat de sodi i zirconi
<b>Risc important</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipomagnesèmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipopotassèmia</li> <li>• Sobrecàrrega de fluids</li> </ul>
<b>Risc potencial</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risc de perforació intestinal en pacients amb antecedents de trastorns GI greus</li> <li>• Risc en pacients amb hipercalcèmia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arrítmies</li> </ul>
<b>Manca d'informació</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ús en embaràs i lactància</li> <li>• Ús en pacients &lt; 18 anys</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tractament a llarg termini (més d'un any)</li> <li>• Ús en embaràs</li> <li>• Ús en pacients en diàlisi</li> <li>• Ús en pacients amb hiperpotassèmia greu</li> </ul>

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Quant al disseny dels estudis pivots, es consideren adequats per a totes dues molècules. Es basen en una fase inicial de tractament per tal de normalitzar la hiperK, seguida d'una fase de manteniment amb retirada aleatoritzada.

En el cas del P, no es disposa de comparació amb placebo en la fase aguda de tractament, mentre que per al CSZ sí que es disposa de dades comparatives amb placebo i amb cegament doble en la fase inicial de tractament.

La durada de les fases de tractament inicial són diferents per als dos fàrmacs. En l'estudi pivot de P, es dosifica inicialment amb dosis diferents segons els nivells basals de K-S, i es mantenen les dosis durant 3 dies a partir de les quals s'ajusten setmanalment depenent de l'evolució dels valors de K-S. En el cas del CSZ, la fase inicial dura 48 hores, amb una pauta d'administració tres cops al dia, fins a la normalització del K-S. A partir d'aquest moment, les dosis passen a administrar-se un cop al dia, amb ajust de dosi depenent dels nivells de K-S durant la fase de retirada aleatoritzada.

Pel que fa al tractament de manteniment, es disposa d'estudis de retirada aleatoritzada per a ambdós fàrmacs. En el cas de P, només es disposa d'un estudi pivot de retirada aleatoritzada de 8 setmanes de durada, comparat amb placebo, mentre que en el cas del CSZ es disposa de dos estudis pivot de retirada aleatoritzada amb placebo com a comparador, un de 2 setmanes de durada i un altre de fins a 28 dies. Cal destacar que l'estudi pivot de P s'ha fet amb cegament simple, mentre que els de CSZ s'han fet amb cegament doble.

La retirada aleatoritzada per als estudis de P es fa després d'un mes de tractament, en el qual s'ha pogut ajustar la dosi segons la resposta del pacient i només s'aleatoritzen a la retirada els pacients que inicialment presentaven hiperK lleu-moderada ( $K-S \geq 5,5$  mmol/L). En canvi, en l'estudi de CSZ, la retirada aleatoritzada es fa immediatament després de la primera resposta observada durant les primeres 48 hores. La fase de manteniment també és de més durada per al P (8 setmanes), tot i que l'avaluació de la variable principal es fa a les 4 setmanes.

A llarg termini, no es disposa de dades comparatives amb placebo. En el cas del P el manteniment a llarg termini s'ha avaluat en un estudi en el qual es comparaven diferents dosis de P. Per al CSZ, es disposa de dades d'un estudi d'extensió d'un dels estudis pivots a més d'un estudi a llarg termini no controlat fet amb població europea, ambdós amb seguiment fins a 12 mesos.

Aquestes durades es consideren suficients per demostrar l'eficàcia a curt, mitjà i llarg termini.

Les anàlisis estadístiques s'han fet en la població per intenció de tractar, assignant als pacients l'últim valor disponible. Val a dir que en la fase de retirada aleatoritzada de l'estudi pivot de P (de 8 setmanes de durada), hi va haver un alt nombre d'abandonaments, especialment en el grup placebo, degut a la recurrència de la hiperK. En el cas de CSZ, aquests abandonaments han estat menys, fet que podria ser atribuïble a la menor durada dels estudis. Els estudis a llarg termini presenten taxes d'abandonament més altes i s'han analitzat segons els pacients disponibles en cada moment.

