



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: NATRII ZIRCONII CYCLOSILICAS**

***INDICAȚIE: Tratamentul hiperkaliemiei la adulți***

***Data depunerii dosarului***

***05.08.2024***

***Numărul dosarului***

***25208***

**PUNCTAJ: 67 de puncte**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Natrii Zirconii Cyclosilicas
- 1.2. DC: Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală
- 1.3. Cod ATC: V03AE10
- 1.4. Data primei autorizații: 22 Martie 2018
- 1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	pulbere pentru suspensie orală
<b>Concentrație</b>	5 g
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu plicuri din folie laminate PE/aluminiu/LLDPE X 30 plicuri conținând 5g pulbere pentru soluție orală

- 1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 445338/05.07.2024

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	884,15 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	29,471 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doze de administrare conform RCP Lokelma

Lokelma este indicat pentru tratamentul hiperkaliemiei la adulți.

### Doze

#### Faza de corecție

Doza de Lokelma recomandată pentru inițiere este 10 g, administrată oral de trei ori pe zi. Când se obține normalizarea valorii potasiului seric trebuie urmat un regim de întreținere.

În general, normalizarea valorii potasiului seric se obține în 24 – 48 de ore. Dacă pacienții sunt încă hiperkalemici după 48 de ore de tratament, același regim poate fi continuat timp de încă 24 de ore. Dacă nu se obține o valoare normală a potasiului seric după 72 ore de tratament, trebuie luate în considerare alte abordări terapeutice.

#### Faza de întreținere

Atunci când valoarea normală a potasiului seric a fost obținută, trebuie stabilită doza minimă eficientă de Lokelma pentru prevenirea recurenței hiperkaliemiei. Este recomandată o doză inițială de 5 g o dată pe zi, cu posibilitatea de titrare până la 10 g o dată pe zi, sau prin scădere la 5 g din două în două zile, la nevoie, pentru menținerea valorii normale a potasiului. Pentru terapia de întreținere nu trebuie utilizate mai mult de 10 g o dată pe zi.

Valorile potasiului seric trebuie să fie monitorizate în mod regulat în timpul tratamentului.



### **Grupe speciale de pacienți**

Insuficiență renală: Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență renală care nu sunt sub hemodializă cronică. Pentru pacienții dializați, Lokelma trebuie administrat doar în zilele fără dializă. Doza inițială recomandată este de 5 g o dată pe zi. Pentru a se obține valoarea normală a potasemiei (4,0-5,0 mmol/l), doza poate fi ajustată săptămânal prin creșterea sau scăderea ei în funcție de valoarea potasemiei pre-dializă după intervalul interdialitic lung ("long inter-dialytic interval", LIDI). Doza poate fi ajustată la intervale de câte o săptămână prin creșteri cu câte 5 g până la 15 g o dată pe zi, în zilele fără dializă. Se recomandă monitorizarea săptămânală a potasemiei în timpul ajustării dozei; odată obținută normokaliemia, potasemia trebuie monitorizată periodic (de exemplu, lunar sau mai frecvent, pe baza evaluării clinice, incluzând modificări ale aportului de potasiu alimentar sau ale medicamentelor care afectează valoarea potasemiei).

Insuficiență hepatică: Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență hepatică.

Vârstnici: Nu este necesară o doză diferită și scheme de administrare speciale pentru acest grup de pacienți.

Copii și adolescenți: Eficacitatea și siguranța Lokelma la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### **Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă

### **Mecanism de acțiune**

Ciclosilicatul de zirconiu sodic este o pulbere anorganică non-absorbabilă, non-polimerică, cu o structură uniformă de micropori, care captează în mod preferențial potasiul la schimb cu cationii de hidrogen și sodiu. In vitro, ciclosilicatul de zirconiu sodic este înalt selectiv pentru ionii de potasiu, chiar și în prezența altor cationi, cum sunt cei de calciu și magneziu. Ciclosilicatul de zirconiu sodic captează potasiul de la nivelul întregului tract gastrointestinal (GI) și reduce concentrația potasiului liber în lumenul GI, reducând astfel valorile serice de potasiu și crescând excreția de potasiu în materiile fecale, pentru tratarea hiperkaliemiei.

### **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Efectul altor medicamente asupra ciclosilicatului de zirconiu sodic**

Deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, nu există efecte anticipate ale altor medicamente asupra acțiunii farmacologice a ciclosilicatului de zirconiu sodic.

#### **Efectul ciclosilicatului de zirconiu sodic asupra altor medicamente**

Deoarece ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism și nu se leagă semnificativ de alte medicamente, efectele asupra altor medicamente sunt limitate. Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate determina creșterea tranzitorie a pH-ului gastric prin absorbția ionilor de hidrogen și modificarea solubilității și cineticii absorbției medicamentelor administrate concomitent cu biodisponibilitate dependentă de pH. Într-un studiu clinic care a evaluat interacțiunile medicamentoase la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat ciclosilicat de

zirconiu sodic concomitent cu amlodipină, clopidogrel, atorvastatină, furosemid, glipizidă, warfarină, losartan sau levotiroxină, nu au rezultat interacțiuni medicamentoase semnificative. În mod similar cu administrarea concomitentă a dabigatran cu alți modificatori ai acidității gastrice, valorile C<sub>max</sub> și ASC pentru dabigatran au fost cu aproximativ 40% mai mici când a fost administrat în același timp cu ciclosilicat de zirconiu sodic. Nu este necesară ajustarea dozei sau separarea momentelor administrării pentru niciunul dintre aceste medicamente. Totuși, ciclosilicatul de zirconiu sodic trebuie administrat cu 2 ore înainte de sau după administrarea orală a medicamentelor cu biodisponibilitate dependentă de pH-ul gastric.

Exemple de medicamente care trebuie administrate cu două ore înainte sau după ciclosilicatul de zirconiu sodic pentru a evita posibilele interacțiuni cauzate de pH-ul gastric crescut sunt: azolii antifungici (ketoconazol, itraconazol și posaconazol), medicamente antiretrovirale (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir și rilpivirină) și inhibitori ai tirozin-kinazei (erlotinib, dasatinib și nilotinib), tacrolimus.

Ciclosilicatul de zirconiu sodic poate fi administrat concomitent fără a se separa momentele de administrare, cu medicamentele cu administrare orală care nu au biodisponibilitate dependentă de pH.

### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Lokelma a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI NATRII ZIRCONII CYCLOSILICAS pentru indicația terapeutică: „Tratamentul hiperkaliemiei la adulți”, prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

## **2. GENERALITĂȚI DESPRE HIPERKALIEMIE**

Hiperkaliemia reprezintă prezența unei concentrații de potasiu anormal de ridicate în sânge. În prezent, nu există o definiție agreată a hiperkaliemiei, deoarece nivelul crescut de potasiu la care ar trebui inițiat un tratament nu a fost stabilit. Cele mai multe date despre apariția hiperkaliemiei au fost obținute din studiile în care au fost înrolați pacienți spitalizați. Conform unor date din literatura de specialitate, incidența hiperkaliemiei variază de la 1 la 10%, iar prevalența hiperkaliemiei, definită ca fiind potasemie mai mare de 5,0 mEq/L, este de 3-4% în populațiile neselecționate. Prevalența crește foarte mult în rândul populațiilor de pacienți care prezintă factori predispozanți. Cea mai mare prevalență a hiperkaliemiei se observă la pacienții hemodializați.

