

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_049

Patiromersorbitekskalsium (Veltassa)  
til behandling av hyperkalemi hos  
voksne med hjertesvikt

Oppsummering av innsendt  
dokumentasjon

03-12-2021

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Veltassa (patiromersorbitekskalsium) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt (ID2021\_049). Legemiddelverket har *oppsummert* effekt og sikkerhet ved bruk av Veltassa i henhold til bestilling fra Bestillerforum, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vifor Pharma Nordiska AB.

### Bakgrunn

Veltassa er fra tidligere innført til behandling av hyperkalemi ved nyresvikt. Veltassa øker utskillelse av kalium i feces gjennom binding av kalium i lumen i mage-tarmkanalen, noe som fører til en reduksjon av serumkaliumnivåer. Denne metodevurderingen omhandler Veltassa til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt. Den generelle kliniske effekten av Veltassa ved behandling av hyperkalemi er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen. Om lag 500 pasienter er aktuelle for behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hvert år i Norge.

### Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt i norsk klinisk praksis

Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktspasienter i norsk klinisk praksis. Pasienter med akutt, alvorlig hyperkalemi vil ofte hospitaliseres og intensivbehandles. Behandlingsstrategier i vedlikeholdsfasen har tradisjonelt fokusert i å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og ved å justere dosen av RAAS-inhiberende legemidler. Ifølge klinikere Legemiddelverket tidligere var i kontakt med, er det vanlig at kaliumreduserende behandling igangsettes når kaliumnivået stiger mot 6,0 mmol/L, dvs. moderat-alvorlig hyperkalemi. I oktober 2020 ble natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma), et kaliumbindende middel med lik virkningsmekanisme som Veltassa, godkjent til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt begrenset til situasjoner hvor serumkaliumnivå er lik eller høyere enn 6 mmol/l.

### Effektdokumentasjon

Effekten av Veltassa er undersøkt i 4 randomiserte kliniske studier hos over 1000 pasienter med kronisk nyresykdom og/eller hjertesvikt (n=446 med hjertesvikt); to behandlingsstudier hvor alle pasienter hadde hyperkalemi (>5,0 mmol/l) (AMETHYST-DN og OPAL-HK) og to forebyggingsstudier hos pasienter med normale kaliumnivåer behandlet med Veltassa samtidig med spironolakton (PEARL-HF og AMBER). Studien hadde en varighet fra 4 til 52 uker. Veltassa reduserte serumkalium og opprettholdt normale serumkaliumnivåer uavhengig av serumkaliumnivå ved oppstart av studiene, underliggende årsak til hyperkalemi, komorbiditeter eller samtidig bruk av RAAS-hemmere og/eller spironolakton.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

### LIS-anbud

Ytterligere informasjon angående LIS anbud vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	5
LOGG .....	6
ORDLISTE .....	7
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>8</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT .....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i> .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT .....	10
1.4.1 <i>Behandling med patiomer</i> .....	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	10
1.4.3 <i>Plassering av patiomer i behandlingstilbudet</i> .....	11
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>12</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	12
REFERANSER.....	20
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	22

**LOGG**

<b>Bestillings-ID:</b>	ID2021_049 Patiromer (Veltassa) Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt hos voksne.
<b>Ordlyd i bestilling:</b>	En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for patiromer (Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
<b>Forslagstiller:</b>	Leverandør
<b>Legemiddelfirma:</b>	Vifor Pharma Nordiska AB
<b>Preparat:</b>	Veltassa
<b>Virkestoff:</b>	Patiromersorbitekskalsium
<b>Indikasjon:</b>	Behandling av hyperkalemi hos voksne
<b>ATC-nr:</b>	V03A E10
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	19-07-2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-04-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-06-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	02-09-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	
[Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	
Rapport ferdigstilt:	03-12-2021
Saksbehandlingstid:	178 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 178 dager.
Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi

## ORDLISTE

---

AA	aldosteronantagonist
ACE	angiotensinkonverterende enzym
AOBP	automatisk kontorblodtrykk
ARB	angiotensinreseptorblokker
ARNi	angiotensinreseptor-reprilysin inhibitor
CKD	kronisk nyresykdom
CV	kardiovaskulær
eGFR	estimert glomerulær filtrasjons rate
HF	hjertesvikt (heart failure)
KI	konfidensintervall
LIS	sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
mmHg	millimeter kvikksølv
MRA	mineralkortikoid reseptor-antagonist
MT	markedsføringstillatelse
RAAS	renin-angiotensin-aldosteron-systemet
RAASi	RAAS-inhibitor
S-K	serum-kaliumnivå
ZS	natriumzirkoniumsyklosilikat

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes patiromersorbitekskalsium (i det videre forkortet patiromer, handelsnavn Veltassa) til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt. Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering, med *oppsummering* (ikke vurdering) av effekt og sikkerhet av patiromer i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2021\_049).

Patiromer fikk markedsføringstillatelse (MT) 19.07.2017 og forhåndsgodkjent refusjon på blå resept for indikasjonen hyperkalemi ved nyresvikt 01.10.2018 (1). Natriumzirkoniumsyklosilikat (i det videre forkortet ZS, handelsnavn Lokelma) er et annet kaliumbindende legemiddel som fikk MT 22.03.2018 og samme forhåndsgodkjent indikasjon som patiromer i juni 2019 (2). Finansieringsansvaret for både patiromer og ZS ble overført fra folketrygd til de regionale helseforetakene 01.09.2020, hvor de konkurrerer videre i LIS 2030 – sammenligningsgruppe 5 - *Til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med kronisk nyresvikt som får hyperkalemi på grunn av behandling med hemmere av renin-angiotensinsystemet*.