Quant a les variables utilitzades en els diferents assaigs de totes dues molècules, cal assenyalar que varien en els diferents estudis, de manera que fan difícil la comparació. També difereixen entre les fases de tractament agut, subagut i crònic. A més, el moment temporal de la valoració d'aquestes variables també és diferent segons l'estudi. Tanmateix, totes les variables es basen en els nivells

de K-S, ja sigui la normalització o la magnitud del canvi. Tot i que no es disposa de variables de resultats clínics ni de qualitat de vida, es considera que les variables relacionades amb els nivells de K-S són bones subrogades de les conseqüències clíniques que patirien aquests pacients. A més, una de les variables exploratòries per a l'estudi pivot de P va ser el percentatge de pacients que van haver de discontinuar el tractament amb ISRAA, que va ser molt més alt per al grup placebo. Una de les accions davant d'hiperK en pacients amb MRC és la discontinuació o la reducció de dosis dels ISRAA. Entre aquests fàrmacs, els IECA, els ARA II i l'espironolactona han demostrat beneficis en morbimortalitat en pacients amb MRC i amb ICC i, per tant, la possibilitat de continuar-los o mantenir les dosis objectiu s'hauria de traduir en un benefici clínic per al pacient, tot i que de difícil quantificació, especialment en estudis de durada limitada.

L'únic comparador utilitzat en els estudis d'ambdues molècules ha estat placebo. No hi ha dades comparatives amb els tractaments disponibles actualment ni entre ambdós fàrmacs. Tot i que les resines d'intercanvi iònic no han demostrat la seva eficàcia en ACA amb un gran nombre de pacients, són el tractament estàndard actual per al tractament de la hiperK crònica i, per tant, seria desitjable poder establir una comparació amb el tractament estàndard actual.

Les poblacions estudiades difereixen per als estudis de P i de CSZ. Encara que tots són pacients amb hiperK, els pacients inclosos als estudis de P tenen MRC grau 3 o 4 i estan en tractament amb dosis estables d'ISRAA. A més, en un dels estudis, els pacients tenien diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2). En canvi, en els estudis de CSZ, la població era més àmplia, amb l'únic criteri d'inclusió d'hiperK, tot i que un percentatge molt alt dels pacients inclosos als estudis també presentaven MRC, DM2 i estaven en tractament amb ISRAA. Quant als criteris d'hiperK, difereixen entre els estudis: en l'estudi OPAL (P), s'inclouien pacients amb K-S  $\geq 5,1$  mmol/L i  $< 6,5$  mmol/L, mentre que a l'estudi AMETHYST (P) el límit superior era  $< 6$  mmol/L. En el cas de CSZ, a l'estudi ZS-003 es van incloure pacients amb nivells de K-S  $\geq 5,1$  i  $\leq 6,5$ , i a l'HARMONIZE es van incloure pacients amb K-S  $\geq 5$  mmol/L, sense límit superior.

En cap dels estudis pivots es restringia l'ús de diürètics i el percentatge de pacients que reben aquests tractaments no es descriu en les publicacions dels estudis, excepte per a l'estudi OPAL de P, en el qual un 54% dels pacients inclosos rebien tractament concomitant amb diürètics. Una subanàlisi *post hoc* d'aquesta població mostra resultats molt similars als de la resta de pacients. Quant a la restricció dietètica, una altra de les mesures per a la prevenció i el tractament de la hiperK, en cap dels estudis pivots es van requerir restriccions. Donat que aquestes són les estratègies que haurien d'acompanyar un tractament farmacològic específic de la hiperK, la manca de dades sobre l'ús d'ambdós fàrmacs en un pacient amb el tractament optimitzat fa difícil establir el seu paper en la practica clínica.

Les anàlisis en diferents subpoblacions, inclosa la de pacients amb ICC, van mostrar resultats consistents i, per tant, es pot considerar que els resultats tant d'eficàcia com de seguretat són extrapolables a la població susceptible de ser tractada en el nostre entorn. Encara que els estudis pivots de CSZ no van incloure població europea, l'estudi ZS-005 sí que va incloure centres europeus i, tot i ser un estudi no comparatiu, els seus resultats van ser consistents amb els estudis pivots.

CSZ disposa d'un estudi en població dialitzada amb hiperK. La presència d'hiperK en aquests pacients s'ha associat a complicacions com arrítmies cardíagues i mort. Els resultats van mostrar

un major percentatge de pacients que mantenen normopotassèmia prediàlisi respecte a placebo, tot i que no es disposa de resultats d'impacte clínic.