Conform ghidului Consiliului European de Resuscitare 2021 se consideră hiperkaliemie un nivel de potasiu seric > 5,5 mmol/L, cu creșteri ușoare definite ca 5,5 până la 5,9 mmol/L, moderate ca 6,0-6,4 mmol/L și severe ca ≥ 6,5 mmol/L. Conform aceluiași ghid, nivelurile extracelulare de potasiu considerate a fi în limite normale pentru adulți sunt de obicei între 3,5 și 5,0 mmol/L.

Modificări minore ale concentrației serice a potasiului peste valorile normale pot avea consecințe majore asupra ritmului și funcției cardiace. Variația bruscă a potasemiei dincolo de valorile normale, produce rapid o stare amenințătoare de viață, mai rapid decât oricare alt dezechilibru electrolitic.

Evaluarea potasiului seric se face în raport cu variațiile pH-ului: când pH-ul seric scade, se produce deplasarea potasiului din spațiul intracelular în cel vascular cu creșterea potasemiei, iar când pH-ul crește, potasiul seric scade, prin migrare în spațiul intracelular. Așadar, nivelul potasemiei este în relație invers proporțională cu variațiile pH-ului seric. În general, potasemia scade cu 0,3mEq/L pentru fiecare 0,1U peste normal a pH-ului seric.

Hiperkaliemia trebuie întotdeauna confirmată înainte de inițierea unui tratament agresiv în cazurile în care potasiul seric este crescut fără explicații. În cursul evaluării și tratamentului unei hiperkaliemii, variațiile potasemiei, determinate în funcție de valoarea pH-ului, trebuie anticipate. Corectarea unui pH alcalin va duce la creșterea potasemiei, fără administrare adițională de potasiu. Dimpotrivă, un potasiu seric "normal", în contextul unei acidoze, impune administrarea de potasiu, din cauza scăderii potasemiei odată cu corectarea pH-ului seric. Așadar, recunoașterea cauzelor potențiale de hiperkaliemie contribuie la identificarea rapidă și tratarea adecvată a pacienților.

În tabelele următoare sunt prezentate afecțiuni și medicamente care se asociază cu hiperkaliemia.

**Table 1.A. – Conditions associated with hyperkalemia**

Conditions
Chronic kidney disease: low glomerular filtration rate and/or high proteinuria.
Diabetes mellitus
Cardiovascular disease
Congestive heart failure
Coronary artery disease
Peripheral arterial disease
Malignancy
Anemia
Hyperlipidemia
Metabolic acidosis (non-organic)
Reduced secretion of or response to aldosterone
Gota
Ureteroyojejunostomy
Disintegration of cells or tissues (e.g., rhabdomyolysis, hemolysis)
Exercise

**Table 1.B – Drugs associated with hyperkalemia**

Sursa: Consensus document on the management of hyperkalemia, 2023

Hiperkaliemia este rezultatul fie al unei eliminări insuficiente, fie a unui aport excesiv sau a unei redistribuții a capitalului potasic. Cele mai frecvente cauze de hiperkaliemie sunt reprezentate de creșterea eliberării de potasiu din celule și excreția renală deficitară. Dintre cazurile de hiperkaliemie prin excreție diminuată amintim insuficiența renală de orice etiologie și durată, dacă RFG este sub 5ml/min. Starea clinică cel mai frecvent asociată cu hiperpotasemie severă este insuficiența renală în stadiu terminal, pacienții prezentând fatigabilitate extremă și aritmii.

Medicamentele pot induce hiperkaliemie, mai ales în contextul unei funcții renale alterate. De exemplu, administrarea de potasiu pentru profilaxia hipokaliemiei, poate duce la creșterea potasemiei. Diureticele care economisesc potasiul, precum spironolactona, amiloridul sau triamterenul, sunt cauze recunoscute de hiperkaliemie. Inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei II (ex. captopril) produc creșteri ale potasemiei, mai ales când sunt asociate cu suplimente orale de potasiu. Antiinflamatoarele nesteroidiene (ex. ibuprofen) pot produce hiperkaliemie prin acțiune directă asupra rinichiului. Heparina nefracționată și heparinele cu greutate moleculară mică pot induce o scădere reversibilă a numărului receptorilor de angiotensină II, astfel cauzând o creștere a potasiului seric.

Dintre cauzele de redistribuire a capitalului potasic amintim: hemoliza, liza tumorii, necroza mușchilor striati, crush-sindrom, CID, arsuri, reperfuzia unui țesut ischemiat, intoxicația cu glicozide care blochează activitatea Na-K ATP-azei, perfuzia cu glucoză concentrată sau manitol, care cresc osmolaritatea plasmatică și impun efluxul osmotic de K, perfuzia cu arginină favorizează efluxul celular de K<sup>+</sup>, etc.



La pacienții cu sindrom de denervare, leziune medulară, afecțiuni a motoneuronilor, arsuri, leziune musculară extinsă, crush-sindrom, hiperkaliemia poate atinge niveluri periculoase, cu risc de stop cardiac. Severitatea hiperkaliemiei depinde de masa musculară afectată, pericolul fiind maxim după 5-10 zile de la debutul afecțiunilor amintite.

Pacienții cu boli nervoase degenerative, poliomielită, neuroinfecții cronice, tetanos, prezintă risc de a prezenta o hiperkaliemie permanentă.

Privind creșterea aportului de K<sup>+</sup>, risc sporit prezintă pacienții vârstnici, cu o diureză sub 500ml/zi. Un alt exemplu de hiperkaliemie determinată de creșterea aportului de K<sup>+</sup> este reprezentat de pacienții care primesc tratament cu penicilină și tranfuzii cu sânge conservat.

Pseudohiperkaliemia reprezintă false creșteri ale concentrației plasmatice a K<sup>+</sup>, determinate de ieșirea K<sup>+</sup> din celule imediat înainte de sau în urma unei puncții venoase. Factorii care contribuie la aceasta sunt folosirea prelungită a garoului cu sau fără strângerea repetată a pumnului, hemoliza și leucocitoza sau trombocitoza marcată. Ultimele două determină concentrații crescute ale K<sup>+</sup> în ser prin eliberarea K<sup>+</sup> intracelular ca urmare a formării cheagului de sânge. Pseudohiperkaliemia trebuie suspectată la pacienții cu niveluri crescute ale K<sup>+</sup> în plasmă, dar care sunt asimptomatici și fără cauze subiacente evidente. Dacă în aceste condiții este folosită o tehnică corectă de puncție venoasă și este măsurată concentrația K<sup>+</sup> în plasmă (nu în ser), aceasta trebuie să fie normală.

Hiperkaliemia determină efecte importante, cu impact asupra mușchiului striat, mușchiului neted și cordului. La nivelul musculaturii striate, excesul de potasiu crește excitabilitatea musculară. La nivelul cordului hiperkaliemia determină depolarizarea membranelor celulare, crescând excitabilitatea cardiacă, producând hipotensiune, bradicardie și în final asistolă.

Diagnosticul etiologic al hiperkaliemiei se bazează pe evaluarea funcției renale, istoricul factorilor de risc pentru disfuncții renale, existența sau nu a consumului de droguri, valoarea tensiunii arteriale, starea de hidratare, etc.

