



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Lokelma

10 g powder for oral suspension x 30 sachet

5 g powder for oral suspension x 30 sachet

Sodium zirconium cyclosilicate

Терапевтично показание	За лечение на хиперкалиемия при възрастни пациенти.
Начало – край на процедурата	14.04.2021 – 11.02.2022
Окончателно решение	Включва в Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт Lokelma**

Здравен проблем

Хиперкалиемията е състояние, което се установява при различни заболявания като влошена бъбречна функция, вкл. и при болни на диализно лечение, при болестта на Адисон, при сърдечна недостатъчност, неконтролиран диабет, тежки изгаряния и др. Хиперкалиемията се приема като хронично рецидивиращо състояние. Повишените нива на серумния К в част от случаите са животозастрашаващи, налагат спешни хоспитализации и са свързани с повишен риск от заболяемост и смъртност.

Хиперкалиемията често се развива бавно и част от пациентите адаптират на по-високите нива на К. Може да протича безсимптомно при по-лека степен или се проявява с дискретни оплаквания от отпадналост, мускулна слабост, гадене, диария и др. При по-тежка хиперкалиемия или при остро нарастване на стойностите се появява палпитации, аритмии, диспнея, болка в гърдите и се налага провеждане на спешно лечение. Животозастрашаващите усложнения са дихателна недостатъчност, сърдечна аритмия, внезапен сърдечен арест и внезапна смърт.

Пациентите в преддиализен стадий с хиперкалиемия са със значимо по-лошо качество на живот, поради намалени физически и ментални характеристики, като това е още по-изявено при тези, провеждащи диализно лечение. Хиперкалиемията допълнително влошава качеството на живот и при пациентите със съпътстващи заболявания, защото може да компрометира лечението или пък да се наложи значима промяна в провежданата терапия.

Лечението на хиперкалиемията зависи от нейната тежест и от степента на бъбречната недостатъчност. При по-леките форми се прави опит да се уточни причината за възникването ѝ - диетични грешки, суплементация, прилагане на РААС инхибитори или на К съхраняващи диуретици и др, като те се спират. Често, успоредно с това започва лекарствено лечение, което включва прилагане на бримкови диуретици, глюкоза с инсулин, калциеви продукти и коригиране на АКР при установена ацидоза. Тежките стадии на хиперкалиемията, неповлияващи се от тази терапия, са индикация за спешно диализно лечение.

Оценяваната здравна технология Натриево-циркониев циклосиликат е неабсорбиращ се, неполимерен неорганичен прах с еднородна микропореста структура, високоселективен и захваща К по целия стомашно-чревен тракт, намалява концентрацията



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



му в стомашно-чревния лумен, понижава серумните му нива и повишава екскрецията му във фецеса.

Епидемиологични данни

В България липсват епидемиологични данни за хиперкалиемията, тъй като тя обичайно е свързана с основната диагноза и рядко се кодира като отделен симптом. В световната литература честотата на това състояние варира значително според разглежданата популация, като тя е особено висока при болни с напреднало хронично бъбречно заболяване или терминална ХБН и сърдечна недостатъчност. Клиничният опит отчита около 25% хиперкалиемия при болни в преддиализен стадий и около 40% при тези на диализно лечение, но липсват официално публикувани данни в страната. Значително по-висока болестност от хиперкалиемия има и сред пациентите със сърдечна недостатъчност, захарен диабет или с коморбидности като кардиоренален синдром.

Данни за ефикасност

Предоставени са данните от няколко клинични изпитвания- ZS-002, ZS-003, HARMONIZE, ZS-004E, HARMONIZE Global, DIALIZE с голям брой болни, доказващи ефективността и безопасността на лекарствения продукт.

Целта на проучване ZS-002 е да се оценят ефикасността и безопасността на SZC при пациенти в трети стадий на хронична бъбречна недостатъчност (eGFR 30 - 60 mL/min за 1.73 m² определена чрез уравнението на CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)) и хиперкалиемия (дефинирана като S-K⁺ 5.0-6.0 mmol/L). Първична крайна точка: процент на участници с намаление в нивата на S-K⁺ в първите 48 часа. Първичната крайна точка е достигната в рамото на SZC 3 g и 10 g спрямо плацебо, като намалението е дозо-зависимо.

Проучване ZS-003 е мултицентрово, мулти-дозово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване във фаза 3. Наблюдава се дозо-зависима ефикасност на SZC в първите 48 часа от лечението. По време на поддържащата фаза, SZC 5 g и 10 g значимо превъзхождат плацебо при поддържане на нормокалиемия (съответно $p=0.008$ и $p<0.001$). Хиперкалиемия се регистрира при пациентите на плацебо, които са приемали SZC 5 g или 10 g по време на началната фаза.

Проучването ZS-004 е мултицентрово, мулти-дозово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване във фаза 3. Начална фаза - по време на първите 48 часа, SZC 10 g приет два пъти дневно значимо намалява S-K⁺ в сравнение с изходното ниво, като намалението се регистрира още на първия час. Поддържаща фаза - първичната крайна точка в поддържащата фаза е междугруповата разлика в средните стойности на S-K⁺ в периода 8-29 ден. Нивата на S-K⁺ са значимо намалени във всички групи SZC в



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



сравнение с плацебо в периода 8-29 ден от поддържащата фаза, като числено по-ниски стойности на S-K + се постигат при по-високите дози SZC.