En general, s'observen resultats consistents i clínicament rellevants per a tots els estudis, i en aquells en els quals s'avaluen diferents dosis, s'observa dosi-resposta per a la majoria de variables. Per a tots dos fàrmacs, l'efecte va ser consistent independentment de la patologia subjacent i altres comorbiditats i només es van observar diferències en la magnitud de la reducció dels nivells de K-S depenent dels nivells basals, de forma que per als pacients amb nivells més alts es van observar reduccions absolutes majors. Ambdós fàrmacs aconsegueixen normalitzar els nivells de K-S en la majoria de pacients i mantenen l'efecte amb el tractament a llarg termini, mentre que quan s'interromp el tractament, molts pocs pacients mantenen la normoK.

Quant a la seguretat, en cap dels fàrmacs s'han observat problemes de seguretat importants. Tot i així, el nombre total de pacients tractats, i en particular els tractats a llarg termini, és força limitat. Els EA més comuns per ambdós fàrmacs han estat els gastrointestinals. Altres esdeveniments que poden aparèixer són els trastorns electrolítics, principalment la hipoK, la hipomagnesèmia, la hipercalcèmia o la hipernatrèmia. Els trastorns electrolítics han estat lleus i reversibles en la majoria de casos. S'han descrit casos d'hipoK i d'hipomagnesèmia per al P, mentre que la hipercalcèmia seria un efecte potencial d'aquest. Quant al CSZ, la hipoK s'ha descrit amb freqüència, mentre que la hipernatrèmia seria un efecte potencial per al mecanisme d'acció, que a més podria ser responsable dels casos descrits de sobrecàrrega de fluids. S'ha de tenir en compte la manca de dades concloents en aquest sentit, donada la importància que podrien tenir aquests tipus d'esdeveniments en la població a tractar.



## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost incremental

A la taula 14 es presenten els costos del tractament amb P i CSZ davant del cost dels seus comparadors.

Taula 14. Cost de P i CSZ i dels seus comparadors

	<b>P</b>	<b>CSZ</b>	<b>PSC</b>	<b>PSS</b>
<b>Presentació</b>	Veltassa® 8,4 i 16,8 g pols per a suspensió oral, 30 sobres	Lokelma® 5 i 10 g pols per a suspensió oral, 30 sobres	Resincalcio® pols per a solució oral 15 g, 26 sobres	Resinsodio® pols per a solució oral, flascó de 400 g
<b>Preu envàs †</b>	8,4 g: 228,87 € 16,8 g: 308,72 €	5 g: 216,17 € 10 g: 282,74 €	28,97 €	29,71 €
<b>Posologia</b>	8,4 – 25,2 g al dia	5 – 10 g al dia	15 g/8 hores	15 g/8 hores
<b>Cost dia</b>	7,63 € - 17,92 €	7,21 € - 9,42 €	3,34 €	3,34 €
<b>Cost tractament any</b>	2.784,6 € - 6.540,7 €	2.631,7 € - 3.438,3 €	1.219 €	1.219 €
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡</b>	REF	REF	<b>vs. P: +1.565,6 € a +5.321,7 €</b> (+128,4% a +436,6%) <b>vs. CSZ: +1.412,7 € a +2.219,3 €</b> (+115,9% a +182,1%)	<b>vs. P: +1.565,6 € a +5.321,7 €</b> (+128,4% a +436,6%) <b>vs. CSZ: +1.412,7 € a +2.219,3 €</b> (+115,9% a +182,1%)

CSZ: ciclosilicat de sodi i zirconi; P: patiròmer; PSC: poliestirè sulfonat càlcic; PSS: poliestirè sulfonat sòdic

† PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig de 2021.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

### 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

#### Estimació del nombre de pacients candidats i impacte pressupostari

##### Patiròmer

Segons les dades aportades pel laboratori comercialitzador de P (juny de 2019), la població tributària a rebre tractament (MRC 3-4, ICC grau III-IV, hiperK  $\geq$  5,5 mmol/L, en tractament amb ISRAA, ineficàcia o intolerància a les resines) serà de 749 pacients el primer any, 756 el segon any i 763 el tercer any. D'aquests pacients, estimen que el percentatge que rebrà tractament de forma crònica amb patiròmer serà d'un 14,46% (108 pacients) el primer any, d'un 33,51% el segon any i d'un 53,65% el tercer any. Donat que són pacients que han exhaurit les alternatives terapèutiques i que si no es tracten amb patiròmer no es poden tractar amb cap altre fàrmac, no es calcula el cost incremental respecte als altres tractaments disponibles actualment (PSS i PSC).

