



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

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

I

Nr.

Nr.

**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

**LIPANTHYL** (*fenofibratas*) - 200 mg kietos kapsulės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

LIPANTHYL vartojamas kaip pagalbinė priemonė, kartu taikant gydymą dieta ir kitą nefarmakologinį gydymą (pvz., mankštą, svorio mažinimą) šiais atvejais:

- sunkios hipertrigliceridemijos, kai yra (arba ne) mažas DTL cholesterolio kiekis, gydymas;
- mišri hiperlipidemija, kai statinų vartoti negalima arba jie nėra toleruojami;
- mišri hiperlipidemija pacientams, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, vartojant kartu su statinais, kai tinkamai kontroliuoti trigliceridų ir DTL cholesterolio nepavyksta.

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

Hipertrigliceridemijos gydymas ir diabetinės retinopatijos progresavimo mažinimas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu (kodas pagal TLK – 10AM – C34).

Komentaras: Pareiškėjas siūlo kompensuoti indikaciją, kuri nėra registruota.

1.4. Siūlomi apribojimai

Jautrumas fenofibratui.

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

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

Farmakoterapinė grupė: fibratai, ATC kodas – C10AB05.

#### Veikimo mechanizmas

Fenofibratas yra fibro rūgšties darinys, kuris aktyvindamas peroksisomos proliferatoriaus aktyvintą alfa tipo receptorių (PPAR $\alpha$ ) reguliuoja lipidų kiekį žmogaus kraujyje.

Aktyvindamas PPAR $\alpha$ , fenofibratas skatina lipoproteinų lipazės gamybą ir slopina apoproteino CIII gamybą. Be to, aktyvinant PPAR $\alpha$  skatinama aktyvesnė apoproteinų AI ir AII sintezė.

#### Dozavimas

Reakcija į vaistinį preparatą turi būti stebima nustatant lipidų kiekį kraujo serume. Jei per 3 mėnesius pakankamos reakcijos nesulaukiama, reikia apsvarstyti papildomas arba kitas gydymo priemones.

Suaugusiesiems rekomenduojama dozė yra 200 mg per parą, vartojama kaip viena kapsulė 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 patogeneziniškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

### 2.3.

Fenofibratas yra gerai žinomas vaistas, įrašytas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą, todėl jo naujoviškumas nevertinamas.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

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

1. ACCORD: Chew EY et al. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. New England J Med 2010; 363: 233–44.
2. FIELD: Keech A et al. Effects of Long-Term Fenofibrate Therapy on Cardiovascular Events in 9795 People with Type 2 Diabetes Mellitus: Randomised Controlled Trial.. Lancet 2005; 366: 1849–61.

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma	
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas			Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
ACCORD Eye	1			1			1	3
FIELD	1			1			1	3

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

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

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti buvo pateikti du randomizuoti, dvigubai akli tyrimai.

#### ACCORD Eye tyrimas

Į ACCORD programą buvo įtraukta 10251 pacientas. Pacientams buvo 2 tipo CD, kuriems nustatyta didelė kardiovaskulinė rizika ir kurie gavo intensyvų arba įprastinį hiperglikemiją koreguojantį gydymą (siektinas gliukoto hemoglobino kiekis atitinkamai <6.0% ar 7.0-7.9%,) ir dislipidemijos gydymą (fenofibrato 160 mg per parą su simvastatinu ar placebo su simvastatinu) ar hipertenzijos gydymą sistoliniam kraujospūdžiui kontroliuoti (tikslas <120 ar <140 mm Hg).

2856 tiriamųjų pogrupyje buvo vertinamas šių intervencijų poveikis po 4 metų diabetinės retinopatijos progresavimui (3 ar daugiau žingsnių pagal *the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Severity Scale*).

ACCORD tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: laikas iki pirmo nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar kardiovaskulinės mirties.

Į AACCORD eye pogrupį atrinkti pacientai. Tie, kuriems buvo nustatyta proliferacinė diabetinė retinopatija, kuri buvo gydyta lazerio fotokoaguliacija ar vitrektomija, buvo neįtraukti į tyrimą.

Pagrindinė šios analizės vertinamoji baigtis buvo sudėtinė: diabetinės retinopatijos progresija mažiausiai trim žingsniais pagal ETDRS sunkumo skalę ar proliferacinės diabetinės retinopatijos, kurią reikia gydyti fotokoaguliacija ar vitrektomija, atsiradimas.

Tiriamiesiems buvo atliekamas detalus oftalmologinis tyrimas tyrimo pradžioje ir po 4 metų.

Pacientų rega buvo tikrinama kas 2 metus.

Tyrimo rezultatai, publikuoti pareiškėjo pateiktame straipsnyje, buvo perskaičiuoti ir publikuoti 2011 m. *New England Journal of Medicines*.

Lentelėje žemiau pateikiami ACCER Eye analizės koreguoti duomenys (Chew E. Update of the ACCORD Eye Study. *N Engl J Med* 2011; 364:188-189 DOI: 10.1056/NEJMc1011499).

**Table 1.** Published and Revised Effects of Intensive Glycemic Control, Fenofibrate, and Intensive Blood-Pressure Control on Progression of Diabetic Retinopathy and Moderate Vision Loss.\*

Treatment	Published Findings			Revised Findings		
	Moderate Vision Loss <i>percent (no./total no.)</i>	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value	Moderate Vision Loss <i>percent (no./total no.)</i>	Adjusted Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Glycemia therapy		0.95 (0.80–1.13)	0.56		0.88 (0.77–1.01)	0.06
Intensive	16.3 (266/1629)			23.8 (409/1715)		
Standard	16.7 (273/1634)			26.3 (457/1737)		
Dyslipidemia therapy†		1.04 (0.83–1.32)	0.73		0.95 (0.79–1.14)	0.57
With fenofibrate	16.0 (145/908)			23.7 (227/956)		
With placebo	15.2 (136/893)			24.5 (233/950)		
Antihypertensive therapy		1.27 (0.99–1.62)	0.06		1.17 (0.96–1.42)	0.12
Intensive	19.4 (145/749)			27.7 (221/798)		
Standard	15.8 (113/713)			24.7 (185/748)		

\* Moderate vision loss was defined as loss of visual acuity by three or more lines in either eye. CI denotes confidence interval.

† Dyslipidemia therapy consisted of simvastatin plus either fenofibrate or placebo.

Tyrimo rezultatai rodo, kad diabetinės retinopatijos progresijai ir vidutiniam regos netekimui gydymas fenofibratu įtakos neturėjo

### FIELD tyrimas

Į FIELD tyrimą buvo įtraukti 9795 vyrai ir moterys nuo 50 iki 79 metų amžiaus, kuriems diagnozuotas cukrinis diabetas arba aterosklerozinė kraujagyslių liga su metaboliniu sindromu, bei pilviniu nutukimu (>90cm vyrams ir >80cm moterims), o jų trigliceridų koncentracija buvo 3,9 mmol/l, DTL <1 mmol/l vyrams ir <1,3 mmol/l moterims bei kraujo spaudimas >135/85 mmHg.

Pacientai buvo randomizuoti santykiu 1:1 į 2 grupes. Tiriamosios grupės pacientams buvo skirtas gydymas fenofibratu (200 mg per dieną). Kontrolinės grupės tiriamiesiems skirtas placebo.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis - nemirtinas miokardo infarktas arba mirtis dėl KŠL. Pacientai buvo stebimi viso tyrimo metu. Buvo atliekami tyrimo vizitai kas 4-6 mėnesius. Per 5 metų laikotarpį vartojantiems fenofibratą kardiovaskulinis mirtingumas arba nemirtinas infarktas konstatuotas 5,2% pacientų, o kontrolinės grupės tiriamiesiems - atitinkamai 5,9%. Šis skirtumas nebuvo kliniškai reikšmingas.

Antrinės vertinamosios baigtys: nemirtinas infarktas; kardiovaskulinių įvykių dažnis; koronarinė revaskuliarizacija ir visa revaskuliarizacija. Lyginant fenofibrato ir kontrolinės grupės rezultatus, reikšmingai sumažėjo nemirtino miokardo infarkto dažnis atitinkamai - 3,2% ir 4,2% (p=0,01). Fenofibrato grupėje kardiovaskulinių įvykių rasta 12,5%, o kontrolinėje grupėje - 13,9% (p=0,035). Fenofibrato grupėje koronarinių revaskuliarizacijų dažnis buvo 5,9%, o placebo grupėje - 7,4% (p=0,003), o visų revaskuliarizacijų atitinkamai - 7,8% ir 9,6% (p=0,001).

Vertinant atskirų grupių duomenis pastebėta, kad fenofibrato grupėje gydymas lazeriu buvo reikalingas rečiau nei placebo grupėje, atitinkamai – 3,4% ir 4,9 % (p<0,001).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

#### ACCORD Eye tyrimas

Fenofibrato dažniausi (>1% ir <10%) šalutiniai reiškiniai yra pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, pilvo pūtimas. Tiek pat dažnai stebimas transaminazių lygio padidėjimas, kuris būna nedidelis ir besimptomis. Reti (>0.1% ir <1%) šalutiniai reiškiniai: galvos skausmas, trombinė embolija, pankreatitas, odos hiperjautrumo reakcijos, raumenų skausmas, miozitas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, seksualinė disfunkcija. Toksinis poveikis raumenims stebimas tiek pat dažnai kaip ir vartojant kitus lipidus mažinančius vaistus (pvz. statinus). Todėl toksinio poveikio pavojus gali padidėti naudojant lipidus mažinančių vaistų kombinaciją.

#### FIELD tyrimas

FIELD tyrimo metu stebėtas statistiškai reikšmingas pankreatito atvejų skaičiaus padidėjimas, palyginti su placebo vartojančiais pacientais, (0,8 % palyginti su 0,5 %; p = 0,031). To paties tyrimo metu buvo pranešta apie statistiškai reikšmingą plaučių embolijos atvejų skaičiaus padidėjimą (0,7 % placebo grupėje, palyginti su 1,1 % fenofibrato grupėje; p = 0,022) ir statistiškai nereikšmingą giliųjų venų trombozės atvejų skaičiaus padidėjimą (placebo grupė: 1 % [48 iš 4900 pacientų], palyginti su 1,4 % fenofibrato grupėje [67 iš 4895 pacientų]; p = 0,074).

Atliekant FIELD tyrimą fenofibratu gydomiems pacientams homocisteino kiekis kraujyje vidutiniškai padidėjo 6,5  $\mu\text{mol/l}$ , o nutraukus gydymą grįžo į pradinį lygį. Padidėjusi venų trombozės reiškinų rizika gali būti susijusi su padidėjusiu homocisteino kiekiu. Klinikinė šio reiškinio reikšmė neaiški.

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 ■
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

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

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

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

## 4. Išvada

Fenofibratas yra fibratų grupės vaistas dislipidemijai gydyti. Fenofibratas jau yra įrašytas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą, todėl jo naujumas nevertinamas.

Tarnyba pažymi, kad fenofibratas yra registruotas kaip pagalbinė priemonė, vartojama kartu su kitu farmakologiniu ar nefarmakologiniu gydymu, kai yra

- sunki hipertrigliceridemija, kai yra (arba ne) mažas DTL cholesterolio kiekis;
- mišri hiperlipidemija, kai statinų vartoti negalima arba jie nėra toleruojami;
- mišri hiperlipidemija pacientams, kuriems yra didelė širdies ir kraujagyslių ligų rizika, vartojant kartu su statiniais, kai tinkamai kontroliuoti trigliceridų ir DTL cholesterolio nepavyksta.

Pareiškėjas siūlo vaistą kompensuoti hipertrigliceridemijai gydyti ir diabetinės retinopatijos progresavimui mažinti pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu debetu (kodas pagal TLK – 10AM – C34). Būtina pažymėti, kad tai nėra savarankiška liga, tai yra cukrinio diabeto komplikacija. Paprastai šiems pacientams nustatoma didelė kardiovaskulinių reiškinių rizika ir taikomas gydymas rizikos veiksniams mažinti (glikemijos, kraujospūdžio ir dislipidemijos kontrolei).

Pareiškėjo pateiktų klinikinių tyrimų rezultatai neįrodo jo naudos siūlomai kompensuoti indikacijai. ACCORD Eye pogrupio analizė neįrodė jokios pridėtinės fenofibrato naudos.

FIELD tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis nebuvo susijusi su siūloma kompensuoti indikacija, tačiau ir šiame tyrime pagrindinė vertinamoji baigtis fenofibrato ir placebo grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė.

Fenofibrato terapinė nauda siūlomai kompensuoti indikacijai (Hipertrigliceridemijos gydymas ir diabetinės retinopatijos progresavimo mažinimas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu debetu [kodas pagal TLK – 10AM – C34] – abejotina (3 balai).

Viršininkas

Gintautas Barcys