Проучване ZS-004E е отворено проучване, продължение на ZS-004. По своя дизайн, това е мултицентрово, мултидозово, проспективно, двойно-сляпо, плацебо контролирано, фаза 3 проучване. Резултатите от това проучване показват, че SZC е ефективен в поддържането на нормокалиемия за период до 12 месеца.

Проучването HARMONIZE Global е мултицентрово, мултидозово, проспективно, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване при възрастни пациенти с хиперкалиемия ($SK+ \geq 5.1$ mmol/L). Корекционна фаза - от 267 участника в корекционната фаза, при 169 е постигната нормокалиемия на 24-тия час, а при 238 на 48-я час. Към 48-я час, нивата на S-K+ са значимо намалени спрямо изходните, като средното намаление е 1.28 mmol/L. Поддържаща фаза - в периода 8-29 ден, стойностите на S-K + са значимо по-ниски при SZC 5 g и 10 g спрямо плацебо.

Проучване ZS-005 е фаза 3 отворено проучване на дългосрочната ефикасност и безопасност на SZC при възрастни пациенти с хиперкалиемия (дефинирана като $S-K+ \geq 5.1$ mmol/L). По време на острата фаза на проучването, 538/748 от участниците постигат нормокалиемия в рамките на 24 часа. Въз основа на i-STAT K+, 744/751 пациента достигат нормокалиемия по време на острата фаза и преминават към фазата на поддържаща терапия. Фаза на поддържаща терапия - първичната крайна точка в тази фаза е делът на пациенти с нива на $S-K+ \leq 5.1$ mmol/L (в периода 3 – 12 месец). В периода 85-365 ден, 88,4% от пациентите постигат нормокалиемия и делът на пациентите с нива на $S-K+ \leq 5.1$ mmol/L е относително стабилен във всички времеви точки. При участниците, които са завършили 12-месечното проучване, 87.2% имат средни нива на $S-K+ \leq 5.1$ mmol/L. По време на тази фаза средните нива на SK+ се запазват в нормалните граници, но се отчита увеличение на финалната визита, след прекратяване на приема на SZC (тази визита е 7 дни след последната доза SZC).

Проучването DIALIZE е многоцентрово, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 проучване. Първичната крайна цел на DIALIZE е да се оценят ефикасността и безопасността на SZC за лечение на хиперкалиемия при стабилни пациенти ESRD, контролирани с хемодиализа. Първичната крайна точка в проучването DIALIZE е делът на респондерите. Като респондер се дефинира пациент, който поддържа нива на S-K+ преди диализа между 4.0 и 5.0 mmol/L, при 3 от 4 диализи с дълъг интервал между тях по време на периода на оценка и не са приемали спешна медикация („rescue medication“) по време на периода на оценка. В този период 41/97 (41,2%) от пациентите в рамото на SZC отговарят на лечението спрямо 2/99 в плацебо групата.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ENERGIZE е експлораторно, мултицентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти, хоспитализирани по спешност с нива на калия $\geq 5,8$ mmol/L. Първичната крайна точка на проучването ENERGIZE е промяната на стойностите на S-K+четири часа след приложение на дозата. Резултатите показват намаление в средните стойности на S-K+ и в двете рамена 4 часа след приложение на дозата. Редукцията е числено по-голяма в рамото на SZC спрямо плацебо.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са случаи, свързани с хипокалиемия (4,1%) и оток (5,7 %).

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителна алтернатива в анализа на Lokelma са стандартните грижи, тъй като в България не е наличен и не се реимбурсира от НЗОК лекарственият продукт Veltassa® (patiomer). Терапевтичната практика в България за овладяване на хиперкалиемията включва хоспитализация, промяна в дозата на RAASi, диета с ниско-съдържание на калий, употреба на furosemide във високи дози за стимулиране излъчването на калий с урината, инфузии с Calcium gluconate, инфузия на Sol. glucose 5% с инсулин (1 IU/3g глюкоза) с цел калият да проникне в клетките, йонообменни смоли (polystyrene sulfonate и др.), диализа и други подходи, които са приети за стандартна грижа в представения анализ.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Проведена е оценка на здравната технология от държавните институции на Великобритания, Швеция и Шотландия. Оценката е положителна.

Приложен анализ

Приложени са фармако-икономическите анализи разход-ефективност с измерител на резултата спечелените години живот и разход-полезност с основен измерител на резултата годините живот, съобразени с качеството. Перспективата на анализа е тази на



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 10 години. Върху разходите и резултатите е приложен годишен дисконтов фактор от 3,5%. Представен е симулационен модел. Стандартни грижи са избрани като сравнителна алтернатива. Lokelma е разходно-ефективна алтернатива за лечение на хиперкалиемия при пациенти с ХБЗ и СН, а също и по отношение на инкременталното съотношение разход-ефективност, като стойността на инкременталното съотношение разход-ползност е под приетия праг от 3хБВП.

Анализи на подгрупи

- пациенти само със сърдечна недостатъчност;
- пациенти само с хронично бъбречно заболяване.

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лечение с Lokelma, за лечение на пациенти с хронична бъбречна недостатъчност – разходи за RAASi.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 1 071, а за петата е 2 375. Анализът на бюджетното въздействие показва положително бюджетно въздействие за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Lokelma е стойностно-ефективна алтернатива за лечение на хиперкалиемия при пациенти с ХБЗ и СН. Очаква се положително бюджетно въздействие в петгодишен период при включване на оценяваната здравна технология в ПЛС.