I oktober 2020 ble ZS innført til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l hos voksne med hjertesvikt. Denne metodevurderingen gjelder patiromer til behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt.

En oppsummering av behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av patiromer til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

## 1.2 HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT

Kalium er normalt tett regulert i kroppen, og det er betydelig høyere kaliumkonsentrasjoner inne i cellene enn i blod og annen ekstracellulærvæske. Serumkalium over 5,0 mmol/L regnes som hyperkalemi og er en potensielt livstruende elektrolyttforstyrrelse (3, 4). Ulike grenseverdier for serum-kaliumnivå er benyttet i litteraturen, men en vanlig brukt definisjon av hyperkalemi er serum-kalium over 5,0 mmol/l (5, 6). Serum-kaliumnivåer mellom 5,1 og 5,9 mmol/l omtales ofte som lett/mild hyperkalemi, 6,0 til 6,9 mmol/l som moderat og >7,0 mmol/l som alvorlig hyperkalemi (6). Det er mange mulige årsaker til hyperkalemi, men som regel skyldes den redusert utskillelse av kalium via nyrene, med kronisk nyresvikt som en av de vanligste årsakene. Metabolsk acidose og andre akutte stressituasjoner i kroppen kan også føre til hyperkalemi (5, 6). De mest fremtredende symptomene ved hyperkalemi er muskelsvakhet og paralyse, hjerterarytmier kan også oppstå. Hyperkalemi ses blant annet hos hjertesviktspasienter hvor elektrolyttforstyrrelser ofte utløses av medikamenter (5). En sammenheng mellom hyperkalemi og dårligere prognose er observert i ulike situasjoner; hos pasienter med hjerte- og nyresykdom og i



sammenheng med akutte innleggelser (7). Hyperkalemi er blant annet assosiert med økt mortalitet hos pasienter med hjertesvikt og hjerteinfarkt (8-10).

Hjertesvikt (HF) er et symptomatisk endepunkt for mange ulike hjerterelaterte sykdommer hvorav koronar hjertesykdom og hypertensjon er de vanligste. Hjertesvikt er ofte assosiert med komorbiditeter som kronisk nyresvikt, diabetes mellitus og anemi (11). Tilstanden karakteriseres av en progressiv reduksjon av hjertes pumpefunksjon som fører til utilstrekkelig blodforsyning og aktivering av sympatikus- og renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS). Mens disse kompensasjonsmekanismene bidrar til å gjenopprette stabil sirkulasjon hos friske pasienter, vil de ved hjertesvikt i stedet føre til økt belastning på hjertemuskulaturen og forverring av sykdomstilstanden (3, 11).

Medikamentell behandlingen ved hjertesvikt er basert på kombinasjoner av diuretika, betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere og angiotensin II-reseptor-blokkere (ARB). Diuretika, hovedsakelig slyngediuretika (furosemid, bumetanid), brukes ved tegn til væskeretensjon sammen med en ACE-hemmer og betablokker. Hvis ikke tilstrekkelig respons er oppnådd, kan tillegg av et kaliumsparende diuretikum som spironolakton være gunstig (11). Spironolakton tilhører aldosteronantagonister (AA) som er også kjent som mineralokortikoidreseptor antagonister (MRA). Spironolakton i tillegg til standard terapi har vist å redusere risikoen for både morbiditet og mortalitet blant pasienter med alvorlig hjertesvikt (12). RAASi-medisiner, nemlig ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og kaliumsparende diuretika, kan alle gi hyperkalemi (11). Dette kan føre til seponering eller dosereduksjon av viktige legemidler, noe som igjen kan øke risikoen for morbiditet og mortalitet hos pasientgruppen (2). Mange av de ovennevnte legemidlene brukes også i behandlingen av nyresvikt, og i likhet med nyresviktpasienter monitoreres kaliumnivå i serum rutinemessig under behandling (5).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

I Norge anslås prevalensen av hjertesvikt i den generelle befolkningen til ca. 1-2 %, dvs. 50–100 000 mennesker. Prevalensen av sykdommen øker med alderen og er trolig høyere enn 10 % hos de over 70 år (11). Med en stadig eldre befolkning i Norge er det en økende insidens og prevalens (13).

Hyperkalemi hos hjertesviktpasienter forekommer i hovedsak sekundært til RAASi-behandling, og 97 % av hjertesviktpasienter som behandles ved norske hjertesviktpoliklinikker står på behandling med RAAS inhibitorer (13). Antallet norske hjertesviktpasienter med hyperkalemi er ukjent. Samtidig er det mye variasjon i den rapporterte forekomsten av hyperkalemi ved hjertesvikt i litteraturen, noe som fører til svært usikre tall på forekomsten. Legemiddelverket anslo i en tidligere metodevurdering at mellom 0,2 og 1,0 % av hjertesviktpasienter kan ha serumkaliumnivå over 6,0 mmol/l (2). Ifølge kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med metodevurderingen av ZS for tilsvarende indikasjon, vil det være vanlig å initiere tiltak ved et kaliumnivå over 6,0 mmol/L. Dette vil si at mellom 100 og 1 000 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med enten ZS eller patiomer. Noen av disse pasientene vil trolig være overlappende med pasienter som behandles for hyperkalemi ved nyresvikt, slik at det ikke nødvendigvis er snakk om like mange nye pasienter per år (2). Det er antatt i denne rapporten at pasientgrunnlaget vil være det samme som for ZS, dvs. hjertesviktpasienter med hyperkalemi avgrenset til serum-kaliumnivå over 6,0 mmol/l (moderat til alvorlig hyperkalemi).

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Dette kriteriet får kun betydning dersom Vifor Pharma Nordiska AB dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY-analyse.