Hiperkaliemia se poate manifesta prin modificări EKG (unele având debut precoce), fatigabilitate, paralizie ascendentă, insuficiență respiratorie.

Dintre modificările EKG sugestive pentru hiperkaliemie amintim: unde T înalte (în cort), unde P aplatizate, interval PR alungit (bloc tip I), complex QRS lărgit, unde S adânci și fuziune de unde S și T, ritm idioventricular, FV și asistolă.

Necorectată, hiperkaliemia produce disfuncție cardiacă progresivă și în final stop cardiac.

Hiperkaliemia severă poate fi asimptomatică și poate predispuce la moarte subită prin oprire cardiacă. Deseori singurul simptom este astenia musculară, doar dacă hiperkaliemia se asociază cu acidoza metabolică, cauzând respirație Kussmaul.

Hiperkaliemia severă reprezintă o urgență cu potențial letal.

Scopul terapiei pentru hiperkaliemie este:

1. protecția cardiacă prin antagonizarea efectelor hiperkaliemiei
2. introducerea K în celule
3. îndepărtarea K din organism
4. monitorizarea K pentru hiperkaliemie de rebound
5. prevenirea recurenței hiperkaliemiei.

Din conduita terapeutică amintim că obligatoriu se monitorizează EKG, ionograma și statusul volemic. Dacă se asociază hipovolemie, se administrează fluide (creștere excreția renală de K<sup>+</sup>). Toate măsurile descrise au scopul de a câștiga timp pentru organizarea hemodializei, dacă este necesară.

Se recomandă următoarele tratamente cu scopul de a crește eliminarea de K<sup>+</sup>:

- administrare de rășini schimbătoare de K<sup>+</sup> (de ex. calcium resonium 15-30 g sau polistiren sulfonat – Kayexalate 15-30g în 50-100 ml sorbitol 20%). Administrare p.o. sau prin clismă. 1 gram de rășină scade K<sup>+</sup> cu 0,5 mmol/l. Debutul efectului este în 1-3 ore. Efect maxim la 6 ore.
- administrare de diuretice (de ex. furosemid 1mg/kg iv lent). Debutul efectului este odată cu debutul diurezei.
- dializa (hemodializa este mai eficientă decât dializa peritoneală) cu debut imediat. Poate îndepărta 25-30 mmol K/oră.

Se recomandă următoarele tratamente în asociere cu terapiile precedente, cu scopul de a introduce K<sup>+</sup> în celule:

- administrarea soluției de glucoză și insulină (10 ui insulină cristalină și 50 g glucoză iv în 15-30 de minute). Debutul efectului este în 15-30 de minute și efect maxim după 30-60 de minute.
- salbutamol 5mg nebulizat- pot fi necesare mai multe doze. Debutul efectului este în 15-30 de minute.
- bicarbonat de sodiu 50 mmol iv în 5 minute dacă este prezentă acidoza metabolică (mai puțin eficient, de asociat cu glucoza-insulină și salbutamol). Debutul efectului este în 15-30 de minute. Hiperventilarea pacientului are efecte asemănătoare administrării bicarbonatului. La creșterea PH cu 0,1, nivelul K<sup>+</sup> scade cu 0,13 mmol/l. Nu se va administra bicarbonatul până nu dispăre efectul administrării de calciu (30-60 minute), deoarece ultimul va precipita.

Se recomandă următoarele tratamente în asociere cu terapiile precedente, cu scopul de a proteja cordul:

- clorura de calciu 10 ml 10% iv în 2-5 minute (antagonizează efectele toxice ale hiperkaliemiei pe membrana fibrelor musculare)
- clorura de calciu 15-50mg/kg sau Ca-gluconat 50-100 mg/kg iv este remediul de elecție, cu efect imediat. Poate proteja cordul de apariția fibrilației ventriculare, dar nu scade K<sup>+</sup> seric. Debutul efectului este în 1-3 minute și durată de acțiune este de 30-60 de minute.

**Hemodializa** este metoda cea mai eficientă pentru a îndepărta K<sup>+</sup> din organism.

Dintre indicațiile pentru aplicarea hemodializei amintim:

- hiperkaliemia asociată cu insuficiență renală cronică
- hiperkaliemia asociată cu insuficiență renală acută oligurică
- hiperkaliemia asociată cu leziuni tisulare semnificative
- hiperkaliemia rezistentă la tratamentul medical.



### **3. RECOMANDAREA GHIDULUI EUROPEAN DE RESUSCITARE CARDIACĂ PRIVIND TRATAMENTUL HIPERKALIEMIEI**

Managementul hiperkaliemiei, conform ghidului Consiliului European de Resuscitare din 2021, este ilustrat în figura următoare.





#### 4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU DCI NATRII ZIRCONII CYCLOSILICAS

Efectele Lokelma de reducere a valorilor potasiului au fost demonstrate în trei studii clinice randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu hiperkaliemie.

Toate cele trei studii au evaluat efectul inițial al Lokelma de corecție a hiperkaliemiei în timpul unei perioade de 48 de ore și două studii au evaluat, de asemenea, menținerea valorilor normale obținute ale potasemiei.

Studiile cu tratament de întreținere au inclus pacienți cu boală renală cronică (58%), insuficiență cardiacă (10%), diabet zaharat (62%) și tratament cu un inhibitor al SRAA (68%). În plus, două studii cu tratament de întreținere, cu protocol deschis, au evaluat siguranța pe termen lung a Lokelma.

Aceste cinci studii au inclus 1760 de pacienți care au primit Lokelma; 507 au fost expuși cel puțin 360 de zile.

În plus, eficacitatea și siguranța administrării Lokelma au fost studiate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, la 196 de pacienți cu hiperkaliemie hemodializați cronic, cărora li s-au administrat doze de Lokelma timp de 8 săptămâni.

În studii, Lokelma a redus potasiul seric și a determinat menținerea valorilor serice normale de potasiu indiferent de cauza principală a hiperkaliemiei, vârstă, sex, rasă, comorbidități sau utilizarea concomitentă a inhibitorilor SRAA.

Nu a fost impusă nicio restricție dietetică; pacienții au fost instruiți să își continue dieta lor obișnuită, fără nicio modificare specifică.

##### **Studiul 1- cu două faze, controlat placebo, pentru corecție și întreținere**

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu două faze, la 753 de pacienți (vârsta medie 66 de ani, interval 22 - 93 de ani) cu hiperkaliemie (5,0 până la  $\leq$  6,5 mmol/l, valoare medie inițială a potasiului 5,3 mmol/l) a inclus pacienți cu boală renală cronică, insuficiență cardiacă, diabet zaharat și cei cu terapie cu inhibitori SRAA.

În timpul fazei de corecție, pacienții au fost randomizați să primească Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g sau 10 g) sau placebo, administrate de trei ori pe zi în primele 48 de ore (Tabelul 1).