**Taula 15. Estimació de l'impacte pressupostari de patiròmer**

Any	Nombre de pacients candidats a P	Despesa anual estimada del nou tractament*	Impacte pressupostari teòric
1r any (2019-2020)	108	255.658 € - 600.445 €	255.658 € - 600.445 €
2n any (2020-2021)	253	598.904 € - 1.406.299 €	598.904 € - 1.406.299 €
3r any (2021-2022)	409	968.188 € - 2.273.909 €	968.188 € - 2.273.909 €

P: patiròmer

\*El càlcul s'ha dut a terme considerant que en un any d'inici del tractament hi ha un 30% de discontinuacions que es produeixen principalment durant els primers 6 mesos (basat en els estudis de llarga durada).

El marge inferior s'ha calculat considerant la dosi de 8,4 g i el superior la dosi de 25,2 g al dia. Segons les dades de dispensació fins a l'octubre del 2020, un 94% dels envasos dispensats van ser de la presentació de 8,4 g

### Ciclosilicat de sodi i zirconi

L'impacte pressupostari de CSZ s'ha calculat a partir de l'estimació del nombre de pacients candidats a rebre tractament amb fàrmacs per a la hiperK segons el visat actual de P i CSZ, de les dades de consum de P en el primer any de comercialització i de la quota de mercat que tindria CSZ respecte a P segons el laboratori comercialitzador de CSZ (abril de 2021).

S'estima que el nombre de pacients candidats a tractament per a la hiperK serà de 400 el primer any de comercialització de CSZ, de 550 el segon any i de 750 el tercer any. El laboratori comercialitzador de CSZ estima una repartició del mercat amb P del 50%/50% el primer any, del 65%/35% el segon i del 75%/25% el tercer, la qual cosa correspon a 200 pacients el primer any, de 357 el segon any i de 562 el tercer any tractats amb CSZ.

Donat que són pacients que han exhaurit les alternatives terapèutiques i que si no es tracten amb CSZ no es poden tractar amb cap altre fàrmac, no es calcula el cost incremental respecte als altres tractaments disponibles actualment (PSS i PSC).

S'ha estimat l'impacte pressupostari considerant que P s'utilitza a la dosi de 8,4 g i els dos escenaris extrems per CSZ (que s'utilitzi amb la dosi de 5 g o amb la dosi de 10 g; la mitjana de dosi administrada als assaigs clínics durant el manteniment va ser de 7,2 g).

**Taula 16. Estimació de l'impacte pressupostari de CSZ**

	Escenari actual sense CSZ i P 8,4 g	Escenari alternatiu 1 amb CSZ 5 g i P 8,4 g	Escenari alternatiu 2 amb CSZ 10 g i P 8,4g	Impacte escenari alternatiu 1	Impacte escenari alternatiu 2
1r any (2021-2022)	946.883 €	920.823 €	1.057.953 €	-26.060 €	+111.070 €
2n any (2022-2023)	1.301.964 €	1.255.445 €	1.500.223 €	-46.519 €	+198.259 €
3r any (2023-2024)	1.775.406 €	1.702.174 €	2.087.511 €	-73.232 €	+312.105 €

CSZ: ciclosilicat de sodi i zirconi; P: patiròmer

\*El càlcul s'ha dut a terme considerant que en un any d'inici del tractament hi ha un 30% de discontinuacions que es produeixen principalment durant els primers 6 mesos (basat en els estudis de llarga durada).