Ubehandlet hyperkalemi er en svært alvorlig sykdom forbundet med risiko for morbiditet og mortalitet. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har ikke Legemiddelverket utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

### 1.4 BEHANDLING AV HYPERKALEMI VED HJERTESVIKT

#### 1.4.1 Behandling med patiomer

- Indikasjon  
Behandling av hyperkalemi hos voksne.
- Virkningsmekanisme  
Patiomer øker utskillelse av kalium i feces gjennom binding av kalium i lumen i magetarmkanalen. Binding av kalium reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i det gastrointestinale lumen, noe som fører til en reduksjon av serumkaliumnivåer.
- Dosering  
Legemiddelet inntas peroralt i form av pulver blandet i vann. Doseposer á 8,4g og 16,8g er tilgjengelige. Den anbefalte startdosen er 8,4 g patiomer én gang daglig. Den daglige dosen kan justeres i intervaller på én uke eller lengre, basert på serumkaliumnivå og ønsket målområde. Den daglige dosen kan økes eller reduseres med 8,4 g om nødvendig for å nå det ønskede målområdet, opp til en maksimumsdose på 25,2 g daglig.
- Bivirkninger  
Majoriteten av bivirkninger rapportert fra studier var gastrointestinale sykdommer, der de hyppigst rapporterte bivirkningene var forstoppelse (6,2 %), diaré (3 %), abdominal smerte (2,9 %), flatulens (1,8 %) og hypomagnesemi (5,3 %).

Se fullstendig preparatomtale for Veltassa for utfyllende detaljer (14).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er i dag ingen tilgjengelig standardbehandling/nasjonale retningslinjer for hyperkalemi hos hjertesviktpasienter i norsk klinisk praksis. Behandling er avhengig av årsaken og nivået av serumkalium og har som mål å oppnå normokalemi (kaliumnivå mellom 3,5 og 5,0 mmol/l) samt behandle underliggende årsak. Tiltak for å redusere kaliuminntak (kaliumfattig diett) og/eller seponering av legemidler som kan føre til økt kalium kan være tilstrekkelige ved mild hyperkalemi. Kronisk hyperkalemi i pasientgruppen blir ofte behandlet i primærhelsetjenesten i samarbeid med hjertemedisinske poliklinikker (2). Ved akutt hyperkalemi er det viktig å stabilisere hjertefunksjonen med bruk av kalsium og

bringe kalium intracellulært. Disse midlene har bare en forbigående effekt som gjør at hyperkalemi kan oppstå igjen, og bør derfor følges av et kaliumutskillende middel. Ved serumkaliumnivå opp mot 6,0 mmol/l kan det være aktuelt med ZS som hjelper å få kalium utskilt via feces (6). Ved normokalemi som typisk opptrer innen 24–48 timer, går man over til vedlikeholdsbehandling med ZS. Dersom normokalemi ikke oppnås etter 72 timer, bør andre behandlingsstrategier vurderes (15). Slyngediuretika kan hjelpe med utskillelse av kalium gjennom nyrene, og kan brukes ved økt blodvolum (hypervolemi) som ofte ses hos hjertesviktpasienter (6, 16). Hemodialyse bør reserveres for pasienter med alvorlig nyresvikt og som ikke responderer på annen behandling (5, 6). I vedlikeholdsfasen fokuseres behandlingsstrategiene ellers i å redusere kaliumnivået ved å begrense inntaket av kalium (kaliumfattig diett), og justere dosen av RAAS-inhiberende legemidler.

### 1.4.3 Plassering av patiomer i behandlingstilbudet

Andre aktuelle medikamentelle behandlinger er natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) og polystyrenulfonat (Resonium-Calsium). Polystyrenulfonat er ikke anbefalt som vedlikeholdsbehandling (bl.a. pga. dårlig toleranse/bivirkninger og usikker effekt) (2). I tillegg har den en markedsført indikasjon begrenset til hyperkalemi ved akutt og kronisk nyreinsuffisiens (1), men har likevel blitt brukt som kortvarig behandling ved akutt hyperkalemi ved hjertesvikt (5). ZS er som nevnt et kaliumbindende legemiddel som ble metodevurdert og innført til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l hos voksne med hjertesvikt i oktober 2020 (2).

Både ZS og patiomer binder kalium i tarm før absorpsjon og øker utskillelse av kalium i feces. ZS binder kalium gjennom hele mage-tarmkanalen og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i lumen i mage-tarmkanalen. Dette fører til senket serumkaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi (17). ZS begynner å senke serum-kaliumkonsentrasjonen allerede fra 1 time etter inntak, og normokalemi kan typisk oppnås innen 24 til 48 timer. ZS kan forbigående øke pH i magesekken og bør derfor administreres minst 2 timer før eller etter enkelte orale legemidler (17). Patiomers virkningsstart inntreffer 4–7 timer etter administrering, og legemiddelet skal administreres med 3 timers mellomrom til andre orale legemidler grunnet potensialet til å binde enkelte orale legemidler (14). Begge legemidlene doseres 1 gang daglig.

Per i dag er kun ZS innført til vedlikeholdsbehandling av hyperkalemi ved hjertesvikt i norsk klinisk praksis (17). Det antas at ZS er brukt i henhold til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder, dvs. til voksne med hjertesvikt og serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/l, og at patiomer vil bli brukt i lik linje som ZS i dag i norsk klinisk praksis. Introduksjon av patiomer vil dermed komme som et behandlingsalternativ til ZS for den aktuelle pasientpopulasjonen.