**Tabelul 1: Faza de corecție (Studiu 1)**

**Procentul subiecților cu valori normale ale potasiului seric după 48 de ore de tratament cu Lokelma**

	Doza Lokelma (de trei ori pe zi)				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Potasiu seric inițial, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Potasiu seric normal după 48 de ore, %	48	51	68	78	86
Valoarea p vs. placebo		NS	<0,001	<0,001	<0,001

NS: nesemnificativ

Lokelma 10 g administrat de trei ori pe zi a redus valoarea serică a potasiului cu -0,7 mmol/l la 48 de ore ( $p < 0,001$  vs placebo); a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 14% a valorii potasiului la 1 oră după prima doză. Pacienții cu valori inițiale mai mari de potasiu au prezentat un răspuns mai bun la Lokelma. Pacienții cu valori ale potasiului mai mari de 5,5 mmol/l (valoare medie inițială 5,8 mmol/l) înainte de tratament au prezentat o reducere medie de 1,1 mmol/l la 48 de ore, iar cei cu valori inițiale ale potasiului de 5,3 mmol/l sau mai mici au prezentat o reducere medie de 0,6 mmol/l cu doza cea mai mare.

Pacienții care au obținut valori normale de potasiu după administrarea Lokelma în timpul fazei de corecție au fost randomizați să primească o dată pe zi placebo sau Lokelma în aceeași doză pe care au primit-o de trei ori pe zi în timpul fazei de corecție (Tabelul 2).

**Tabelul 2. Faza de întreținere (Studiu 1, 12 zile)**  
**Numărul mediu de zile cu valori serice normale ale potasiului**

Doza Lokelma în perioada de corecție	Faza de întreținere a tratamentului (o dată pe zi)				
	Placebo		Lokelma		Valoarea p vs. placebo
	n	Zile	n	Zile	
1,25 g de trei ori pe zi	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g de trei ori pe zi	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g de trei ori pe zi	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g de trei ori pe zi	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: ne semnificativ

La finalul perioadei de menținere, când Lokelma nu a mai fost administrat, valorile medii ale potasiului au crescut aproape la valorile inițiale.

#### **Studiul 2- multifazic, controlat placebo, de întreținere, cu o fază suplimentară cu protocol deschis**

În faza de corecție a studiului, 258 de pacienți cu hiperkaliemie (valoarea medie inițială 5,6, interval 4,1 - 7,2 mmol/l) au primit Lokelma 10 g administrat de trei ori pe zi timp de 48 de ore.

Reducerea concentrațiilor de potasiu au fost observate la 1 oră după prima doză de Lokelma 10 g.

Timpul median până la normalizarea concentrației de potasiu a fost 2,2 ore, 66% dintre pacienți obținând o valoare normală a potasiului la 24 de ore și 88% la 48 de ore.

Răspunsurile au fost mai importante la pacienții cu hiperkaliemie mai severă; potasiul seric a scăzut cu 0,8, 1,2 și 1,5 mmol/l la pacienții cu valori serice inițiale ale potasiului <5,5, 5,5-5,9 și respectiv, ≥6 mmol/l.

Pacienții care au obținut o valoare normală a potasiului (valori ale potasiului între 3,5 și 5 mmol/l) au fost randomizați după un protocol dublu-orb să primească una dintre cele trei doze de Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51) sau 15 g (n=56)] sau placebo (n=85) administrat o dată pe zi timp de 28 de zile (perioada de întrerupere a dozei, cu protocol randomizat, dublu-orb).

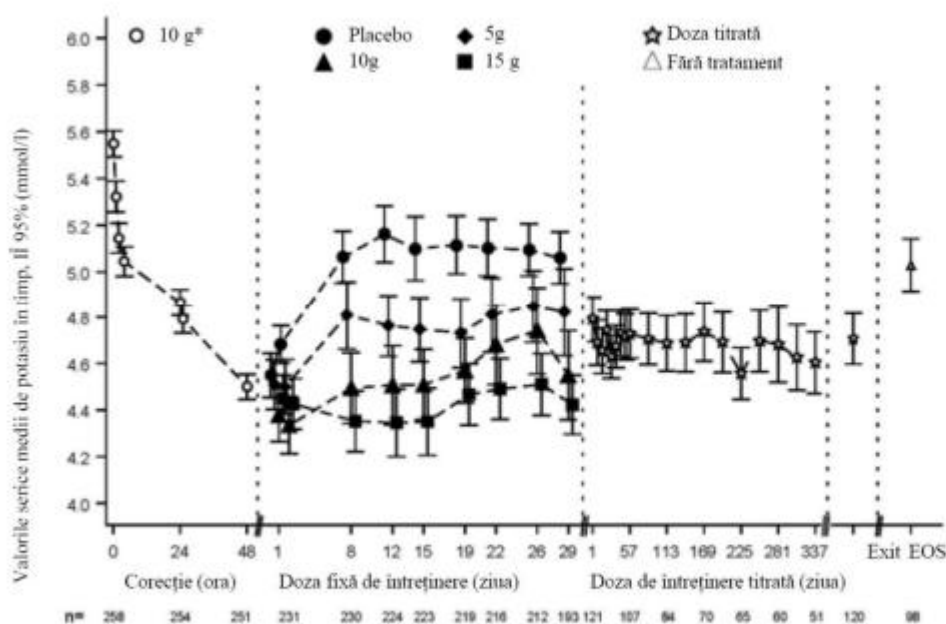
Proporția pacienților cu valori medii ale potasemiei <5,1 mmol/l din Ziua 8 de studiu până în Ziua 29 (pe o perioadă de trei săptămâni) a fost mai mare pentru Lokelma 5 g, 10 g și 15 g o dată pe zi (80%, 90% și respectiv, 94%), comparativ cu placebo (46%). A existat o scădere medie a potasiului seric de -0,77 mmol/l, -1,10 mmol/l, -1,19 mmol/l și, respectiv, -0,44 mmol/l, iar procentul de pacienți cu valori normale ale potasiului a fost de 71%, 76%, 85% în grupurile de tratament cu Lokelma 5 g, 10 g, 15 g o dată pe zi și respectiv, de 48% în grupul cu administrare de placebo.

Rezultatele fazei de întreținere cu titrarea dozei de Lokelma (protocol deschis): 123 de pacienți au intrat în faza de 11 luni cu protocol deschis. Procentul pacienților cu valori medii ale potasemiei <5,1 mmol/l a fost de 88%, valoarea medie a potasiului seric a fost de 4,66 mmol/l și procentul pacienților cu valori ale potasiului seric sub 3,5 mmol/l a fost mai mic de 1%; între 3,5 și 5,1 mmol/l a fost de 77%; iar între 3,5 și 5,5 mmol/l a fost de 93%, indiferent de alți factori care ar putea influența potasiul seric. Tratamentul a fost întrerupt la ieșirea din studiu (Ziua 365).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la timpul până la recidivă pentru faza de întreținere au arătat dependența dozei de timpul până la recidivă, cu durata medie pentru doza de 5 g variind de la 4 la 21 de zile, în funcție de valorile inițiale ale concentrației plasmatice a potasiului. Potasiul seric trebuie să fie monitorizat periodic, iar doza de Lokelma titrată.

Figura următoare ilustrează valorile medii ale potasiului seric în fazele de corecție și întreținere ale studiului.