## 9. Estudi descriptiu del tractament de la hiperpotassèmia en l'atenció primària

En paral·lel a l'elaboració de l'informe tècnic, s'ha dut a terme un estudi d'utilització de medicaments a partir de la base de dades del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària (SIDIAP). Els objectius de l'estudi van ser descriure les característiques dels pacients amb hiperK i els seus tractaments (estudi indicació-prescripció) i descriure la població tractada amb resines d'intercanvi iònic (estudi prescripció-indicació). Per al primer objectiu, es va definir la població de pacients amb hiperK com aquells pacients que durant el període comprès entre 2016 i 2018 van presentar com a mínim dues analítiques amb  $K^+ > 5,5$  mmol/L. Per al segon objectiu, la població d'estudi està composta per aquelles persones amb prescripció activa de resines d'intercanvi iònic durant el període 2016-2018.

### Pacients amb hiperK

Durant el període d'estudi, 14.497 pacients van presentar com a mínim 2 analítiques amb nivells de  $K^+ > 5,5$  mmol/L. La taula 17 mostra les característiques d'aquests pacients.

**Taula 17. Característiques dels pacients amb hiperK**

N (%)	$K^+ > 5,5$ mmol/L N = 14.497
<b>Sexe, home</b>	8.565 (59,1)
<b>Edat (anys) mitjana (DE)</b>	76,1 (12,6)
<b>TFGe, mitjana (DE), mL/min/1,73m<sup>2</sup> (dades no disponibles 1,1%)</b>	40,2 (24,0)
< 15	2.230 (15,4)
15-30	3.504 (24,2)
30-45	3.352 (23,1)
45-60	2.209 (15,2)
> 60	3.199 (22,1)
<b>Comorbiditats d'interès</b>	
Malaltia renal crònica	7.889 (54,4)
Diàlisi	576 (4,0)
Cardiopatia isquèmica	2.764 (19,1)
Diabetis	8.142 (56,2)
Insuficiència cardíaca	2.517 (17,4)
<b>Tractament amb resines</b>	2.797 (19,3)

TFGe: taxa de filtració glomerular estimada.

Quant al tractament concomitant, el 44,4% dels pacients rebien tractament farmacològic amb IECA sol o combinat amb altres fàrmacs, el 34,3% amb diürètics de nansa, el 15,3% amb ARA-II i el 6,1% amb ARM. La combinació de fàrmacs més freqüent va ser la de IECA i diürètics de nansa (10% dels pacients).

### Pacients tractats amb resines d'intercanvi iònic

Durant el període d'estudi, 9.738 pacients van tenir almenys una prescripció activa de resines. D'aquests, un 61,2% eren homes, amb una edat mitjana de 77,1 anys, un 68,3% havien tingut almenys dues determinacions de K<sup>+</sup> superiors a 5 mmol/L i un 42,6%, superiors a 5,5 mmol/L al voltant de la prescripció amb resines d'intercanvi iònic.

El tractament concomitant més freqüent en aquesta població van ser els diürètics de nansa (33,8%). A més un 41,1% van rebre IECA, ARA-II o ARM, sols o combinats.

Aproximadament un 80% dels pacients tenien un primer episodi de tractament amb resines d'una durada mitjana inferior a dos mesos. El 20% restant tenien tractaments discontinus (amb intervals de menys dos mesos entre facturacions) d'una durada mitjana aproximada d'un any.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### **Consenso sobre el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: recomendaciones de la SEC-SEMI (2021)**<sup>[25]</sup>

El document destaca la necessitat de maximitzar l'ús dels ISRAA per aconseguir el màxim benefici cardio-renal i aconsella iniciar els tractaments per a la hiperpotassèmia quan els nivells de K-S estiguin per sobre de 5 mmol/L.

#### **Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference (2019)**<sup>[26]</sup>

Es qüestiona que la reducció dels nivells de potassi amb P o CSZ en pacients amb malaltia cardiovascular i renal crònica pugui comportar un increment d'utilització d'ISRAA i millorar les condicions cardiovascular i renal dels pacients. Per això, s'exposa la necessitat d'obtenir dades a llarg termini procedents d'ACA per poder determinar el benefici real de la teràpia per reduir els nivells de potassi en el tractament de les malalties cardiovascular i renal.