## **2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON**

---

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontroll-arm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>Studie 1</b> <b>AMETHYST-DN</b> <a href="#">NCT01371747</a> (18)	Pasienter med hyperkalemi, type 2 diabetes og CKD på RAASi-behandling (n=304)	3 randomiserte startdoser av patiomer på 4,2 g, 8,4 g eller 12,6 g to ganger daglig (ved mild hyperkalemi) / 8,4 g, 12,6 g eller 16,8 g to ganger daglig (ved moderat hyperkalemi)	Ingen	Gjennomsnittlig endring fra baseline i S-K etter 4 uker eller før dosetitrering  Frekvensen og alvorlighetsgraden av bivirkninger til uke 52	Gjennomsnittlig endring fra baseline i S-K etter 8 uker eller før dosetitrering  Gjennomsnittlig endring fra baseline i S-K i uke 52
<b>Studie 2</b> <b>OPAL-HK</b> <a href="#">NCT01810939</a> (19)	Del A: Pasienter med hyperkalemi, CKD stadium 3-4 på stabil RAASi-behandling (n=243)	Del A: Patiomer, 4,2 g to ganger daglig (ved mild hyperkalemi) og 8,4 g to ganger daglig (ved moderat hyperkalemi)	Del A: Ingen	Del A: Gjennomsnittlig endring i S-K [tidsramme: 4 uker]	Del A: Andel pasienter med S-K 3,8-5,1 mmol/L [tidsramme: 4 uker]
	Del B: Pasienter med S-K >5,5 mmol/l ved oppstart, og 3,8-5,1 mmol/L ved slutten av del A (n=107)	Del B: patiomer (fortsett behandling) i 8 uker	Del B: Placebo (seponering av patiomer)	Del B: Forskjell i median endring i S-K [tidsramme: 4 uker]	Del B: Andel pasienter med tilbake-vendende hyperkalemi*
<b>Studie 3</b> <b>PEARL-HF</b> <a href="#">NCT00868439</a> (20)	Pasienter med hjertesvikt og tidligere hyperkalemi (som førte til seponering av RAASi), eller CKD, satt på spironolakton (n=ca.100)	Patiomer, 12,6 g to ganger daglig	Placebo	Endring i S-K fra baseline [tidsramme: 4 uker]	Andel pasienter med S-K >5,5 mmol/L [tidsramme: 4 uker]  Andel pasienter som økte spironolakton dosen til 50 mg daglig
<b>Studie 4</b> <b>AMBER</b> <a href="#">NCT03071263</a> (21)	Pasienter med ukontrollert hypertensjon og CKD satt på spironolakton (n=295)	Patiomer 8,4 g en gang daglig	Placebo	Andel pasienter som fortsatte med spironolakton ved uke 12	Blodtrykksendringer (AOBP, SBP) fra baseline til uken 12 eller siden oppstart med blodtrykksmedisin

AOBP – automatisk kontorblodtrykk, CKD – kronisk nyresykdom, HF – hjertesvikt, RAASi – Renin-angiotensin-aldosteron-systemet inhibitor, SBP – systolisk blodtrykk, S-K – serumkalium

\*(to definisjoner: >5,1 mmol/L og >5,5 mmol/L)

## Studier som pågår

Relevante pågående studier med patiomer finnes oppsummert i tabellen under.

Tabell 2: Oversikt over pågående, innsendte studier

<b>STUDIE</b>	DIAMOND <a href="#">NCT03888066</a>	CARE-HK <a href="#">NCT04864795</a>
<b>Offisiell tittel</b>	Patiomer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure	Cardiovascular and Renal Treatment in Heart Failure Patients With Hyperkalaemia or at High Risk of Hyperkalaemia
<b>Type studie</b>	Fase IIIb, multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert parallelgruppestudie med screening og 12-ukers innkjøringsfase (optimalisering av RAASi, inkludert MRA behandling) etterfulgt av en randomisert seponeringsfase	Registerstudie som tar sikte på å evaluere RAASi-behandlingsmønstre i klinisk praksis sammenlignet med de retningslinje-baserte anbefalingene. [tidsramme: 48 måneder]
<b>Populasjon</b>	Hyperkalemiske hjertesviktpasienter på RAASi-behandling / hjertesviktpasienter med tidligere hyperkalemi* som førte til dosereduksjon eller seponering av RAASi-medisiner n= 878	Hjertesviktpasienter på RAASi-behandling inkl. MRA eller indikasjon for oppstart, hyperkalemiske* eller med risiko for hyperkalemi. Estimert n=5000
<b>Primære utfallsmål</b>	Endringer i serumkaliumnivåer fra baseline	Andel pasienter etter RAASi-optimalisering totalt sett  Andel pasienter etter RAASi-optimalisering med hyperkalemi hendelser
<b>Sekundære utfallsmål</b>	Tid til første hyperkalemi hendelse (S-K >5,5 mEq/L)  Varig mulighet til å holde seg på MRA-måldosen (på henholdsvis 50 mg daglig spironolakton eller eplerenon)  Undersøke rapporterte hendelser med hyperkalemi (første og tilbakevendende hendelser)  Hyperkalemi relaterte harde endepunkter (win ratio): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tid til CV-død</li> <li>- Totalt antall CV-innleggelse</li> <li>- Totalt antall hyperkalemi og toksisitetshendelser med S-K &gt;6,5 mEq/L</li> <li>- Totalt antall hyperkalemi hendelser med S-K &gt;6,0-6,5 mEq/L og S-K &gt;5,0 mEq/L</li> </ul> RAASi-brukspoeng (win ratio) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Død av alle årsaker</li> <li>- Forekomst av en CV-sykehusinnleggelse</li> <li>- HF-medisinbruk og dose for i) en ACEi/ARB/ARNi, ii) en MRA og iii) en betablokker</li> </ul>	Hyperkalemi hendelser etter optimalisering av RAASi-behandling
<b>Tidsperspektiv Resultater</b>	Studie avsluttet. Resultater vil bli publisert våren 2022.	Estimert avsluttet Mai 2025

ACEi – angiotensinconverterende enzym inhibitor, ARB – angiotensinreseptorblokker. ARNi – angiotensinreseptor-reprilysin inhibitor, CKD – kronisk nyresykdom, CV – kardiovaskulær, HF – hjertesvikt, MRA – Mineralkortikoid reseptor-blokker, RAASi – Renin-angiotensin-aldosteron-systemet inhibitor, S-K – serumkalium

\*definert som S-K >5.0 mEq/L

## Innsendt klinisk dokumentasjon

### Studie 1 (AMETHYST-DN)

AMETHYST-DN er en multisenter, åpen, randomisert, dosefinnende fase II studie som ble utført for å bestemme optimal startdose, effekt og sikkerhet for patiomer ved behandling av hyperkalemi hos hypertensive pasienter med diabetisk nefropati som allerede brukte ACE-hemmer og/eller angiotensin-II-antagonist, med eller uten spironolakton. Effekten av patiomer på serumkaliumnivå ble vurdert hos 304 høyrisikopasienter i alder 30-80 år etter 4 uker. Alle pasienter i studien hadde mild (>5,0 til 5,5 mmol/L) eller moderat (>5,5 til <6,0 mmol/L) hyperkalemi, CKD, type 2 diabetes og fikk behandling med RAAS-hemmer. 35 % hadde hjertesvikt (HF) (22). Pasienter med baseline serumkalium på >5,0 til 5,5 mmol/L fikk en innledende dose på 8,4 g patiomer per dag og hadde en gjennomsnittlig daglig dose på 14 g. Pasienter med baseline serumkalium på >5,5 mmol/L til <6,0 mmol/L fikk en innledende dose på 16,8 g patiomer per dag og hadde en gjennomsnittlig daglig dose på 20 g under hele studien (14).

Studien viste at patiomer signifikant reduserte kaliumnivået i serum på tvers av dosegrupper (8,4-33,6 g/d,  $p < 0,0001$ ) i løpet av 4 uker hos pasienter med varierende alvorlighetsgrad av hyperkalemi (23). 85,4 % og 89,1 % av pasientene med mild hyperkalemi ved baseline, og 72,6 % og 82,9 % av de med moderat hyperkalemi, hadde S-K innenfor målområdet (4-5 mmol/L) etter henholdsvis 4 og 8 uker (23). Patiomer opprettholdt normale kaliumnivåer i serum over 52 uker (18, 22). 89 % og 85,5 % av de med mild hyperkalemi ved baseline, og 89 % og 89,8 % av de med moderat hyperkalemi, hadde S-K innenfor målområdet (3,8-5 mmol/L) etter henholdsvis 28 og 52 uker (23).

Patiomer hadde tilsvarende kaliumsenkende effekt hos HF undergruppen som hos den øvrige studiepopulasjonen (22). Etter 4 uker (eller på tidspunktet for første titrering) var gjennomsnittlig endring i S-K fra baseline hos HF-pasienter  $-0,64$  mmol/L for de med mild hyperkalemi og  $-0,97$  mmol/L for de med moderat hyperkalemi ( $p < 0,0001$  for begge). Resultater hos pasienter uten HF var  $-0,60$  mmol/L for mild hyperkalemi og  $-1,01$  mmol/L for moderat hyperkalemi ( $P < 0,0001$  for begge). I HF-undergruppen hadde  $\geq 88$  % av pasientene med mild hyperkalemi og  $\geq 73$  % med moderat hyperkalemi S-K innenfor målområdet ved hvert planlagt besøk fra uke 12 til uke 52. I undergruppen uten HF var andelene henholdsvis  $\geq 84$  % og  $\geq 79$  % (22).

### Studie 2 (OPAL-HK)

OPAL-HK er en to-delt multisenter, enkelblindet, randomisert, fase III seponeringsstudie med pasienter mellom 18 og 80 år, kronisk nyresykdom stadium 3-4 og hyperkalemi (S-K 5,1-6,5 mmol/L), på stabil dose av minst en RAAS-hemmer (dvs. ACE-hemmer, ARB eller MRA). Ca. 97 % av pasientene hadde hypertensjon, 57 % hadde diabetes type 2, og 42 % hadde hjertesvikt.

#### *Del A*

I del A av studien ble 243 pasienter (102 av de hadde hjertesvikt) behandlet med patiomer i 4 uker. Pasienter med baseline S-K på 5,1 mmol/L (mEq/L) til <5,5 mmol/L (gruppe 1) fikk en startdose på 8,4 g patiomer per dag (som en delt dose), og pasienter med baseline S-K på 5,5 mmol/L til <6,5 mmol/L (gruppe 2) fikk en startdose på 16,8 g patiomer per dag (som en delt dose). Dosen ble ukentlig titrert etter behov basert på serumkaliumnivået med mål å opprettholde S-K i målområdet (3,8 mmol/L til < 5,1 mmol/L). De gjennomsnittlige daglige dosene av patiomer var 13 g og 21 g hos henholdsvis gruppe 1 og 2.

Etter 4 uker var den gjennomsnittlige endringen i S-K fra baseline  $-0,65$  mmol/L (95 % konfidensintervall (KI)  $[-0,74, -0,55]$ ) i gruppe 1 og  $-1,23$  mmol/L (95 % KI  $[-1,31, -1,16]$ ) i gruppe 2. For HF-pasienter var endringen henholdsvis  $-0,74$  mmol/L (95 % KI  $[-0,91, -0,57]$ ) og  $-1,26$  mmol/L (95 % KI  $[-1,40, -1,12]$ ) (24). Totalt, 76 % (95 % KI [70 %, 81 %]) av pasientene hadde S-K i målområdet ved uke 4, noe som også gjaldt for pasientene med hjertesvikt (14, 23, 24). Den gjennomsnittlige daglige dosen hos hjertesviktpasienter var 17,8 g.