**Figura 1. Fazele de corecție și întreținere (Studiul 2): valorile serice medii de potasiu în timp, ÎI 95%**



Exit=ultima vizită de studiu, în interval de o zi după ultima doză din medicația de studiu, EOS=Finalul studiului (7 zile +/- 1 zi după ultima doză din medicația de studiu)

\*Administrare de trei ori pe zi

### **Studiul 3- la pacienți cu boală renală cronică și hiperkaliemie**

Acesta a fost un studiu dublu-orb, controlat placebo, de creștere a dozei, la nouăzeci (90) de pacienți (60 de pacienți în grupul cu Lokelma; 30 în grupul de control) cu RFG inițială de 30 – 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și hiperkaliemie (valoare serică medie inițială de potasiu 5,2 mmol/l, interval 4,6 – 6,0 mmol/l).

Pacienții au fost randomizați să primească doze crescătoare de Lokelma (0,3 g, 3 g și 10 g) sau placebo, administrate de trei ori pe zi la momentul meselor, pe o perioadă de două până la patru zile.

Obiectivul principal a fost rata modificării potasiului seric de la momentul inițial pe toată perioada primelor 2 zile de tratament.

Studiul a atins obiectivul primar de eficacitate pentru dozele de Lokelma 3 g și 10 g comparativ cu placebo. Lokelma în doze de 10 g și 3 g a determinat reduceri medii maxime de 0,92 mmol/l și, respectiv, 0,43 mmol/l.

Analiza probelor de urină colectate pe 24 de ore a arătat că Lokelma a redus excreția urinară de potasiu față de momentul inițial cu -15,8 mmol/24 ore comparativ cu placebo, creștere cu 8,9 mmol/24 ore (p < 0,001).

Excreția de sodiu a fost nemodificată comparativ cu placebo (10 g, creștere cu 25,4 mmol/24 ore comparativ cu placebo, creștere cu 36,9 mmol/24 ore (NS)).

**Studiul 4 - de fază 2, de eficacitate și siguranță, multicentric, cu protocol deschis, cu doze repetate**

În acest studiu au fost evaluate efectele pe termen lung (până la 12 luni) ale Lokelma la 751 de pacienți cu hiperkaliemie (valoare medie inițială 5,59 mmol/l; interval 4,3-7,6 mmol/l).

Comorbiditățile au inclus boală renală cronică (65%), diabet zaharat (64%), insuficiență cardiacă (15%) și hipertensiune arterială (83%).

Utilizarea diureticelor și a inhibitorilor SRAA a fost raportată de 51% și, respectiv, 70% dintre pacienți. În timpul fazei de corecție s-a administrat Lokelma 10 g de trei ori pe zi pentru cel puțin 24 de ore, până la 72 de ore.

Pacienții la care s-a obținut normalizarea valorii potasiului seric (3,5-5,0 mmol/l, inclusiv), în intervalul de până la 72 de ore, au intrat în faza de întreținere a studiului.

La toți pacienții din faza de întreținere s-a administrat Lokelma în doză inițială de 5 g o dată pe zi, doza putând fi crescută cu 5 g o dată pe zi (până la maxim 15 g o dată pe zi) sau scăzută (până la minim 5 g o dată la două zile) în funcție de regimul de titrare.

Normokaliemia a fost obținută la 494/748 (66%), 563/748 (75%) și 583/748 (78%) dintre pacienți după 24, 48 și 72 de ore în faza de corecție, cu o reducere medie a potasemiei cu 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l și 1,10 mmol/l la 24 (n=748), 48 (n=104) și, respectiv, 72 (n=28) de ore.

Normokaliemia a fost dependentă de valorile inițiale ale potasemiei, pacienții cu cele mai mari valori inițiale ale concentrației potasiului seric au avut cea mai remarcabilă scădere după inițierea medicației de studiu, dar cu cel mai mic procent de pacienți la care s-a obținut normokaliemie.

O sută douăzeci și șase de pacienți au avut valori inițiale ale potasiului seric  $\geq 6,0$  mmol/l (valoarea medie inițială a potasiului seric 6,28 mmol/l). Acești pacienți au avut o reducere medie de 1,37 mmol/l la finalul fazei de corecție.

**Tabelul 3. Faza de corecție (Studiul 4): procentul de pacienți cu concentrația serică a potasiului între 3,5 și 5,0 mmol/l, inclusiv sau între 3,5 și 5,5 mmol/l, inclusiv, în funcție de ziua de studiu din faza de corecție - populația ITT**

Faza de corecție (CP)	Lokelma 10 g de trei ori pe zi (N=749)					
	Potasiu seric 3,5 la 5,0 mmol/l, inclusiv			Potasiu seric 3,5 la 5,5 mmol/l, inclusiv		
	n/N	Proportia	Î 95%	n/N	Proportia	Î 95%
CP la 24 de ore	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
CP la 48 de ore	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
CP la 72 de ore/CP ultima zi	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

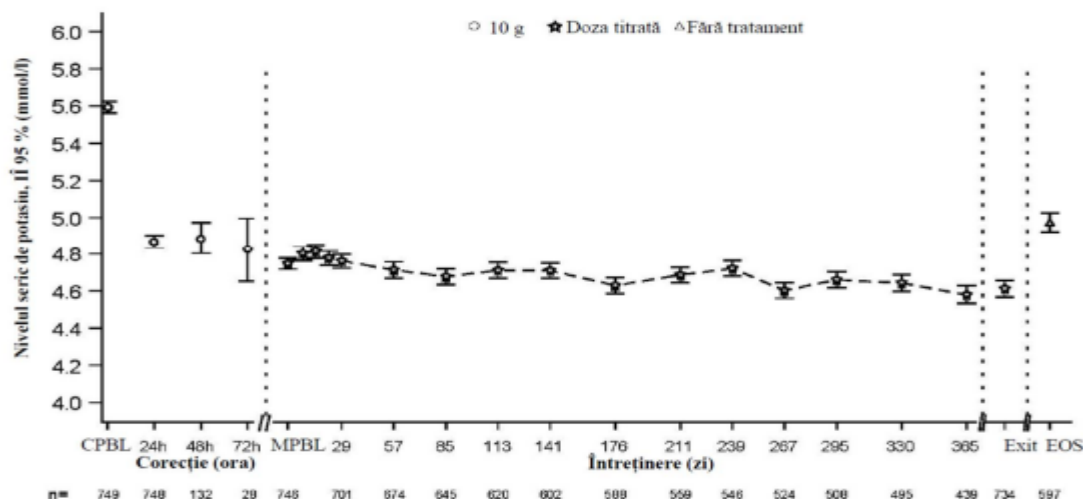
Notă: un pacient a avut o valoare post-doză la mai mult de o zi după administrarea ultimei doze. Așadar, pacientul a fost eligibil pentru Populația ITT din Faza de Corecție; însă momentul evaluării a fost exclus din analiză

Normokaliemia s-a menținut atât timp cât pacienții au urmat tratamentul, valorile medii ale potasemiei crescând după întreruperea tratamentului.

Dintre pacienții care utilizau inhibitori SRAA la momentul inițial, 89% nu au întrerupt tratamentul cu inhibitori SRAA, 74% au putut să mențină aceeași doză în timpul fazei de întreținere, iar dintre cei care nu utilizau inhibitori SRAA la începutul studiului, la 14% a fost posibilă inițierea acestei terapii.

În timpul fazei de întreținere, la 75,6% dintre pacienți s-a menținut normokaliemia, în pofida utilizării inhibitorilor SRAA. Figura 2 ilustrează valorile medii ale potasiului seric în fazele de corecție și de întreținere ale studiului.