#### **Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone System inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology (2018)**<sup>[27]</sup>

En pacients amb malaltia cardiovascular i hiperpotassèmia crònica o recurrent, es recomana la teràpia per reduir els nivells de potassi i, alhora, permetre continuar la teràpia amb ISRAA. En aquests casos, la recomanació és optimitzar la teràpia amb ISRAA i iniciar tractament amb P o CSZ:

- En pacients amb nivells de potassi entre 4,5 i 5 mEq/L i en tractament amb ISRAA per sota de la dosi màxima recomanada, es recomana iniciar o ajustar el tractament amb ISRAA i controlar els nivells de potassi. Si el nivell de potassi > 5 mEq/L, cal iniciar tractament.
- En pacients amb nivell de potassi > 5 mEq/L i en tractament amb ISRAA a la dosi màxima recomanada, cal iniciar tractament. S'ha de controlar el nivell de potassi i el tractament s'ha de mantenir, excepte si s'identifica una altra etiologia per a la hiperK.
- En pacients amb nivells de potassi > 5 mEq/L i en tractament amb ISRAA per sota de la dosi màxima recomanada, es recomana primer iniciar tractament per reduir < 5 mEq/L, i aleshores valorar ajustar el tractament amb ISRAA.

#### **Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (2019)**<sup>[28]</sup>

Es recomana l'ús del P o CSZ en pacients seleccionats amb malaltia cardiovascular i amb/sense malaltia renal crònica. En aquests pacients, aquestes teràpies permeten l'ús d'antagonistes del receptor de mineralocorticoides (MRA) i altres ISRAA, alhora que eviten la hiperK.

## Avaluacions d'altres organismes

Taula 18. Recomanacions d'altres organismes sobre P i CSZ

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b>	Anglaterra	<p>P i CSZ: recomanats com a una opció per al tractament de la hiperK en adults en les situacions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tractament d'urgència de la hiperK aguda amb risc vital juntament amb les altres mesures</li> <li>• HiperK persistent i MRC estadis 3b a 5 o IC si: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tenen nivells de K-S confirmats <math>\geq 6</math> mmol/L i</li> <li>○ No estan prenent les dosis plenes d'ISRAA degut a la hiperK i</li> <li>○ No estiguin en diàlisi</li> </ul> </li> </ul> <p>S'ha d'interrompre el tractament quan els ISRAA ja no estiguin indicats</p>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b>	Escòcia	<p>P: no es recomana el seu ús ja que l'anàlisi econòmica presentada no és prou robusta</p> <p>CSZ: s'accepta un ús restringit en pacients amb hiperK (K-S &gt; 6 mmol/L, amb MRC estadis 3b a 5 i/o IC, que necessitin reduir les dosis d'ISRAA per mantenir un nivell acceptable de K-S</p>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	<p>P: en procés d'avaluació</p> <p>CSZ: recomanen no finançar per manca d'evidència sobre el benefici</p>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	<p>P: opinió favorable per al reemborsament en farmàcies i hospitals (taxa de reemborsament del 65%). Classificat com a medicament amb benefici clínic alt sense valor afegit</p> <p>CSZ: no avaluat</p>
<b>Swedish Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)</b>	Suècia	<p>P: medicament inclòs, només per a pacients amb MRC estadi 3 a 5 en els quals el tractament amb resines és inapropiat</p> <p>CSZ: medicament inclòs, només per a pacients amb MRC estadi 3 a 5 amb o sense IC en els quals el tractament amb resines és inapropiat i per pacients amb IC sense MRC</p>

CSZ: ciclosilicat de sodi i zirconi; P: patiròmer.

## **Informe de posicionament terapèutic**

### **Informe de Posicionamiento Terapéutico de patiromer (Veltassa®) en el tratamiento de la hiperpotasemia**

Data de publicació: 15 de juliol de 2019:

“La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Veltassa® (patiromer) en pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/litro), en tratamiento con inhibidores del SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico. El tratamiento con patiromer debe ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna.”

### **Informe de Posicionamiento Terapéutico de ciclosilicato de sodio y zirconio (Lokelma®) en el tratamiento de la hiperpotasemia**

Data de publicació: 5 de maig de 2021:

“La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha financiado LOKELMA® (ciclosilicato de sodio y zirconio) para el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos, restringiendo su prescripción y dispensación, mediante visado para ser prescrito por especialistas en nefrología, cardiología y medicina interna, a pacientes con ERC avanzada e insuficiencia cardíaca grado III-IV y con hiperpotasemia leve a moderada (5,5-6,4 mmol/litro), en tratamiento con inhibidores del SRAA y en los que se considere imprescindible su continuación, y con fracaso o intolerancia a resinas de intercambio iónico.