#### *Del B*

I del B ble 107 pasienter (49 av de hadde hjertesvikt (24)) med baseline S-K på 5,5 mmol/L til  $<6,5$  mmol/L i del A og med S-K i målområdet (3,8 mmol/L til  $<5,1$  mmol/L) ved uke 4 i del A, og som fremdeles fikk RAAS-hemmende behandling, randomisert til å fortsette med patiomer eller å motta placebo i 8 uker for å evaluere effekten på S-K av å seponere patiomer. Hos pasienter som ble randomisert til patiomer, var den gjennomsnittlige daglige dosen 21 g (14).

Flere placebopasienter (91 % [95 % KI [83 %, 99 %]) enn patiomerpasienter (43 % [95 % KI [30 %, 56 %]) fikk S-K  $\geq 5,1$  mmol/L. Dette gjenspeiles også i at forekomsten av tilbakevendende hyperkalemi (definert som et kaliumnivå  $\geq 5,5$  mmol/L) var 4 ganger høyere i placebogruppen enn i patiomer-gruppen (60 % mot 15 %,  $p < 0,001$ ) (14, 19). Videre, 52 % av placebomottakerne seponerte sin RAAS-hemmende behandling på grunn av tilbakevendende hyperkalemi, sammenlignet med 5 % av pasientene som fikk patiomer (14).

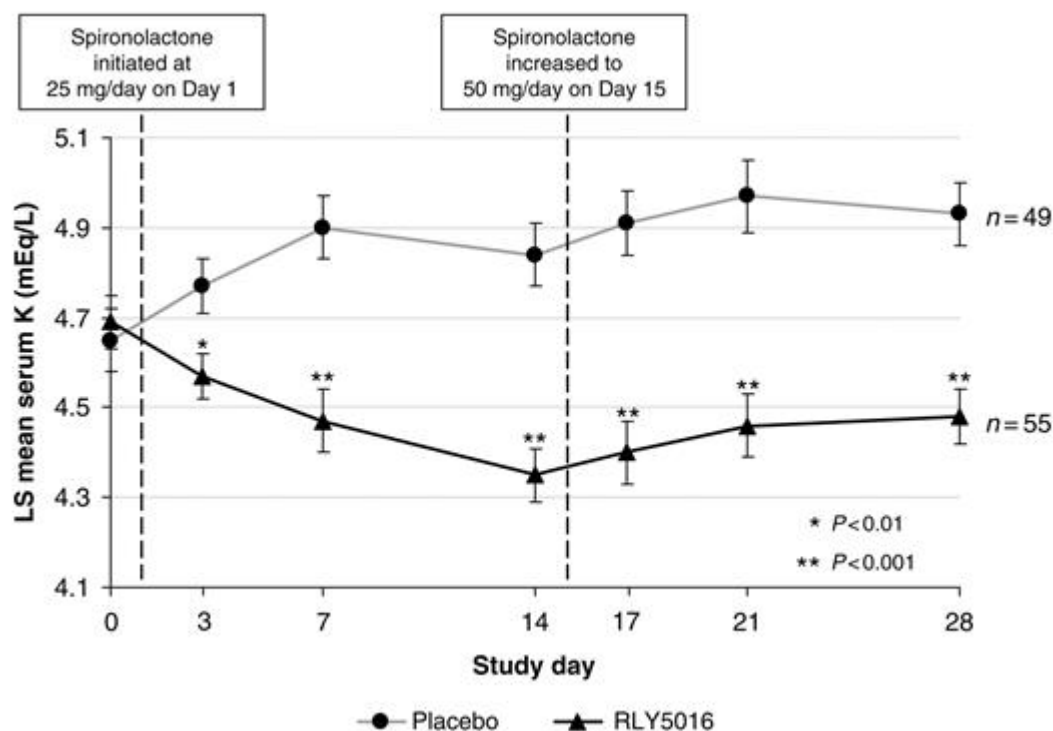
95% av HF pasienter i placebogruppen fikk tilbakevendende hyperkalemi med påfølgende seponering av RAAS-hemmende behandling hos 45 % (24). Tilbakevendende hyperkalemi oppsto hos 36 % av patiomerpasienter med HF, og alle kunne fortsette med sin RAAS-hemmende behandling. 11 % av de hadde også behov for justering av patiomer-dosen. Median endring i S-K fra baseline til uke 4 var 0,74 mmol/L for pasienter med hjertesvikt som tok placebo og 0,10 mmol/L for de som tok patiomer. Dette utgjør 0,64 mmol/L (95 % KI [0,29, 0,99]) i forskjell mellom gruppene som er konsistent med resultatene hos den totale studiepopulasjonen (0,72 mmol/L; 95 % KI [0,46, 0,99]) (19).

#### Studie 3 (PEARL-HF)

PEARL-HF er en multisenter-, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, parallell-gruppe fase II studie som undersøkte effekt og sikkerhet av patiomer 12,6 g to ganger daglig mot placebo hos hjertesviktpasienter med indikasjon for oppstart med spironolakton og risiko for å utvikle hyperkalemi. 105 normokalemiske pasienter ( $\geq 18$  år med gjennomsnittsalder 68,3 år og S-K 4,3–5,1 mmol/L ved screening), med eller uten nyresykdom behandlet med ACE-hemmer eller ARB og beta-blokker, ble samtidig startet på 25 mg spironolakton daglig. Etter 2 uker fikk pasienter med S-K mellom 3,5 og 5,1 mmol/L økt spironolaktondosen til 50mg daglig. Ved S-K  $\leq 5,5$  mmol/L fortsatte pasientene med 25mg, mens ved S-K over 5,5 mmol/L eller under 3,5 mmol/L ble spironolaktonbehandlingen avbrutt (14, 20).

På slutten av studien (etter 28 dager) hadde patiomer-gruppen lavere S-K sammenlignet med placebo med en forskjell mellom behandlingsgruppene på  $-0,45$  mmol/L ( $p < 0,001$ ) (se figur 1) (20). 7,3 % av patiomerbehandlende pasienter utviklet hyperkalemi (S-K  $> 5,5$  mmol/L) mot 24,5 % i placebogruppen ( $p=0,027$ ) (14). Patiomer gjorde det videre mulig å øke spironolaktondosen hos 90,9 % av pasientene mot 73,5 % i placebogruppen ( $p=0,022$ )(14).





Figur 1. Endringer i serumkalium i PEARL-HF studie (20), \*viser til  $p < 0,01$ , og \*\* viser til  $p < 0,001$

#### Studie 4 (AMBER)

AMBER er en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebo kontrollert fase II studie over 12 uker som inkluderte 295 pasienter  $\geq 18$  år (gjennomsnittsalder 68,1 år) med CKD (eGFR 25–45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), resistent hypertensjon og S-K mellom 4,3 og 5,1 mmol/L. Resistent hypertensjon ble definert som systolisk blodtrykk på 135–160 mmHg til tross for antihypertensiv behandling, inkludert diuretika og RAAsi. Omtrent 45 % av deltakerne hadde hjertesvikt (21). Studiens formål var å undersøke om patiomer kunne muliggjøre samtidig spironolakton-behandling hos pasienter med resistent hypertensjon og CKD (21). Pasientene fikk patiomer (8,4 g en gang daglig) eller placebo i tillegg til sine vanlige blodtrykksmedisiner. De ble også startet på spironolakton 25 mg en gang daglig. Dosetitreringer for patiomer (opptil 25,2 g daglig) for å opprettholde S-K 4–5,1 mmol/L var tillatt etter 1 uke. Etter uke 3 ble spironolakton-dosen økt til 50 mg daglig for pasienter med systolisk blodtrykk  $\geq 120$  mmHg og serumkalium  $\leq 5,1$  mmol/L (14).

Flere pasienter i patiomer-gruppen enn i placebogruppen (85,7 % mot 66,2 %) kunne fortsette spironolakton-behandlingen med 19,5 % (95 % KI [10,0–29,0];  $p < 0,0001$ ) forskjell mellom gruppene (21). I tillegg fikk signifikant flere pasienter spironolakton 50 mg daglig (69,4 % versus 51,4 %) (14). Resultatene i HF undergruppen var konsistente med de i totalpopulasjonen (25). I HF-undergruppen forble 84,1 % av pasientene som fikk patiomer mot 38,1 % av pasientene som fikk placebo på spironolakton-behandling; 16 % (95 % KI [1,8, 30,2];  $p = 0,0504$ ) forskjell mellom gruppene (25). Hyperkalemi (S-K  $\geq 5,5$  mmol/L) ble observert i større grad i placebogruppen sammenlignet med patiomergruppen (64,2 % versus 35,4 %,  $p$

<0,0001)(14, 21). Dette gjaldt også for HF-undergruppen hvor 61 % av pasientene i placebogruppen fikk hyperkalemi mot 44 % i patiomergruppen (25).

### Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til patiomer er oppsummert i preparatomtalen (14). Majoriteten av bivirkninger rapportert var gastrointestinale sykdommer, der de hyppigst rapporterte bivirkningene var forstoppelse (6,2 %), diaré (3 %), abdominal smerte (2,9 %), flatulens (1,8 %) og hypomagnesemi (5,3 %).

Gastrointestinale sykdomsreaksjoner var generelt milde til moderate, fremsto ikke som doserelaterte, gikk vanligvis over spontant eller med behandling, og ingen ble rapportert som alvorlige. Hypomagnesemi var mild til moderat, og ingen pasienter utviklet et serummagnesiumnivå på <1 mg/dl (0,4 mmol/l).

Bivirkninger er oppgitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) og mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ )

Tabell 3: Oversikt over bivirkninger (14).

<b>Organklassesystem</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypomagnesemi	
Gastrointestinale sykdommer	Obstipasjon Diaré Abdominal smerte Flatulens	Kvalme Oppkast

### Hypokalemi

Hypokalemi oppsto i ca. 3-6 % av studiedeltakerne de første 4 ukene med patiomerbehandling, og var som oftest forbigående etter justering av patiomer dosen. Reduksjon i serumkalium med patiomerbehandling ble opprettholdt over 1 år med kronisk behandling og med en lav forekomst av hypokalemi (2,3 %). Ettersom for store doser av patiomer kan føre til hypokalemi, bør nivåene av serumkalium overvåkes. Patiomer skilles ut etter ca. 24 til 48 timer, basert på gjennomsnittlig gastrointestinal transittid. Hvis det fastslås at medisinsk intervensjon er nødvendig, kan egnede tiltak for å gjenopprette serumkalium vurderes (14).

### **Avsluttende merknader**

I henhold til gjeldende bestilling fra Bestillerforum har Legemiddelverket oppsummert klinisk effekt og sikkerhet ved behandling med patiomer. Effekten av patiomer til behandling og forebygging av hyperkalemi hos personer med CKD og/eller hjertesvikt er undersøkt i 4 randomiserte kliniske studier. Studier 1 og 2 (AMETHYST-DN og OPAL-HK) er betraktet som "behandlingsstudier" siden deltakerne hadde forhøyet S-K ved baseline. Studier 3 og 4 (PEARL-HF og AMBER) regnes som "forebyggingsstudier" fordi deltakerne hadde normalt S-K ved baseline, men ble oppstartet samtidig på spironolakton og patiomer. PEARL-HF studien var den eneste studien som inkluderte HF-pasienter uten samtidig CKD. Dokumentasjonen bygger på over 1000 pasienter, hvorav 446 hadde hjertesvikt. Studienes varighet varierer fra 4 til 52 uker.

Patiomer reduserte serumkalium og opprettholdt normale serumkaliumnivåer hos pasienter med kronisk nyresykdom og/ eller hjertesvikt, serumkalium >5,0 mmol/L ved baseline og samtidig bruk av RAASi medisiner i opptil 52 uker. Resultatene hos hjertesviktpasientene var konsistente med de i de totale studiepopulasjonene. I "forebyggingsstudiene" reduserte patiomer antall hyperkalemi hendelser ved samtidig spironolakton behandling, og gjorde det mulig for flere hjertesviktpasienter å få en høyere dose med spironolakton og fortsette med sin behandling. Slik forebyggende behandling med patiomer er ikke innført til bruk i norsk klinisk praksis per dags dato. De to første studiene som ser på behandling av hyperkalemi anses som mest relevante for bruken av patiomer i norsk klinisk praksis. I disse studiene er det lagt til grunn at alle pasienter med hyperkalemi (>5,0 mmol/L) vil ha behov for behandling med patiomer. Dette er ikke i tråd med norsk klinisk praksis hvor det er først aktuelt å initiere behandling ved serumkaliumnivå lik eller høyere enn 6,0 mmol/L.

Legemiddelverket har tidligere lagt til grunn at det ikke er klinisk relevante forskjeller i effekt mellom patiomer og ZS for vedlikeholdsbehandling ved kronisk hyperkalemi hos pasienter med nyresykdom (26). ZS ble senere også innført til behandling av hyperkalemi ved serumkalium nivå lik eller høyere enn 6 mmol/L hos voksne med hjertesvikt. Hvis innført, vil patiomer komme som et ekstra behandlingsalternativ for samme pasientpopulasjon. En oppsummering av behandlingsteknisk og budsjettkonsekvenser ved bruk av patiomer til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk, 03-12-2021

Einar Andreassen  
enhetsleder

Angeliki Louiza Politi

## REFERANSER

---

1. Statens Legemiddelverk. Refusjonsrapport Veltassa [publisert 01.10.2018] [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/V/Veltassa\\_Hyperkalemi%20hos%20voksne\\_2018.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/V/Veltassa_Hyperkalemi%20hos%20voksne_2018.pdf)].
2. Statens Legemiddelverk. Metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten, ID2020\_051 Natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) til behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt [publisert 25.06.2020] [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lokelma\\_hyperkalemi%20ved%20hjertesvikt\\_2020.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lokelma_hyperkalemi%20ved%20hjertesvikt_2020.pdf)].
3. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. *Curr Heart Fail Rep.* 2009;6(4):272-80.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021.
5. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hyperkalemi [updated 07.07.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/akutt-og-mottaksmedisin/tilstander-og-sykdommer/elektrolyttforstyrrelser/hyperkalemi>].
6. Norsk Legemiddelhandbok. T23.3.4 Hyperkalemi [updated February 2021] [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T23.3.4>].
7. Depret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):32.
8. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Moller Hansen S, Nielsen BJ, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2017;38(38):2890-6.
9. Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Kober L, Gislason G, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1(4):245-51.
10. Legrand M, Ludes PO, Massy Z, Rossignol P, Parenica J, Park JJ, et al. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(3):214-21.
11. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Kronisk hjertesvikt 2021 [updated 03.09.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/tilstander-og-sykdommer/hjertesvikt/hjertesvikt-kronisk>].
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-17.
13. Norsk hjertesviktregister. Årsrapport 2020 [publisert 15.06.2021] [Available from: <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2021-08/Norsk%20hjertesviktregister%20%C3%85rsrapport%202020.pdf>].
14. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Preparatomtale Veltassa [oppdatert 12.11.2020] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veltassa-epar-product-information_no.pdf)].

15. Norsk Legemiddelhåndbok. L13.4.1.3 Natriumzirkoniumsyklosilikat [publisert 25.03.2021] [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L13.4.1.3/Natriumzirkoniumsyklosilikat>.
16. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1254-9.
17. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Preparatomtale Lokelma [last updated 07.05.2020] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_no.pdf).
18. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al. Effect of Patiromer on Serum Potassium Level in Patients With Hyperkalemia and Diabetic Kidney Disease: The AMETHYST-DN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(2):151-61.
19. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372(3):211-21.
20. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang IZ, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J*. 2011;32(7):820-8.
21. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10208):1540-50.
22. Pitt B, Bakris GL, Weir MR, Freeman MW, Lainscak M, Mayo MR, et al. Long-term effects of patiromer for hyperkalaemia treatment in patients with mild heart failure and diabetic nephropathy on angiotensin-converting enzymes/angiotensin receptor blockers: results from AMETHYST-DN. *ESC Heart Fail*. 2018;5(4):592-602.
23. Det Europeiske Legemiddelbyrået. EPAR Patiromer, EMA/CHMP/424270/2017 [publisert 18.05.2017].
24. Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, Garza D, Mayo MR, Stasiv Y, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(10):1057-65.
25. Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1462-71.
26. Statens Legemiddelverk. Refusjonsvedtak for natriumzirkoniumsyklosilikat (Lokelma) [publisert 24.05.2019] [Available from: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lokelma\\_hyperkalemi\\_2019.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lokelma_hyperkalemi_2019.pdf).

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

Ingen kommentarer fra Vifor Pharma.