**Figura 2: Fazele de corecție și de întreținere într-un studiu cu protocol deschis cu durată de 12 luni (Studiul 4) – valorile medii ale potasiului seric în timp, cu ÎI 95%**



CPBL=valorile inițiale pentru Faza de Corecție, MPBL=valorile inițiale pentru Faza de Întreținere Exit=ultima vizită de studiu, în interval de o zi după ultima doză din medicația de studiu, EOS=Finalul studiului (7 zile +/- 1 zi după ultima doză din medicația de studiu)

### **Studiul 5 - randomizat, dublu-orb, controlat placebo la pacienții hemodializați cronic**

În acest studiu, 196 de pacienți (cu vârsta medie 58 de ani, interval între 20 și 86 de ani) cu boală renală în stadiu final, aflați în dializă stabilă timp de cel puțin 3 luni și cu hiperkaliemie persistentă pre-dializă, au fost randomizați să primească Lokelma 5 g sau placebo o dată pe zi, în zilele fără dializă.

La randomizare, valorile medii ale potasiului seric au fost 5,8 mmol/l (interval 4,2-7,3 mmol/l) în grupul cu administrare de Lokelma și 5,9 mmol/l (intervalul 4,2-7,3 mmol/l) în grupul căruia i s-a administrat placebo.

Pentru a atinge valoarea potasiului seric de dinainte de dializă, între 4,0-5,0 mmol/l în perioada de ajustare a dozei (primele 4 săptămâni), doza a putut să fie ajustată săptămânal, prin creșterea cu 5 g, până la 15 g o dată pe zi, pe baza măsurării potasiului seric din dializa după LIDI.

Doza atinsă la sfârșitul perioadei de ajustare a dozei a fost menținută pe parcursul perioadei ulterioare de evaluare de 4 săptămâni. La sfârșitul perioadei de ajustare a dozei, 37%, 43% și 19% dintre pacienți au primit Lokelma 5 g, 10 g și 15 g.

Proporția respondenților, definită ca acei subiecți care au menținut o valoare a potasiului seric pre-dializă între 4,0 și 5,0 mmol/l la cel puțin 3 din 4 ședințe de dializă după LIDI și care nu au primit terapie de salvare în perioada de evaluare, a fost de 41% în grupul Lokelma și 1% în grupul placebo (p

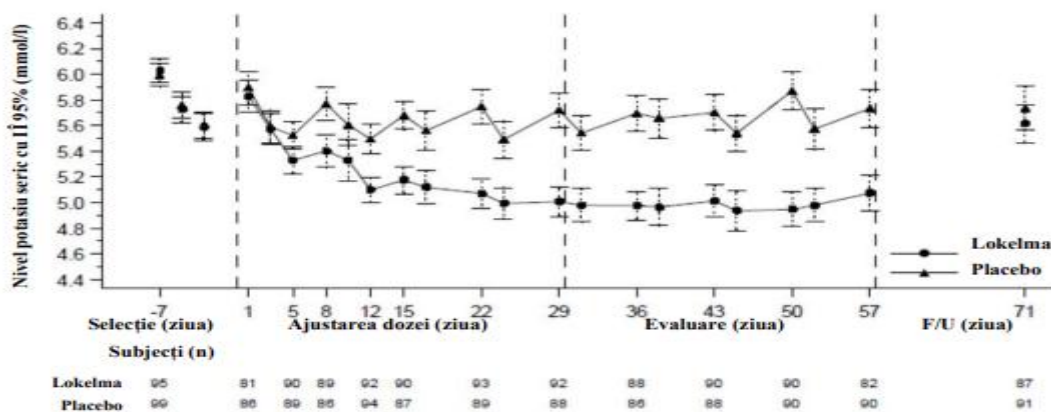
În analizele post-hoc, frecvența la care pacienții au avut potasiul seric între 4,0 și 5,0 mmol/l după LIDI în perioada de evaluare a fost mai mare în grupul Lokelma. 24% dintre pacienți s-au încadrat în acest interval la toate cele 4 vizite în grupul Lokelma și niciunul în grupul placebo.

Analiza post-hoc a arătat că proporția pacienților la care valoarea potasiului seric s-a menținut între 3,5 și 5,5 mmol/l la cel puțin 3 din 4 tratamente de dializă după LIDI în perioada de evaluare a fost de 70% în grupul Lokelma și 21% în grupul placebo.

La sfârșitul perioadei de tratament, valoarea medie a potasiului seric după dializă a fost de 3,6 mmol/l (interval 2,6-5,7 mmol/l) în grupul Lokelma și 3,9 mmol/l (interval 2,2-7,3 mmol/l) în grupul placebo.

Nu au existat diferențe între grupurile Lokelma și placebo în ceea ce privește creșterea în greutate în perioada interdialitică („interdialytic weight gain”, IDWG). IDWG a fost definită ca greutatea pre-dializă minus greutatea post-dializă de la ședința anterioară de dializă și a fost măsurată după LIDI.

**Figura 3: Valorile medii ale potasiului seric pre-dializă în funcție de timp la pacienții dializați cronic**



F/U- perioada de urmărire Barele de eroare afișate corespund unor intervale de încredere de 95%. n = Numărul pacienților fără valori lipsă ale potasiului la o anumită vizită

### **Profilului de siguranță**

Profilul de siguranță al Lokelma a fost evaluat în studiile clinice care au inclus 1760 de pacienți, cu 507 pacienți expuși pe o perioadă de un an.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hipokaliemia (4,1%), constipația și evenimentele asociate cu prezența edemelor (5,7%).

În studiile clinice, 4,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu Lokelma au dezvoltat hipokaliemie, cu o valoare a potasiului seric mai mică de 3,5 mmol/l, care a fost corectată prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu Lokelma.

Reacțiile asociate cu edemele, inclusiv retenția de lichide, edemele generalizate, hipervolemia, edemul localizat, edemul, edemul periferic și edemațierea periferică au fost raportate de 5,7% dintre pacienții tratați cu Lokelma. Reacțiile au fost observate doar în faza de întreținere și au fost mai frecvente la pacienții tratați cu 15 g. Până la 53% dintre acestea au fost gestionate prin inițierea unui diuretic sau ajustarea dozei de diuretic; restul nu au necesitat tratament.

În studiile clinice efectuate în țări cu o populație predominant asiatică, la pacienții fără dializă care au primit Lokelma a apărut constipația cu o frecvență estimată de 8,9% și a fost rezolvată cu ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului.

### **Atenționări și precauții speciale pentru utilizarea Lokelma**

#### Valorile potasiului seric

Potasiul seric trebuie monitorizat atunci când este indicat din punct de vedere clinic, inclusiv după ce sunt efectuate modificări ale tratamentului cu medicamente care influențează potasemia (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) sau diuretice) și după ce doza de Lokelma este titrată.

Frecvența de monitorizare va depinde de o varietate de factori, inclusiv alte medicamente, progresia bolii renale cronice și aportul dietetic de potasiu.

#### Hipokaliemia

Hipokaliemia poate fi observată. Titarea dozei, așa cum este descrisă la faza de întreținere, poate fi necesară în astfel de cazuri pentru prevenirea hipokaliemiei moderate sau severe. La pacienții cu hipokaliemie severă, tratamentul cu Lokelma trebuie întrerupt și pacientul reevaluat.

