

Sveikatos apsaugos ministerijoje  
**G A U T A**  
2017-10-24 m. d.  
Nr. 9-21871

VAISTU NEBUS SIUNČIAMA



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

2017-10-24 Nr. (118)AR-2/AAA  
2017-06-12 Nr. (1.2.10.3-25)10-5013

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**RENVELA** (sevelamero karbonatas) - 800 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

- Sevelamero karbonatas skirtas hiperfosfatemijos kontrolei suaugusiems pacientams, kuriems atliekama hemodializė arba peritoninė dializė.
- Taip pat sevelamero karbonatas skirtas hiperfosfatemijos kontrolei suaugusiems pacientams, sergantiems lėtinėmis inkstų ligomis ir kuriems dializė neatliekama, o fosforo koncentracija serume  $\geq 1,78$  mmol/l.

Sevelamero karbonatą reikia vartoti taikant kompleksinį gydymo principą: greta šio vaisto galėtų būti papildomai vartojamas kalcis, 1,25-dihidroksi-vitaminas D3 ar vienas jo analogų, siekiant išvengti inkstų kilmės kaulų ligos.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Dializuojamiesiems (Z49)

*Komentaras: Iš pateiktos kompensuoti indikacijos suprantama, kad siūloma kompensuoti sevelamero suaugusių pacientų, kuriems atliekama hemodializė arba peritoninė dializė, hiperfosfatemijos kontrolei. Siūlytume keisti TLK-10-AM kodą į N18.5 – Lėtinė inkstų liga, 5 stadija.*

1.4. Siūlomi apribojimai



Nėra.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

### 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: vaistai hiperfosfatemijai gydyti; ATC kodas – V03A E02.

#### Veikimo mechanizmas

Sevelameras – neabsorbuojamas fosfatus surišantis tinklinės struktūros polimeras, kuriame nėra metalų ir kalcio. Sevelamerą sudaro daugybė aminių, kuriuos nuo polimero pagrindinės grandinės skiria vienas anglies atomas, šie aminorai skrandyje prisijungia protonų. Prisijungę protonų aminorai prijungia neigiamai įkrautus jonus, tokius kaip žarnyne esančius su maistu gautus fosfatus. Sujungdamas fosfatą virškinimo trakte ir sumažindamas jo absorbciją sevelameras sumažina fosforo koncentraciją kraujyje.

#### Dozavimas

##### *Pradinė dozė*

Rekomenduojama pradinė sevelamero karbonato dozė yra 2,4 g ar 4,8 g per parą, atsižvelgiant į klinikinį poreikį ir fosforo koncentraciją serume. Sevelamero karbonatą reikia vartoti tris kartus per parą, valgant.

Fosforo koncentracija pacientų serume	Sevelamero karbonato paros dozė, kuri turi būti suvartojama per 3 kartus valgio metu
1,78 - 2,42 mmol/l (5,5 - 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

\*Vėlesnis dozės koregavimas pagal instrukcijas

Pacientams, anksčiau vartojusiems fosfatus surišančių preparatų (sevelamero hidrochlorido ar kalcio preparatų), sevelamero karbonato turi būti skiriama gramas po gramo, tikrinant fosforo koncentraciją serume optimaliai paros dozei užtikrinti.

##### *Dozės nustatymas ir palaikymas*

Fosforo koncentracija serume turi būti stebima ir sevelamero karbonato dozė titruojama didinant kas 2-4 savaites po 0,8 g 3 kartus per parą (2,4 g per parą), kol pasiekama priimtina fosforo koncentracija serume; vėliau reikia tęsti reguliarią stebėjimą.

Pacientai, vartojantys sevelamero karbonatą turi tvirtai laikytis paskirtos dietos.

Kaip parodė klinikinė praktika, gydymas bus tęsiamas pagal fosforo koncentracijos serume kontroliavimo poreikį, o tikėtina vidutinė paros dozė bus apie 6 g per parą.

### 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogenezinei gydyti	5 <input type="checkbox"/>

## 2.3.

Sevelamero karbonatas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas – V03A E02), su nauju veikimo mechanizmu hiperfosfatemijai kontroliuoti suaugusiems dializuojamiems pacientams, kuriems vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- *INDEPENDENT (2013). Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer Versus Calcium Carbonate in Incident Hemodialysis Patients: Results of an Open-Label 24-Month Randomized Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2013; <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.03.023>.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
INDEPENDENT (2013)	1	0	0	0	0	1	2	

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu

## 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

## INDEPENDENT (2013)

Terapinei naudai nustatyti buvo pateiktas atviras, randomizuotas, daugiacentris, kontroliuojamas, lygiagrečių grupių klinikinis tyrimas, kurio metu dializuojamiems pacientams santykiu 1:1 buvo paskirtas gydymas sevelameru arba fosfatus surišančiais kalcio preparatais.

Į tyrimą buvo įtraukti 466 naujai dializuojami (reikalinga <120 dienų hemodializė) pacientai, kurių amžius buvo daugiau nei 18 metų ir jiems nustatytas lėtinio inkstų nepakankamumo 5 stadija.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į grupes. Tiriamajai grupei buvo skirtas gydymas sevelameru, kurio vidutinė paros dozė - 4300 mg. Kontrolinės grupės pacientams skirtas gydymas fosfatus surišančiais kalcio preparatais. Tyrimas truko 36 mėnesius.

Pradinės serumo kalcio, fosforo ir natrio koncentracijos tarp grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai. Sevelamero ir kalcio karbonato grupėse pradinė kalcio koncentracija (mg/dL) buvo atitinkamai  $9 \pm 0,8$  ir  $8,8 \pm 0,7$  ( $p=0,004$ ). Sevelamero ir kalcio karbonato grupėse pradinė serumo fosforo koncentracija (mg/ dL) buvo atitinkamai  $5,6 \pm 1,7$  ir  $4,8 \pm 1,4$  ( $p<0,001$ ). Pradinė serumo parathormono koncentracija (pg/mmol) sevelamero ir kalcio karbonato grupėse taip pat skyrėsi ir buvo atitinkamai  $265 \pm 187$  ir  $283 \pm 226$  ( $p=0,4$ ).

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – kardiovaskulinis mirštamumas dėl aritmijos. Kardiovaskulinis mirštamumas dėl aritmijos buvo apibrėžtas kaip mirtis dėl širdies aritmijos ar staigi mirtis dėl širdies veiklos sutrikimo (mirtis dėl širdies sustojimo, nežinomos priežasties ar širdies aritmijos). Mirtis dėl aritmijos skiriant sevelamerą buvo nustatyta 2 pacientams (reiškinių dažnis 3,3 [95% PI 0,8-12] 1000 pacientų metų, o skiriant fosfatus surišančius kalcio preparatus – 27 pacientams (reiškinių dažnis 50 [95%PI 34-73] 1000 pacientų metų), rizikos santykis 0,06; 95% PI 0,01-0,25,  $p<0,0001$ ).

Antrinės vertinamosios baigtys: bendras mirštamumas, kardiovaskulinis mirštamumas nuo visų priežasčių, ne kardiovaskulinis mirštamumas. Bendras mirštamumas buvo apibrėžtas kaip bet koks mirtinas įvykis. Kardiovaskulinis mirštamumas dėl visų priežasčių buvo apibrėžtas kaip staigi kardiologinė mirtis, mirtis dėl aritmijos, ūmaus miokardo infarkto, smegenų kraujagyslių ligų ir širdies nepakankamumo. Ne kardiovaskulinis mirštamumas buvo apibrėžtas kaip visos mirtys, išskyrus kardiovaskulinį mirštamumą nuo visų priežasčių.

Skiriant sevelamerą dėl įvairių priežasčių numirė 28 pacientai, o skiriant fosfatus surišančius kalcio preparatus - 100 pacientų, rizikos santykis 0,20, 95%PI 0,13-0,31,  $p<0,0001$ .

Kardiovaskulinis mirštamumas dėl visų priežasčių skiriant sevelamerą buvo nustatytas 9 pacientams (reiškinių dažnis 15 (95%PI 8-29) 1000 paciento metų), o skiriant fosfatus surišančius kalcio preparatus - 79 pacientams (reiškinių dažnis 147 (95%PI 118-184) 1000 paciento metų), rizikos santykis 0,09, 95%PI 0,04-0,19,  $p<0,0001$ ).

Ne kardiovaskulinis mirštamumas skiriant sevelamerą buvo nustatytas 19 pacientų, o skiriant fosfatus surišančius kalcio preparatus - 21 pacientui (rizikos santykis 0,63, 95%PI 0,31-1,25,  $p=0,2$ ).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### INDEPENDENT (2013)

Dažniausiai pasireiškęs ( $\geq 5\%$  pacientų) nepageidaujamas poveikis, kuris galimai arba tikėtina buvo susijęs su sevelamero vartojimu, buvo virškinimo trakto sutrikimai: pykinimas, vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, dujų susikaupimas. Dauguma šių nepageidajamų reiškinių buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi	7 <input type="checkbox"/>

nauju vaistiniu preparatu, pograpiui	
Vaistinis preparatas suteikia pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pograpiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtine terapine naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtine terapine nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtine terapine nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pograpius – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – nenustatyta.

Sevelamero karbonatas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas – V03A E02), su nauju veikimo mechanizmu skirta kontroliuoti dializuojamų suaugusių pacientų, sergančių terminaline inkstų liga, hiperfosfatemiją. Vertinimui pateikto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sevelameras dializuojamiems pacientams, kuriems yra hiperfosfatemija, statistiškai patikimai sumažina kardiovaskulinį mirštamumą dėl aritmijų bei bendrą mirštamumą lyginant su kalcio karbonatu. Dauguma sevelamero sukeltų nepageidaujamų reakcijų susijusios su virškinimo trakto sutrikimais. Klinikiniame tyrime vidutinės pradinės fosforo, kalcio, natrio ir parathormono koncentracijos tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi, todėl pradinės grupių charakteristikos nebuvo tolygios. Šiuo metu dializuojamiems pacientams yra kompensuojamas kalcio acetatas/sunkus magnio subkarbonatas. Tačiau vertinimui pateiktame klinikiniam tyrime sevelamero karbonatas buvo lygintas su kalcio karbonatu, todėl nėra palyginamųjų duomenų su jau kompensuojamu preparatu. Taip pat nėra palyginamųjų duomenų apie sevelamero skyrimą hiperfosfatemijos kontrolei suaugusiems pacientams, sergantiems lėtinėmis inkstų ligomis ir kuriems dializė neatliekama, o fosforo koncentracija serume  $\geq 1,78$  mmol/l. Todėl terapinė vertė lieka nenustatyta.

Viršininkas



Gintautas Barcys