La elección entre LOKELMA® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.”

## Bibliografia

1. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015;373:60-72.
2. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015;95:148-201.
3. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:1156-62.
4. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, Seckl JR. Hyperkalaemia. *BMJ* 2009;339:b4114-b4114.
5. David B Mount, MD. Causes and evaluation of hyperkalemia in adults. In:UpToDate, Rose BD, (Ed),UpToDate. Waltham, MA (US); 2019.
6. Fitxa tècnica de Resinsodio® polvo para suspensión oral (poliestiresulfonat de sodi). Laboratorios Rubió, S.A. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS); 2016 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FT\\_46916.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46916/FT_46916.html)
7. Fitxa tècnica de Resincalcio® polvo para suspensión oral (poliestiresulfonat càlcic). Laboratorios Rubió, S.A. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS); 2018 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46726/FT\\_46726.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/46726/FT_46726.html)
8. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-Exchange Resins for the Treatment of Hyperkalemia: Are They Safe and Effective? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:733–5.
9. Palaka E, Leonard S, Buchanan-Hughes A, Bobrowska A, Langford B, Grandy S. Evidence in support of hyperkalaemia management strategies: A systematic literature review. *Int J Clin Pract* 2018;72(2). doi: 10.1111/ijcp.13052.
10. Sarwar CMS, Papadimitriou L, Pitt B, Piña I, Zannad F, Anker SD, et al. Hyperkalemia in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(14):1575-89.
11. Fitxa tècnica de Veltassa® polvo para suspensión oral (patiròmer). Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2017 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_en.pdf)
12. Fitxa tècnica de Lokelma® polvo para suspensión oral (ciclosilicat de sodi i zirconi). AstraZeneca AB. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_en.pdf)
13. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EPAR. Veltassa® (patiromer) EMEA/H/C/004180/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); May 2017 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en.pdf)



14. Center for Drug Evaluation and Research. Veltassa® (patiromer). 205739. U.S. Food and Drug Administration (FDA); octubre 2015 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/205739Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/205739Orig1s000SumR.pdf)
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EPAR. Lokelma® (sodium zirconium cyclosilicate) EMEA/H/C/004029/0000. London (united Kingdom): European Medicines Agency (EMA); January 2018 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lokelma-epar-public-assessment-report_en.pdf)
16. Center for Drug Evaluation and Research. Lokelma® (sodium zirconium cyclosilicate). 207078. U.S. Food and Drug Administration (FDA); maig 2018 [consulta: juliol 2019]. Disponible a: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/207078Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/207078Orig1s000SumR.pdf)
17. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *European Heart Journal* 2011;32:820-28.
18. Pitt, T, Bushinsky DA, Kitzman DW, Ruschitzka F, Metra M, Filippatos G, et al. Evaluation of an individualized dose titration regimen of patiromer to prevent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *ESC Heart Failure* 2018; 5: 257–266.
19. Spinowitz BS, Fishbane S, Pergola PE, Roger SD, Lerma EV, Butler J et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate among Individuals with Hyperkalemia: A 12-Month Phase 3 Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:798-809.
20. Fishbane S, Ford M, Fukagawa M, McCafferty K, Rastogi A, Spinowitz B, et al. A Phase 3b, randomized, double-blind, Placebo-controlled study of sodium zirconium cyclosilicate for reducing the incidence of predialysis hyperkalemia. *Am Soc Nephrol*. 2019;30:1723-33.
21. Pitt B, Garza D. The tolerability and safety profile of patiromer: a novel polymer-based potassium binder for the treatment of hyperkalemia. *Expert opinion on drug safety* 2018;17:525-535.
22. Pitt B, Bakris G, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RASS inhibitors. *European Journal of Heart Failure* 2015;17:1057-65.
23. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, Piña IL, McCullough PA, Filippatos G, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium silicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Failure* 2015;17:1050-6.
24. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:401-411.
25. Almenar Bonet L, González-Franco Á. Consenso sobre el manejo de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia cardíaca: recomendaciones de la SEC-SEMI. *Rev Clínica Española*. 2021; Disponible online.

26. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:1304-17.
27. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018 1;4:180-8.
28. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-86.