#### Prelungirea intervalului QT

În timpul fazei de corecție a hiperkaliemiei, poate fi observată o prelungire a intervalului QT ca rezultat fiziologic al reducerii concentrației de potasiu seric.

#### Riscul de interacțiuni cu razele X

Ciclosilicatul de zirconiu și sodiu poate fi opac la razele X. În cazul în care pacientul face o radiografie abdominală, radiologii trebuie să aibă în vedere acest lucru.

#### Perforația intestinală

În prezent, riscul de perforație intestinală din cauza utilizării Lokelma este necunoscut. Deoarece a fost raportată perforație intestinală cauzată de liganzii de potasiu, inclusiv Lokelma, trebuie acordată o atenție specială semnelor și simptomelor legate de perforația intestinală.

#### Conținut de sodiu

Acest medicament conține aproximativ 400 mg sodiu într-o doză de 5 g, echivalent cu 20% din aportul zilnic maxim de sodiu recomandat de către OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Se consideră că Lokelma are un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere în special în cazul celor care urmează o dietă hiposodată.

## 4. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

### 4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DC Lokelma 5g și 10 g pulbere pentru suspensie orală pentru indicația menționată la punctul 1.9, acordând un **beneficiu terapeutic important**, ca **tratament de primă linie pentru hiperkaliemie la adulți**, excluzând utilizarea ca tratament de urgență pentru hiperkaliemia care pune viața în pericol. Tehnologia Lokelma, la fel ca rășinile schimbătoare de cationi, nu are loc în tratamentul de urgență al hiperkaliemiei datorită debutului tardiv al acțiunii acesteia, conform opiniei Comisiei pentru Transparență. Destinat pentru utilizarea ca tratament curativ, limitat însă la 72 de ore, Lokelma este utilizat și în scop preventiv, ca tratament de întreținere pe termen lung, menit să prevină reapariția hiperkaliemiei.

Pe baza următoarelor aspecte, Comisia pentru Transparență a estimat că Lokelma nu va produce niciun impact suplimentar asupra sănătății publice:

- severitatea hiperkaliemiei, care poate fi responsabilă de probleme cardiace grave;
- frecvența hiperkaliemiei, raportată în special la pacienții cu insuficiență renală și insuficiență cardiacă;
- nevoia medicală parțial acoperită de rășinile schimbătoare de cationi disponibile în prezent;
- răspunsul parțial la nevoia identificată, ținând cont de:

- impactul suplimentar demonstrat asupra reducerii și normalizării potasiului seric la subiecții adulți cu hiperkaliemie cronică sau în cazurile în care potasiul seric trebuie scăzut treptat;
- lipsa unui impact suplimentar demonstrat asupra morbidității, mortalității și calității vieții.

Analizând rezultatele studiilor clinice de fază III, ZS-003 (NCT01737697), ZS-004 (HARMONIZE, NCT02088073), ZS-004E (NCT02107092), ZS-005 (NCT02163499), DIALIZE (D9480C00006, NCT03303521) și considerând drept comparator pentru Lokelma următoarele medicamente: RESIKALI, KAYEXALATE și VELTASSA, Comisia pentru Transparență a decis că tehnologia Lokelma asociază un beneficiu terapeutic adițional minor raportat la terapiile considerate comparator. Această decizie a avut la bază următoarele aspecte:

- eficacitatea demonstrată a terapiei cu Lokelma în comparație cu placebo în ceea ce privește reducerea și normalizarea potasiului seric în faza de corecție, dar și prevenirea recurenței hiperkaliemiei în faza de menținere,
- existența unui profil de siguranță considerat acceptabil pentru Lokelma, în pofida apariției frecvente a evenimentelor adverse legate de edem,
- o nevoie medicală parțial acoperită,
- absența comparației directe Lokelma versus rășini schimbătoare de cationi,
- absența datelor privind obiectivele relevante clinic pentru Lokelma, reprezentate de morbiditate și mortalitate,
- selecția majorității pacienților incluși în studiile clinice cu un nivel seric de potasiu între 5,1 și 5,5 mmol/L.

În raport se amintește că în acord cu prevederile din RCP, atunci când se obține normokaliemia în faza de corectare, utilizarea tehnologiei LOKELMA poate fi menținută în faza de întreținere la doza minimă eficientă pentru a preveni reparația hiperkaliemiei.

#### **4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)**

Institutul național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Lokelma ca terapie pentru hiperkaliemie având nr. ta 599, la data de 4 septembrie 2019, raportul fiind actualizat la data de 24 ianuarie 2022.

Conform acestui raport, terapia cu Lokelma este:

- recomandată ca opțiune de tratament la pacienții adulți:
  - în asocieră cu standardul de tratament pentru îngrijirea de urgență a hiperkaliemiei acute care pune viața în pericol sau
  - pentru persoanele cu hiperkaliemie persistentă și boală cronică de rinichi stadiul 3b până la 5 sau insuficiență cardiacă, dacă acestea prezintă un nivel confirmat de potasiu seric de cel puțin 6,0 mmol/litru și care din cauza hiperkaliemiei, nu primesc o doză optimizată de inhibitor al sistemului reni-angiotensină-aldosteron (RAAS) și nu fac dializă.
- oprită dacă inhibitorii RAAS nu mai sunt considerați adecvați.

#### **4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul Lokelma pentru indicația menționată la punctul 1.9. Sunt 2 rapoarte publicate pe site-ul scoțian SMC.



Unul dintre rapoarte cuprinde doar avizul **favorabil rambursării în regim restrictiv** pentru tehnologia Lokelma ca tratament asociat la terapia standard pentru hiperkaliemia acută, care pune viața în pericol. Numărul raportului publicat este SMC 2515. Raportul este datat 07 octombrie 2022 și a fost publicat pe site-ul oficial la data de 7 Noiembrie 2022.

Cel de-al doilea raport publicat, are nr. SMC2288, este datat 07 August 2020 și a fost publicat la data de 7 Septembrie 2020. Acest raport prezintă avizul **favorabil rambursării în regim restrictiv** pentru tehnologia Lokelma ca tratament destinat pacienților cu hiperkaliemie (definită de un nivel de potasiu seric > 6,0 mmol/L) cu boală renală cronică (CKD) stadiul 3b până la 5 și/sau insuficiență cardiacă, care altfel ar trebui să reducă titrarea sau să întrerupă terapia cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron pentru a menține un nivel de potasiu seric acceptabil clinic (normokaliemie).

#### **4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, IQWiG, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Lokelma cu indicația amintită la punctul 1.9. Raportul are nr. A21-40 și este datat 29 iunie 2021. Terapia comparator pentru Lokelma a fost considerată terapia individualizată lăsată la alegerea medicului și conturată pe baza etiologiei, severității și simptomatologiei prezente. Măsurile de terapie individualizate sunt reprezentate de terapia standard a hiperkaliemiei care include tratamentul optimizat pentru bolile și comorbiditățile existente, cu adaptarea terapiei medicamentoase și asociată, dacă este necesar, cu o schimbare a dietei.

