



**Stanowisko nr 63/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.
w sprawie finansowania chlorowodorku sewelameru (Renagel®)
w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych
poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie chlorowodorku sewelameru (Renagel®) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych, po niepowodzeniu leczenia lub nietolerancji wapniowych preparatów wiążących fosforany.

Uzasadnienie rekomendacji

Chlorowodorek sewelameru obniża poziom fosforanów w surowicy/osoczu u dializowanych pacjentów tak samo skutecznie jak preparaty wapnia. Jednak część pacjentów nie toleruje tych preparatów lub dochodzi u nich do działań niepożądanych w postaci hiperkalcemii, sprzyjającej zwapnieniom naczyń oraz adynamicznej chorobie kości. W takich stanach nie należy stosować preparatów wapnia i wskazane jest podawanie sewelameru. Wobec tego w tym wskazaniu celowe jest finansowanie go ze środków publicznych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-7014-1/CK/08) z dnia 28 marca 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie chlorowodorku sewelameru (Renagel®) w wykazach leków refundowanych.

Problem zdrowotny

Schyłkowa niewydolność nerek jest ostatnim stadium przewlekłej niewydolności nerek wymagającym leczenia nerkozastępczego. W Polsce najpopularniejszym sposobem leczenia tego schorzenia jest dializoterapia, którą stosuje się ok. 90% pacjentów. W 2005 r. dializoterapią było objętych na świecie około 2 mln pacjentów. Liczba pacjentów dializowanych w Polsce w 2007r, niezależnie od rodzaju dializy, wynosiła wg NFZ 23 626 osób. Do podstawowych powikłań schyłkowej niewydolności nerek należą zwiększona śmiertelność pacjentów, niedokrwistość, osteodystrofia nerkowa, zaburzenia gospodarki hormonalnej i jonowej, zwapnienia tkanek miękkich. [1]

Obecna standardowa terapia

Wskazaniem do podawania leków zmniejszających wchłanianie fosforu z przewodu pokarmowego jest wzrost fosfatemii $>5,5$ mg/dl ($>1,8$ mmol/l). Stosowane w tym celu leki to przede wszystkim węglan i octan wapnia (calcium based phosphate binder - CBPB). Wodorotlenek glinu zalecany jest jedynie w ciężkiej hiperfosfatemii odpornej na konwencjonalne środki, głównie ze względu

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



na działania niepożądane ze strony układów nerwowego i krwiotwórczego. U chorych z hiperfosfatemią, którzy nie wykazują hiperkalcemii i mają iloczyn $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ można stosować równorzędnie preparaty Ca lub sewelamer. Sewelamer należy stosować jako leczenie z wyboru u chorych, u których stwierdza się hiperkalcemię lub wysoki wskaźnik $Ca \times P$ oraz wykazujących małe stężenie PTH.[1]

Proponowana terapia

Sewelamer zawiera niewchłaniany polimer (polichlorowodorku allilaminy) wiążący fosforan, nie zawiera jonów metalu ani wapnia. W skład polimeru wchodzi liczne aminy oddzielone jednym atomem węgla od rdzenia. Aminy te w jelicie wchodzi w interakcję z cząsteczkami fosforanów przez wytwarzanie wiązań jonowych i wodorowych. Wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym obniża stężenie fosforanów w surowicy. Sewelameru w mniejszym stopniu niż sole wapnia zwiększa stężenie tego pierwiastka w surowicy, co może wpływać na powikłania związane z hiperkalcemią.

Sewelamer jest zarejestrowany we wskazaniu „leczenie hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej”. [6] Należy go stosować w ramach kompleksowego podejścia terapeutycznego, które może obejmować uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksywitaminy D_3 lub jednego z jej analogów.

Skuteczność proponowanej terapii

Metanaliza 10 randomizowanych badań porównujących sewelamer z CBPB (ok. 2500 pacjentów) [2] wykazała, że CBPB w większym stopniu obniża stężenie fosforu w surowicy (o 0,12 mmol/l) w porównaniu z sewelamerem, sewelamer natomiast, w większym stopniu obniża stężenia wapnia (o 0,10 mmol/l; -0,12 do -0,07). Nie wykazano różnicy w iloczynie $Ca \times P$ pomiędzy CBPB a sewelamerem. Nie wykazano również istotnego statystycznie i klinicznie wpływu terapii sewelamerem na śmiertelność ogólną i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dostępne jest jedno randomizowane, wielośrodkowe, otwarte, badanie [3,4] z grupą kontrolną, obejmujące łącznie 2 103 pacjentów, porównujące wpływ sewelameru i CBPB na śmiertelność i hospitalizacje, w którym okres obserwacji wynosił 45 miesięcy. Włączono do niego dorosłych pacjentów leczonych hemodializami co najmniej 3 miesiące (średni czas ok. 38 miesięcy). Charakterystyka pacjentów była porównywalna z wyjątkiem większego odsetka osób z miażdżycą naczyń wieńcowych w grupie CBPB. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn, będąca pierwszorzędnym punktem końcowym, nie różniła się w grupie leczonej sewelamerem od grupy leczonej preparatami wapnia (267 vs 275 zgonów, śmiertelność roczna 15 vs 16,1/100 pacjento-lat). W założonej z góry analizie podgrupy pacjentów ≥ 65 r.ż, obejmującej 44% całej grupy, stwierdzono mniejszą śmiertelność u leczonych sewelamerem (18,2 vs 23,4/100 pacjento-lat), ale u chorych poniżej 65 r.ż obserwowano odwrotną zależność (12,5 vs 10,6 /100 pacjento-lat). Należy jednak mieć na uwadze liczbę utraconych obserwacji (46% pacjentów) i wynikającą stąd dyskusyjną wartość tego badania.

W badaniu *Block 2005* oceniono śmiertelność w grupie 127 pacjentów, u których podjęto dializę i którzy zostali przypisani losowo do sewelameru lub CBPB w obserwacji, której mediana trwała 44 miesiące. W tym okresie odnotowano 23 zgony w grupie CPBP i 11 w grupie sewelameru (śmiertelność roczna 5.3 vs 10.6/100 pacjento-lat). Był to drugorzędowy punkt końcowy a korzyści obserwowano po wydłużeniu okresu obserwacji do 5 lat. [5]

Bezpieczeństwo terapii

Częstymi powikłaniami (1/10-1/100) terapii sewelamerem są przede wszystkim objawy dyspeptyczne, hipotensja, bóle głowy, świąd [6]. Trudno jest obiektywnie stwierdzić, czy te objawy wynikają z leczenia, czy są przejawami choroby podstawowej. Wydaje się, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych sewelameru jest porównywalne z terapiami CBPB, ale istotnie niższe jest ryzyko hiperkalcemii, zaś wyższe ryzyko poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. [2]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne były nieaktualne, obarczone poważnymi uchybieniami, a co za tym idzie, o mocno ograniczonej wiarygodności.

Według analizy wnioskodawcy, porównującej opłacalność stosowania preparatu Renagel® i węglańca Ca w leczeniu hiperfosfatemii w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek, inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej dla zyskanego roku życia, przy stosowaniu terapii preparatem Renagel® wynosi ok. 40,5 tys. zł.

Według analizy wpływu na budżet, przedstawionej przez wnioskodawcę, refundacja leczenia hiperfosfatemii preparatem Renagel® u 1 500 pacjentów spowoduje wzrost rocznych wydatków NFZ o 11 mln zł, zaś leczenie 6 885 pacjentów (51% z 13 500 pacjentów z hiperfosfatemią) da wzrost o 50,2 mln zł.

Analiza wrażliwości zakłada, że w przypadku zwiększenia kosztów leczenia incydentów sercowo-naczyniowych (o 767,94 zł na jednego pacjenta) refundacja Renagelu® spowoduje wzrost rocznych wydatków NFZ na leczenie hiperfosfatemii u 1 500 pacjentów o około 10 mln PLN.

Piśmiennictwo:

1. „Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek – wytyczne, zalecenia i standardy postępowania” pod redakcją B. Rutkowskiego i S. Czekalskiego; 2008
2. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, Manns B; Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients; *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 2856-2866.
3. St. Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan O; A Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders on Mortality, Hospitalization, and Morbidity in Hemodialysis: A Secondary Analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) Randomized Trial Using Claims Data; *Am J Kidney Dis* 51:445-454.
4. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130–1137.
5. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438–441.
6. Charakterystyka Produktu leczniczego Renagel