Având în vedere rezultatele celor 5 studii clinice prezentate de către companie, reprezentate de DIALIZE, ENERGIZE, D9482C00002, ZS002 și ZS-003, experții germani au concluzionat că **beneficiul adițional față de comparator pentru tehnologia Lokelma nu a fost dovedit**. Această concluzie s-a bazat pe următoarele argumente:

1. în toate cele 5 studii comparatorul pentru tehnologia Lokelma a fost placebo;
2. niciunul dintre cele 3 studii nu a avut comparator care să respecte terapia comparator validată de experții G-BA;
3. durata studiilor nu a fost considerată a fi suficientă pentru a fi colectate date de siguranță pe termen lung pentru Lokelma.

În raport se amintește că autoritatea G-BA va decide existența sau nu a unui beneficiu adițional pentru tehnologia Lokelma.

Conform raportului publicat, evaluarea experților germani se îndepărtează de cea prezentată de companie în sensul că aceasta din urmă, în loc să ajungă la concluzii pentru întreaga populație țintă, a tras concluzii separate pentru 3 situații clinice pe care le-a definit. Astfel încât, conform evaluării furnizate de companie, tehnologia Lokelma a prezentat beneficii suplimentare pentru pacienții care necesită dializă, precum și pentru faza de corecție, dar nu și pentru faza de întreținere.

#### **4.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, G-BA a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Lokelma, datat 16 septembrie 2021. Concluzia raportului german a

fost că **nu există dovada unui beneficiu suplimentar** pentru Lokelma ca terapie pentru hiperkaliemie la pacienți adulți.

## 5. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Natrii Zirconii Cyclosilicas este rambursat în 15 state membre ale UE pentru tratamentul hiperkaliemiei la adulți. Acestea sunt reprezentate de: Suedia, Franța, Austria, Spania, Grecia, Portugalia, Olanda, Belgia, Luxemburg, Italia, Slovenia, Finlanda, Germania, Bulgaria, Danemarca.

## 6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

### ***6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni***

Hiperkaliemia severă sau hiperkaliemia asociată cu semne clinice (slăbiciune musculară, paralizii, tulburări ale ritmului cardiac și anomalii caracteristice electrocardiografe) frecvent induse de afectarea funcției renale, de utilizarea anumitor medicamente, de insuficiența cardiacă, etc, sunt considerate urgențe medicale care necesită asistență imediată.

Rezultatele unui studiu care a evaluat pe termen lung asocierea dintre traiectoriile măsurătorilor de potasiu și mortalitatea de orice cauză, au arătat că nivelurile de potasiu dinaintea unui eveniment hiperkaliemic sever nu prezic mortalitatea, însă în urma unui episod de hiperkaliemie acută severă, cinetica serială a traiectoriilor de potasiu prezice riscul de deces. După dezvoltarea hiperkaliemiei severe, hiperkaliemia recurentă este o constatare frecventă, mai ales în timpul primelor 6 luni de la externare. În timpul monitorizării pacienților după externare, trecerea de la niveluri normale de K<sup>+</sup> la niveluri mai ridicate de potasiu sau persistența valorilor ridicate de K<sup>+</sup> au fost asociate cu un risc mai mare de deces. Rezultatele studiului amintit, au evidențiat că după un episod de hiperkaliemie acută severă, aproximativ jumătate dintre pacienții spitalizați (42.5%) au decedat într-o perioadă de urmărire (17,3 luni) de mai puțin de 2 ani. Deși profilul clinic tipic al pacienților cu hiperkaliemie acută severă a implicat existența unui număr mare de comorbidități, precum boala cronică de rinichi, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat și boala coronariană, aproximativ 25% dintre pacienții incluși în studiu nu au avut boală cronică de rinichi, ceea ce evidențiază că hiperkaliemia este o afecțiune letală și imprevizibilă.

Alte date din literatura de specialitate atestă că la pacienții cu boală cronică de rinichi, după un eveniment inițial de creștere a nivelului de K<sup>+</sup>, este frecvent observată recurența; perioadele de timp dintre episoadele de hiperkaliemie tind să devină tot mai scurte, cu fiecare episod succesiv.

În general, pacienții care se confruntă cu episoade recurente de hiperkaliemie prezintă un risc foarte înalt de deces.

Netratată hiperkaliemia crește semnificativ riscul de deces.

În acest context, amintim că tehnologia Lokelma este recomandată de Ghidul Consiliului European de Resuscitare din anul 2021 pentru tratarea hiperkaliemiei amenințătoare de viață, dar și a formelor moderate de hiperkaliemie.

**6.2.DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Conform rezultatelor studiilor clinice prezentate succint la secțiunea Eficacitate și Siguranță din cadrul acestui raport, **terapia cu Lokelma a demonstrat că determină menținerea remisiunii pe o durată mai mare de 3 luni.**

**6.3.DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor furnizate pe site-ul orphanet, hiperkaliemia nu reprezintă o boală rară, însă este o afecțiune care poate pune viața în pericol.

## 7. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	15
National Institute of Health and Care Excellence (NICE) /SMC	7
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE	25
Stadiul evolutiv al bolii (6.1, 6.2)	20
<b>TOTAL: 67 de puncte</b>	

## 8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Natrii Zirconii Cyclosilicas** evaluat pentru indicația terapeutică „**Tratamentul hiperkaliemiei la adulți**”, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Natrii Zirconii Cyclosilicas** evaluat și indicația terapeutică „**Tratamentul hiperkaliemiei la adulți**„.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Lokelma
2. EPAR Lokelma
3. AVIZ HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20440\\_LOKELMA\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT20440.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20440_LOKELMA_PIC_INS_AvisDef_CT20440.pdf)
4. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta599/resources/sodium-zirconium-cyclosilicate-for-treating-hyperkalaemia-pdf-82607272135621>
5. AVIZ SMC, <https://scottishmedicines.org.uk/media/5371/sodium-zirconium-cyclosilicate-lokelma-final-august-2020docx-for-website.pdf>, <https://scottishmedicines.org.uk/media/7208/sodium-zirconium-lokelma-abb-final-oct-2022docxfor-website.pdf>
6. Aviz IQWIG, [https://www.iqwig.de/download/a21-40\\_sodium-zirconium-cyclosilicate\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-40_sodium-zirconium-cyclosilicate_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
7. Aviz G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5022/2021-09-16\\_AM-RL-XII\\_Natrium-Zirconium-Cyclosilicat\\_D-664\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5022/2021-09-16_AM-RL-XII_Natrium-Zirconium-Cyclosilicat_D-664_BAnz.pdf)
8. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
9. Harrison, Internal Medicine, ediția 14
10. KUMAR și CLARK, Medicină Clinică, ediția 10
11. Compendiu de specialități medico-chirurgicale, Victor Stoica & Scripcariu Viorel
12. Long-term mortality and trajectory of potassium measurements following an episode of acute severe hyperkalaemia Nephrol Dial Transplant (202 ) – doi: 10.1093/ndt/gfab003 Advance Access publication 28 January 2021 the 2 37: 522 530
13. Elevated potassium levels in patients with chronic kidney disease: occurrence, risk factors and clinical outcomes— a Danish population-based cohort study
14. Ghidul Consiliului European de Resuscitare 2021
15. MSD Manual Professional Version, <https://www.msdmanuals.com/professional>
16. Dezechilibre electrolitice cu prognostic vital, Cardioportal | Societatea Romana de Cardiologie, <https://www.cardiportal.ro>

Raport finalizat în data de: 11.11.2024

Director General DGIF  
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu