



Rekomendacja nr 4/2016

z dnia 18 stycznia 2016

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., we wskazaniu: Leczenie wtórnej nadciężności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt. we wskazaniu: Leczenie wtórnej nadciężności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva.

Głównymi wątpliwościami, która uniemożliwiają wydanie pozytywnej rekomendacji Prezesa, są: brak przedstawienia sposobów kwalifikacji pacjentów do terapii parikalcytolem oraz włączenie do analizy klinicznej badań obejmujących populację znacznie szerszą niż wnioskowana.

Zgodnie z wnioskiem terapią tą objęci mają zostać pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu terapii alfakalcydołem. W materiałach wskazano, że wskaźnikiem definiującym niepowodzenie terapii jest utrzymujący się lub podwyższający poziom PTH powyżej normy laboratoryjnej. Należy zaznaczyć, iż brak jest wytycznych klinicznych dotyczących optymalnego poziomu PTH w surowicy pacjentów w stadium 3.-4. PChN, wskazuje się jedynie, iż najpewniej jest to poziom zbliżony do normy laboratoryjnej. Wytyczne dotyczące zalecanego poziomu PTH w populacji pacjentów dializowanych wskazują na dużą rozpiętość zakresów stężeń PTH od 2-9 krotności górnego zakresu normy laboratoryjnej. Brak sprecyzowania konkretnych wartości parametrów może w efekcie prowadzić do stosowania leku w populacji szerszej niż założona.

Do przedłożonej analizy klinicznej włączono badania, które nie spełniają kryteriów włączenia określonych wnioskiem. Badania te odnoszą się do populacji szerszej, w której nie wskazano niepowodzenia terapii alfakalcydołem. Ogranicza to zatem możliwość wnioskowania na



temat skuteczności terapii i uzyskania dodatkowych efektów zdrowotnych w określonej wnioskowej populacji.

Ponadto parykalcytol oraz alfakalcydol należą do tej samej grupy leków (analogi witaminy D), zatem rozpatrywanie stosowania parykalcytolu w II linii leczenia pozostaje dyskusyjne. Należy zauważyć także, że dyskusyjne pozostaje umiejscowienie wnioskowanej technologii medycznej w praktyce klinicznej, gdyż wytyczne, a także badania, nie wyznaczają konkretnych linii leczenia w omawianym problemie zdrowotnym.

Warto także zwrócić uwagę na profil bezpieczeństwa parykalcytolu w formie doustnej. Ocena bezpieczeństwa wykazała, że istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących parykalcytol doustnie w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących parykalcytol dożylnie (OR=3,38 (1,39; 8,22)).

Ponadto liczne ograniczenia włączonych badań oraz brak przeprowadzenia analizy skuteczności dla klinicznie istotnych punktów końcowych obniża jej jakość.

Parykalcytol w porównaniu z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami okazał się efektywny kosztowo. Jedynie w populacji chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializie otrzewnowej parykalcytol okazał się droższy od leczenia objawowego, nadal pozostając w granicach opłacalności kosztowej. Jednakże przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze liczne ograniczenia wykazane względem analizy ekonomicznej wnioskodawcy, m.in: brak oparcia analizy klinicznej na istotnych klinicznie punktach końcowych, objęcie analizą szerszej populacji pacjentów niż określona wnioskiem oraz przyjęcie w analizach sposobu dawkowania niezgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Analiza wpływu na budżet zawiera oszacowania dotyczące populacji, które mogą nie odpowiadać jej rzeczywistej liczebności. Jednocześnie w ramach analizy wykazano oszczędności dla płatnika publicznego, jednakże wiązały się one z przejściem przez parykalcytol rynku cynakalcetu refundowanego w ramach programu lekowego. Można zatem przypuszczać, że oszacowanie wpływu na budżet dla mniejszej populacji, niż wskazana w materiałach Wnioskodawcy, może przynieść mniejsze oszczędności dla płatnika publicznego, z uwagi na mniejsze niż przewidywane przejście rynku cynakalcetu. Ponadto wnioskodawca założył, że obecnie wszyscy pacjenci, u których zaobserwowano niepowodzenie terapii alfakalcydolem, stosują nier refundowany parykalcytol w postaci doustnej. Założenie to odbiega od danych przedstawionych w analizie wnioskodawcy oraz otrzymanych z NFZ i URLP, z których wynika, że liczba tych pacjentów jest niewielka.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692, cena zbytu netto: [REDACTED]

We wskazaniach:

1. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 3. i 4.) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.

2. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. WNP rozpoczyna się u większości pacjentów z GFR (ang. glomerular filtration rate, przesączanie kłębuszkowe) < 45 ml/min/1,73 m², czyli w 3. stopniu przewlekłej choroby nerek. Stan ten występuje wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc spowodowanego obniżeniem stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc dokonuje się na podstawie oceny poziomu parathormonu (PTH) w surowicy. Prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium przewlekłej choroby nerek.

Przewlekła choroba nerek (PChN) to utrzymująca się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowość w budowie i czynności nerek. Stopień zaawansowania choroby i ryzyko następstw klinicznych z nią związanych ocenia się na podstawie wielkości GFR i albuminurii. Wartości GFR (ml/min/1,73 m²) dla poszczególnych stopni zaawansowania PChN są następujące:

- Stopień 1: GFR ≥ 90
- Stopień 2: GFR 60–89
- Stopień 3a: GFR 45–59
- Stopień 3b: GFR 30–44
- Stopień 4: GFR 15–29
- Stopień 5: GFR < 15

Epidemiologia

Ekstrapolowana na podstawie danych z USA liczba osób chorych na PChN w Polsce wynosi 4–5 mln, w tym w kategorii G3 (chorzy z GFR w przedziale 59-30 ml/min) - 1,5–2 mln. Gdy GFR wynosi 15-20 ml/min/1,73 m² (Stopień 4 i 5), należy rozpocząć przygotowywanie pacjenta do leczenia nerkozastępczego (hemodializa lub dializa otrzewnowa). Liczba pacjentów w Polsce poddawanych dializoterapii w 2008 r. wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD), a 1022 dializą dootrzewnową (DO).

Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują, że 24% chorych dializowanych ma pożądane wartości iPTH, natomiast około 30% pacjentów miało istotnie podwyższone wartości parathormonu (>500 pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc.

Przebieg naturalny

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą postępującą. W miarę jej trwania dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptorów wapniowych, skutkiem czego do zahamowania syntezy i wydzielania iPTH niezbędne stają się coraz wyższe stężenia wapnia.

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładania się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych. Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami iPTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca.

Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego rozmiaru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 86), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wtórnej niedoczynności przytarczyc spowodowanej PChN są: aflakalcydol, kalcyfediol, cholekalcyferol, wydawane świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową oraz cynakalcet i parykalcytol i.v. stosowane w ramach programu lekowego u pacjentów w 5 stadium PChN poddawanych hemodializom.

Należy zaznaczyć, że wskazania produktów leczniczych zawierających substancje czynne alfacalcidolum (Alfadiol), calcifediolum (Devisol-25), cholecalciferolum (Devikap, Juvit D3) nie pokrywają się w pełni z wnioskowanym wskazaniem. Najbardziej zbliżone wskazania do wnioskowanej technologii mają produkty lecznicze: Alfadiol oraz Devisol-25, z uwagi na wskazanie zastosowania w chorobie nerek wynikające z zaburzeń równowagi wapniowo-fosforanowej.

W ramach przedłożonych analiz jako komparator dla wnioskowanej technologii medycznej po niepowodzeniu terapii wskazano leczenie wspomagające (BSC), cynakalcet podawany doustnie oraz parykalcytol podawany dożylnie.

W odniesieniu do odnalezionych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej oraz stosowanego standardu leczenia wydaje się, że aflakalcydol mógłby stanowić alternatywę dla parykalcytolu. Należy wskazać, że utrudnione jest wskazanie populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii aflakalcydołem w oparciu o mierzalne wyniki kliniczne, wobec czego możnaby przypuszczać, że w praktyce klinicznej lek mógłby być stosowany w populacji szerszej niż wnioskowana (np. w zwiększonej dawce).

Ponadto w wytycznych praktyki klinicznej brak jest podziału obecnie dostępnych metod leczenia na konkretne linie leczenia, wobec czego trudno umiejscowić ocenianą technologię w praktyce klinicznej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D. Wybiórczo aktywuje on receptory witaminy D (ang. vitamin D receptor, VDR). Jednocześnie parykalcytol nie aktywuje VDR w jelicie i w małym stopniu działa na resorpcję kości. Aktywuje również receptory wrażliwe na wapń w przytarczycach. W wyniku tego wpływa na zmniejszenie stężenia iPTH, hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie iPTH z minimalnym wpływem na stężenie wapnia i fosforu. Może on także działać bezpośrednio na komórki kostne powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) parykalcytol jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością

nerek w stadium 3. i 4. oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym.

Należy zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego. We wniosku wskazano ograniczenie populacji do populacji po niepowodzeniu terapia alfakalcydołem.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do oceny skuteczności klinicznej włączono 5 randomizowanych badań pierwotnych w zależności od wskazania.

Dla wskazania leczenie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w 3. i 4. stadium:

- 3 prospektywne badania pierwotne porównujące parykalcytol (PAR p.o.) podawany doustnie vs. placebo (PLC), opisane zbiorczo w 3 publikacjach - Coyne 2006/Abboud 2006/Agarwal 2005.

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła 220 osób, zaś okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Badanie oceniono na 4/5 punktów w skali Jadad.

Dla wskazania leczenie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w 5. stadium u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym:

- 1 badanie prospektywne porównujące parykalcytol podawany doustnie vs. placebo - Ross 2008
- 1 badanie prospektywne porównujące parykalcytol podawany doustnie vs. cynakalcet (CIN) oraz PAR p.o. vs parykalcytol podawany dożylnie (PAR i.v.) - IMPACT SHPT 2012

Liczba włączonych pacjentów w badaniach wynosiła od 86 i 268, zaś okres obserwacji wynosił 12 i 28 tygodni. Badania oceniono na 2 i 3/5 punktów w skali Jadad.

Dodatkowo do oceny skuteczności praktycznej włączono:

- badanie jednoramienne Sanchez-Alvarez 2013, w którym oceniano efektywność praktyczną parykalcytolu podawanego doustnie u chorych dializowanych otrzewnowo. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 38, zaś okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Badanie oceniono na 6/9 punktów w skali NOS.
- badania Hadjiyannakos 2013 i NCT01224782 przeprowadzone wśród chorych z PChN w 3. i 4. stadium przedstawiające wpływ stosowania parykalcytolu podawanego doustnie na stężenie iPTH. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 43 i 994, zaś okres obserwacji wynosił 6 i 12 miesięcy. Badania oceniono na 5/9 punktów w skali NOS.

Skuteczność kliniczna

Populacja pacjentów z 3. i 4. stopniem PChN

W badaniu Coyne 2006/Abboud 2006/Agarwal 2005 porównującym PAR p.o. vs PLC raportowano różnice istotne statystycznie w zakresie:

- zwiększenia prawdopodobieństwa redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% (w 2 kolejnych pomiarach) (RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne =7,03 (4,29; 11,50), NNT (ang. *number needed to treat*)=2 (2; 2))
- zwiększenia prawdopodobieństwa redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% (w 4 kolejnych pomiarach) (RR=161,36 (10,13; 2569,68), NNT=2 (2;2))
- zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania u pacjentów poziomu iPTH < 100 pg/ml (RR=6,25 (3,71; 10,54), NNT=2 (2;2))
- średniej zmiany stężenia iPTH przy dawkowaniu 3 x w tygodniu (MD – ang. *mean difference*, różnica średnich = -40 (-49,98; -30,02))
- średniej zmiany stężenia iPTH przy dawkowaniu 1 x dziennie (MD=-71 (-84,45; -57,55))
- średniej zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tyg. (μg/l). (MD=-6,45 (-8,53; -4,37))
- średniej zmiany stężenia osteokalcyny (ng/ml) (MD=-32,30 (-39,73; -24,87))
- średniej zmiany stężenia pirydynoliny (nmol/mmol kreatyniny) (MD=-7,38 (-12,57; -2,19))

W badaniu nie uzyskano istotności statystycznej dla średniej zmiany stężenia dezoksyperydynoliny (mmol/mg kreatyniny)

Populacja pacjentów z 5 stopniem PChN dializowanych otrzewnowo

W badaniu Ross 2008 porównującym PAR p.o. vs PLC raportowano różnice istotne statystycznie dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- redukcję poziomu iPTH o co najmniej 30% (w 2 kolejnych pomiarach) (RR=13,63 (0,94; 197,24), NNT=1 (1; 1))
- średnią zmianę stężenia iPTH (pg/ml) (MD=-532,20 (-842,69; -221,71))
- średnią procentową zmianę stężenia (MD=-58 (-86,11; -29,89))
- średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej (μg/l) (MD=-20,43 (-27,20; -13,66))
- średnia zmiana stężenia osteokalcyny (ng/l) (MD=-126,20 (-189,06; -63,34))
- średnią zmianę stężenia CTx (pg/ml) (ang. *Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide*) (MD= -1270,60 (-1775,12; -766,08))
- średnią zmianę stężenia TRAP-5b (U/l) (winianooporna kwaśna fosfataza izoenzym b (MD=-1,67) (-2,84; -0,50))

Populacja pacjentów z 5 stopniem PChN hemodializowanych

W badaniu IMPACT SHPT 2012 porównującym PAR vs CIN oraz PAR p.o. vs PAR i.v. raportowano różnice istotne statystycznie u w zakresie:

- dla porównania PAR p.o. vs PAR i.v.
 - redukcja poziomu iPTH o co najmniej 50% w grupie parykalcytolu podawanego doustnie względem parykalcytolu podawanego dożylnie (RR=0,70 (0,49; 0,99) NNH: 6 (3; 68))
- dla porównania PAR vs CIN

- występowania hipokalcemii – średnie stężenie wapnia <8,4 mg/dl (2,09mmol/l) (w grupie parykalcytolu podawanego doustnie względem cynakalcetu (RR=0,07 (0,02; 0,26) NNH: 2 (2; 3))
- średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (mg/dl) (porównanie PAR vs. CIN) (MD=1 (0,72; 1,28), <0,0001)
- średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (IU/l) (porównanie PAR vs. CIN) (MD=-21,1 (-34,56; -7,64))
- średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (U/l) (porównanie PAR vs. CIN) (MD=-16,4 (-23,47; -9,33), <0,0001)

W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla następujących punktów końcowych:

- Dla porównania PAR vs. CIN:
 - redukcja poziomu iPTH o co najmniej 50%
- Dla porównania PAR p.o. vs PAR i.v.:
 - wystąpienia hipokalcemia – średnie stężenie wapnia <8,4 mg/dl (2,09mmol/l)
 - średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (mg/dl)
 - średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (U/l)
 - średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (IU/l)
- Dla porównania PAR vs. CIN i PAR p.o. vs PAR i.v.
 - odsetek chorych z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml
 - redukcja poziomu iPTH o co najmniej 50%
 - hiperkalcemia – średnie stężenie wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l)
 - Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tyg. (pg/ml)
 - średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy (mg/dl)

Skuteczność praktyczna

Badanie Sanchez-Alvarez 2013 wykazało związek stosowania parykalcytolu ze spadkiem poziomu iPTH. Największy spadek poziomu iPTH zaobserwowano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia i wynosił on 22,1%±2,4%; p<0,001, zaś średni spadek po 12 miesiącach wyniósł 3,07%±6,8%. W badaniu nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniach wapnia i potasu w surowicy w okresie trwania badania, nie odnotowano też przypadków hiperkalcemii lub hiperfosfatemii wymagających wstrzymania leczenia lub redukcji dawek interwencji.

Badanie Hadjiyannakos 2013 wykazało, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH. Największy spadek zaobserwowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia i wyniósł on 20,4%, a maksymalny średni spadek pomiędzy wartością wyjściową poziomu iPTH a wartością zmierzoną po 6 miesiącach badania wyniósł 44,9%: p<0,001. W badaniu nie zaobserwowano istotnych zmian w stężeniach wapnia i potasu w surowicy w okresie badania.

Badanie NCT01224782 wskazało związek stosowania PAR ze spadkiem poziomu iPTH. Wyniki wskazały, że średni czas potrzebny do osiągnięcia >30% spadku poziomu iPTH względem wartości wyjściowej wyniósł 3,82 miesiąca (SD=3,37 miesiąca) w populacji zgodnej z protokołem badania (PP). 30% redukcję poziomu iPTH względem wartości wyjściowej osiągnęło 75,3% osób w populacji ITT (intension to treat) oraz 75,5% osób w populacji zgodnej z protokołem. Stężenie potasu w surowicy nie zmieniło się w sposób istotny podczas badania, wzrósł natomiast poziom wapnia w surowicy: od 2,23 mmol/l podczas 1 wizyty lekarskiej do 2,69 mmol/l podczas wizyty 6 (wartość p <0,0001).

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu doustnie vs. placebo została przeprowadzona w badaniach Coyne 2006 oraz w badaniu Ross 2008. W badaniu IMPACT SHPT 2012 porównano natomiast bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu doustnie z parykalcytolem stosowanym dożylnie oraz cynakalcetem.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie zgonów w grupie chorych otrzymujących parykalcytol doustnie względem placebo, cynakalcetu oraz parykalcytolu podawanego dożylnie. W badaniu IMACT SHPT 2012 zarejestrowano 3 zgony w grupie pacjentów przyjmujących PAR p.o., podczas gdy w grupie otrzymującej PAR i.v. stwierdzono 1 zgon, natomiast w grupie CIN żaden pacjent nie zmarł. W badaniach zaznaczono, iż żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

Częstość występowania: zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także nudności, wymiotów, hiperkalcemii, hiperfosfatemii i zwiększonego iloczynu wapnia i potasu w grupie pacjentów przyjmujących parykalcytol p.o. i w grupie pacjentów otrzymujących placebo nie różniła się w sposób istotny statystycznie. W badaniach Coyne 2006 i Ross 2008 odnotowano przypadki wystąpienia hiperkalcemii w grupie pacjentów przyjmujących PAR p.o., podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo nie zaobserwowano żadnego przypadku hiperkalcemii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Coyne 2006 z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego - znacznej bradykardii jeden pacjent przyjmujący PAR został wykluczony z badania. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które odnotowano u 2 pacjentów w grupie PAR były wskazane jako prawdopodobnie związane z leczeniem i dotyczyły podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych i wysypki obejmującej klatkę piersiową, ramiona i nogi.

Wyniki badania Coyne 2006 wskazują, że parykalcytol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wpływa na zmniejszenie białkomoczu u pacjentów – OR=3,18 (1,46; 6,93).

Ocena bezpieczeństwa wskazała, że istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie pacjentów przyjmujących parykalcytol doustnie w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących parykalcytol dożylnie (OR=3,38 (1,39; 8,22)). Statystycznie istotne różnice w częstości występowania zareportowano także w przypadku hiperkalcemii i hipokalcemii w porównaniu PAR p.o. vs. CIN. W analizowanych grupach hiperkalcemia występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych parykalcytolem, natomiast hipokalcemia u pacjentów leczonych cynakalcetem.

Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie otrzymującej parykalcytol doustnie (8/72 (11,1 %)), niż dożylnie (2/62 (3,2 %)), nie mniej jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa (PAR vs. PLC) wykazała istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowych przy dawkowaniu 3 x w tygodniu oraz przy dawkowaniu 1 x dziennie (MD=0,22 (-0,09; 0,35), MD= 0,33 (-0,16; 0,50)).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

W trakcie badania Sanchez-Alvarez 2013 zanotowano 2 zgony jednak nie podano informacji, czy były one związane z zastosowaną interwencją. Ponadto nie zaobserwowano innych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do konieczności przerwania udziału w badaniu.

W czasie trwania badania Hadjiyannakos 2013 nie raportowano przypadków wystąpienia znaczącej klinicznie hiperkalcemii (stężenia Ca >10,8 mg/dl). W czasie trwania badania nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia parykalcytolem. U dwóch chorych wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowych o charakterze przemijającym, które nie wymagały konieczności przerwania leczenia.

W okresie trwania badania NCT01224782 odnotowano łącznie 331 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 141 osób (14,2%). Najczęściej obserwowano: chroniczną niewydolność nerek (2,3%), konieczność hemodializ (1,6%), nadciśnienie (1,4%) i nudności (1,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 27 osób, 26 było związanych z PChN. Odnotowano także przypadek pacjenta z niewydolnością nerek, kwasicą metaboliczną, nadciśnieniem i obrzękiem, poddawanego hemodializie, u którego rozważano powiązanie wystąpienia sAEs (ciężkie zdarzenia niepożądane) z zastosowanym leczeniem. Podczas badania odnotowano 14 zgonów – wszystkie związane były z PChN.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Martinez-Fernandez 2015, w którym u pacjentów w 3.- 4. stadium PChN w okresie 6 miesięcznej obserwacji odnotowano istotnie statystycznie niższe wydalanie wapnia w 24h zbiorce moczu.

Ograniczenia analizy klinicznej:

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Analiza kliniczna nie zawierała badań, których celem była ocena klinicznych punktów końcowych dla wnioskowanych populacji.
- Określone w analizie klinicznej kryteria włączenia nie zawierały ograniczeń do co włączenia chorych w kontekście obecności lub braku wcześniejszego stosowania alfakalcydolu. Natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne obejmuje pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem. Ponadto we włączonych do analizy klinicznej badaniach nie zamieszczono informacji o wcześniejszej terapii alfakalcydolem. Wnioskować zatem można, że populacja włączona do oceny klinicznej nie pokrywa się z populacją wnioskowaną, zatem niemożliwe jest wnioskowanie o skuteczności leczenia parykalcylem we wnioskowanej populacji.
- W nadesłanych materiałach doprecyzowano definicję niepowodzenia leczenia alfakalcydolem jako uzyskanie wartości odbiegających od norm laboratoryjnych, przy jednoczesnym braku wskazania optymalnych wartości dla 3., 4., 5. stadium PChN.
- Włączone do analizy badania (Coyne 2006, Ross 2008,) charakteryzowały się brakiem informacji na temat przerwania badania przez poszczególnych pacjentów. W badaniu Coyne 2006 analiza wyników nie została przeprowadzona zgodnie z zasadą ITT (z ang. *intention to treat*).
- W badaniu IMPACT SHPT 2012 pacjenci w grupie cynakalcetu otrzymywali również dokserkalcyferol dożylnie 1,0 µg 3 razy tygodniowo lub alfakalcydol doustnie w dawce 0,25 µg/dziennie, co nie pozwala na wnioskowanie dotyczące skuteczności samego cynakalcetu. Ponadto w grupach leczonych parykalcylem, w przypadku, gdy stężenie wapnia w surowicy wyniosło $\geq 10,5$ mg/dl (2,61 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach krwi, cynakalcet podawany był jako leczenie uzupełniające.

Na niepewność oszacowań ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Włączone do analizy badanie IMPACT SHPT 2012 było badaniem bez randomizacji (zarówno pacjenci jak i lekarze znali rodzaj stosowanej terapii), co mogło mieć wpływ na rezultaty badania. Biorąc jednak pod uwagę, że większość ocenianych parametrów w badaniu miała charakter obiektywny (laboratoryjny), a zatem wpływ braku zaślepienia na ich ocenę wydaje się być niewielki. Ponadto badanie to charakteryzowało się nierównomiernym rozkładem pacjentów między grupami (rozkład osób z cukrzycą typu 2 – PAR vs CIN (28 (38,9%) vs 9 (12,1%)); pacjenci rozlosowani do poszczególnych grup terapeutycznych różnili się w przypadku stosowania czynników wiążących fosforany zawierających wapń: warstwa PAR i.v. (27 (43,5%) w grupie PAR vs 44 (68,8%) w grupie CIN) oraz w przypadku stosowania

czynników wiążących fosforany niezawierających wapnia: warstwa PAR p.o. (52 (72,2%) w grupie PAR vs 38 (54,3%) w grupie CIN)).

- Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krótkim okresem obserwacji (12-28 tygodni) zatem utrudnione jest wnioskowanie o utrzymujących się efektach zdrowotnych po tym okresie.
- Część z badań włączonych do analizy przeprowadzona została na małych grupach pacjentów <100 (Ross 2008, IMPACT SHPT 2012), co sprawia, że nie miały one wystarczającej mocy, by wykryć mniejsze różnice pomiędzy interwencjami.
- U pacjentów w badaniach Ross 2008 i Coyne 2006 odnotowano zróżnicowane wyjściowe stężenie iPTH, względem którego dobierana była dawka parykalcytolu (wartość stężenia iPTH nie stanowiło kryterium włączenia do badania).
- W badaniu Ross 2008 pacjenci zostali zrandomizowani do grup w proporcji 2:1, co mogło skutkować nierównomiernym rozkładem cech w grupach. Jednocześnie grupa pacjentów otrzymujących placebo była niewielka i obejmowała 26 pacjentów. Ponadto rozkład pacjentów w grupach terapeutycznych był nierównomierny. W grupie PAR p.o. znajdował się większy odsetek pacjentów rasy białej (34 (56%) w grupie PAR vs 10 (37%) w grupie PLC). Grupy różniły się również pod względem spożycia alkoholu. W grupie PAR większy odsetek pacjentów był niepijący (37 (61%) w grupie PAR vs 12 (44%) w grupie PLC). Zgodnie z badaniem Muntner 2009 osoby spożywające ≥ 2 drinki dziennie w porównaniu z osobami niepijącymi charakteryzują się niższym poziomem iPTH.
- W badaniu IMPACT SHPT 2012 oceniano wystąpienie hiperkalcemii zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Wyniki dla skuteczności przedstawiono dla okresu obejmującego 21-28 tydzień leczenia, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wykazano hiperkalcemię jako zdarzenia pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, związane z leczeniem.
- W badaniu IMPACT SHPT 2012 zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, która obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Jednakże stopień utraty pacjentów z badania był wysoki. Procent pacjentów, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia wynosił w warstwie i.v. 80,6% dla PAR, 68,8% dla CIN, natomiast w warstwie p.o. 77,8% dla PAR i 75,5% dla CIN. W publikacji Ketteler 2012 wskazano, iż znaczna utrata pacjentów otrzymujących CIN była w dużym stopniu związana z obecnością działań niepożądanych. Błąd „z utraty” może wynikać z wykluczenia z analizy danych niektórych kategorii pacjentów (np. tych którzy nie otrzymali wymaganej liczby dawek leku) bądź z brakiem pomiarów (np. w przypadku pacjentów, którzy wcześniej opuścili badanie). Zgodnie z protokołem badania IMPACT SHPT do analizy skuteczności włączono tylko pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary poziomu iPTH w okresie pomiędzy 21. a 28. tygodniem badania trwającego 28 tygodni. Z powodu takiej konstrukcji analizy danych, nie uwzględniono około 20% pacjentów zrandomizowanych, dlatego stosunkowo duży odsetek pacjentów został utracony z oceny skuteczności.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności parykalcytolu podawanego doustnie względem najlepszego leczenia objawowego (BSC) przeprowadzono z wykorzystaniem techniki użyteczności kosztów (CUA), zaś względem parykalcytolu podawanego dożylnie i cynakalcetu z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta. Przyjęto dożywni horyzont czasowy przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów 100 lat.

Populacja chorych w stadium 3. i 4. PChN

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie parykalcytolu w postaci doustnej w porównaniu z leczeniem objawowym, jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów dla porównania parykalcytolem z terapiami alternatywnymi dla pacjentów w stadium 3 i 4 przewlekłej choroby nerek wyniósł -34 456,64 PLN/QALY z perspektywy NFZ i -20 577,41 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wartość progowa dla ceny zbytu netto dla wskazanej populacji wynosi dla leku Paricalcitol Teva 1 mcg 312,21 zł z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (). Z perspektywy wspólnej oszacowana wartość progowa dla preparatów 1 mcg i 2 mcg Paricalcitol Teva wyniosła odpowiednio 215,42 zł i 451,16 zł.

Populacja chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializie otrzewnowej

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie parykalcytolu w postaci doustnej w porównaniu z leczeniem objawowym, jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów dla porównania scenariusza istniejącego i nowego dla pacjentów w stadium 5 przewlekłej choroby nerek poddawanych dializie otrzewnowej wyniósł 32 948,24 PLN/QALY z perspektywy NFZ i 40 185,49 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wartość progowa dla ceny zbytu netto dla wskazanej populacji wynosi dla leku Paricalcitol Teva 1 mcg 336,78 zł z perspektywy NFZ. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto (). Natomiast z perspektywy wspólnej wartość

progowa ceny wynosi odpowiednio 232,34 zł i 485,85zł dla preparatów 1 mcg i 2 mcg Paricalcitol Teva.

Populacja chorych w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie

Zgodnie z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów, stosowanie parykalcytolu w postaci doustnej w porównaniu z cynakalcetem jest tańsze. Oszacowana różnica kosztów dla pacjentów w stadium 5 przewlekłej choroby nerek poddawanych hemodializie wyniosła 30 211,27 PLN z perspektywy NFZ i 28 888,08 PLN z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów, stosowanie parykalcytolu w postaci doustnej w porównaniu z parykalcytolem podawanym dożylnie jest tańsze. Oszacowana różnica dla wskazanej populacji wyniosła 7 927,55 PLN z perspektywy NFZ i 6 604,37 PLN z perspektywy wspólnej.

W populacji chorych w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie wnioskodawca wyznaczył jako wartość progową ceny zbytu netto cenę, przy której koszt stosowania Paricalcitol Teva 1 mcg nie jest wyższy od kosztu żadnej z technologii opcjonalnych. Wartość ta wyniosła 189,76 zł z perspektywy NFZ i 129,88 zł z perspektywy wspólnej. Wnioskodawca przedstawił także wartość progową ceny zbytu netto preparatu Paricalcitol Teva 2 mcg przy założeniu, że stanowiłby on podstawę limitu. Wyniosła ona 390,27 zł z perspektywy NFZ i 275,24 zł z perspektywy wspólnej.

Ograniczenia:

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W związku z ograniczeniami analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy przedstawionymi w niniejszej rekomendacji wskazać należy, iż analiza ekonomiczna nie opiera się na klinicznych punktach końcowych, a więc modelowanie na podstawie zmiany poziomu iPTH nie jest właściwe i ogranicza wiarygodność wnioskowania z przedstawionych wyników.
- Badania włączone do analizy klinicznej obejmowały populację szerszą (stanowili pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc niezależnie od zastosowania u nich i niepowodzenia wcześniejszej terapii alfakalcydołem) niż wnioskowana, zatem oszacowania przedstawione w analizie ekonomicznej (szczególnie w odniesieniu do efektów terapii) mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wyników możliwych do uzyskania w populacji, która ma zostać objęta refundacją.
- Dawkowanie parykalcytolu w podaniu dożylnym przyjęto na podstawie badania Llach 2001, w którym początkowa dawka leku był przyjmowana w zależności od stosowanej w tej grupie pacjentów dawki kalcytrolo. Przyjęty sposób ustalenia dawki jest niezgodny z ChPL. W ramach analizy wrażliwości przyjęto natomiast dawkę 6,7 µg, przyjętą w analizach złożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym produktu Paricalcitol Fresenius (stanowiąca dolną granicę zakresu podanego przez ekspertów klinicznych) i przedstawioną w AWA nr AOTM-OT-4351-33/2014. Ustalenie dawkowania PAR i.v. na poziomie z analizy wrażliwości prowadzi do zwiększenia kosztów po stronie komparatora w stosunku do analizy podstawowej.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Wątpliwości budzi fakt oparcia modelu o badania, w których okres obserwacji wynosił mniej niż rok. Ekstrapolowanie wyników z krótkich obserwacji na horyzont czasowy obejmujący w tym wypadku średnio 37-43 lata (zależnie od wejściowego wieku pacjenta) wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników.
- Przyjęcie w grupie BSC u pacjentów w stadium 3.-4. PChN braku redukcji poziomu iPTH (przyjęcie zerowej wartości prawdopodobieństwa) w analizie wnioskodawcy,

argumentowane niepowodzeniem wcześniejszej terapii alfakalcydolem, jest założeniem niekonsekwentnym. Zgodnie z publikacją Kirsch 2013 „efekt placebo” obecny jest także w grupie poddanej aktywnej interwencji i stanowi składową efektu tej interwencji. Wydaje się zatem bezpodstawne przyjęcie braku efektu w grupie komparatora bez jednoczesnej korekty wyniku przyjętego dla ocenianej interwencji.

- W analizie przyjęto korektę użyteczności pacjentów dializowanych w zależności od poziomu iPTH na podstawie analizy ekonomicznej Ray 2008. Korekta ta stanowi założenie własne autorów publikacji, co obniża jej wiarygodność. Parametr ten został uwzględniony w analizie wrażliwości i wykazała ona jego duży wpływ na uzyskiwane wyniki w subpopulacji pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej: przy nieuwzględnieniu zmiany użyteczności u pacjentów z podwyższonym iPTH nastąpił wzrost wskaźnika ICUR o 73% w stosunku do analizy podstawowej, nieskutkujący jednak zmianą wnioskania na temat opłacalności wnioskowanej technologii.
- Wyznaczając odsetek w subpopulacji PChN 3.–4. na podstawie badania NCT01083186 wykorzystano odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z powodów innych niż zgon lub objęcie hemodializą, wśród wszystkich pacjentów, dla których znane były przyczyny rezygnacji z leczenia, mnożąc go następnie przez odsetek wszystkich pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu wśród całkowitej liczby uczestników. Jest to podejście niespójne z analogicznymi oszacowaniami na podstawie badania NCT01083849 w subpopulacji PChN 5 HD, w którym to przypadku przy wyliczaniu odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z nieznaną przyczyną, traktowano na równi z tymi, których przyczyna była znana, co de facto nie zmienia wnioskania jednak wiąże się z niepewnością przedstawianych wyników.
- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi poziomami kontroli iPTH u pacjentów dializowanych przyjęto na takim samym poziomie, jak w analizie ekonomicznej Garside 2007. Wartości te stanowiły jednak założenie własne autorów tej publikacji, zaś niepewność ich oszacowań nie została uwzględniona w analizie wrażliwości.
- Uwzględnione wartości użyteczności stanów zdrowia zostały uzyskane w populacji amerykańskiej i brytyjskiej, a tym samym mogą one nie odzwierciedlać użyteczności w populacji polskiej.
- Przy wyznaczaniu różnicy w zakresie wskaźnika zgonów w zależności od występowania lub braku proteinurii na podstawie publikacji Hallan 2012, jako ryzyko zgonu pacjentów z proteinurią przyjęto wartość uzyskaną w grupie chorych uzyskujących wartości wskaźnika ACR (ang. *albumin-creatinine ratio*) w zakresie 30–299 mg/g, tymczasem powszechnie przyjmuje się, że na występowanie proteinurii wskazują wartości ACR > 300 mg/g. Podobnie nie wskazano uzasadnienia, dlaczego jako oznaczające brak proteinurii wybrano wyłącznie wartości ACR < 10 mg/g, z wyłączeniem wartości wyższych lecz wciąż niekwalifikujących stanu pacjenta jako proteinuria.
- Bazowe prawdopodobieństwo zgonu w stadium 3. PChN (tj. u pacjentów bez proteinurii) przyjęto na podstawie badania Go 2004. Przyjęta wartość została uzyskana w badaniu dla pacjentów z GFR w zakresie 30–44 ml/min/1,73 m². Odmiennej wartości (0,0108) uzyskano dla pacjentów z GFR 45–59 ml/min/1,73 m². Zakres GFR oznaczający stadium 3. PChN obejmuje 30–59 ml/min/1,73 m², tj. oba przedziały z badania Go 2004. Tym samym uwzględniono wartość odnoszącą się tylko do części populacji.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wartości progu efektywności kosztowej określonego w ustawie o refundacji po przedłożeniu analiz przez wnioskodawcę w ramach obliczeń własnych wyznaczono ceny progowe

względem BSC w odniesieniu do aktualnej wartości prognozy wynoszącej 125 955 zł/QALY. Jednocześnie odstąpiono od założenia wnioskodawcy o 100% udziale w rynku preparatu, dla którego wyznaczana jest cena progowa (co stanowi dodatkową modyfikację założeń w stosunku do CUA), przyjmując zamiast tego stały stosunek cen zbytu netto preparatów Paricalcitol Teva 1 mcg i 2 mcg ($CZN_{2mcg} = 2 * CZN_{1mcg}$). Wydaje się to założeniem bardziej realistycznym, nie wpływającym jednak w znacznym stopniu na uzyskaną wartość ceny progowej.

Wyniki oszacowań wskazują, że cena progowa dla Paricalcitol Teva 1 mcg i 2 mcg w populacji pacjentów w stadium 3 i 4 wynosi odpowiednio 326,04 zł i 652,09 zł z perspektywy NFZ oraz 225,84 zł i 451,68 zł z perspektywy wspólnej. W populacji pacjentów w 5 stadium cena progowa wynosi odpowiednio 360,91 zł i 721,83 zł z perspektywy NFZ i 500,09 zł i 250,04 zł z perspektywy wspólnej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższość produktu leczniczego nad obecnie refundowanymi technologiami alternatywnymi, w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii parykalcytolu we wnioskowanych wskazaniach dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta. Populację docelową dla poszczególnych wskazań szacowano na:

- Populacja w 3 i 4 stadium PChN: 4 416 osób w pierwszym i 4 614 osób w drugim roku finansowania
- Populacja w 5 stadium poddawana dializom otrzewnowym: 396 osób w pierwszym i 414 osób w drugim roku finansowania
- Populacja w 5 stadium poddawana hemodializom: 208 osób w pierwszym i 218 osób w drugim roku finansowania

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Paricalcitol Teva spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 610 tys. PLN w pierwszym roku oraz ok. 637 tys. PLN w drugim roku finansowania.

Z perspektywy pacjenta realizacja scenariusza nowego spowoduje obniżenie wydatków o ok. 2,317 mln PLN w 2016 r. oraz ok. 2,421 mln PLN w 2017 r.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W analizie wpływu na budżet liczebność chorych z WNP świadomych PChN w stadium 3.-4. objętych leczeniem alfakalcydolem określono na 63 994, co stanowi dwukrotnie większą populację w porównaniu do danych otrzymanych z NFZ, zgodnie z którymi liczebność populacji pacjentów przyjmujących alfakalcydol, ze zdiagnozowaną chorobą układu moczowego z rozpoznaniem N00-N29 według klasyfikacji ICD-10, bez podziału na stadia niewydolności nerek, w 2014 r. wynosiła 26 189 pacjentów.
- W analizach wnioskodawcy założono, że wszyscy pacjenci w stadium 3 i 4 PChN oraz 5 PChN PD po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem stosują obecnie parykalcytol w formie doustnej. Założenie to wydaje się być mało wiarygodne, biorąc pod uwagę uzyskane dane z URPL, które wskazują na niewielką liczbę pojedynczych opakowań produktu leczniczego Paricalcitol Teva pozostających w obrocie od I kwartału 2015 r. Zauważyć należy, iż dane przekazane Agencji przez NFZ dotyczące liczby pacjentów przyjmujących cynakalcet nie są spójne z przedstawionymi przez wnioskodawcę danymi, zaczerpniętymi z Uchwały Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Dane otrzymane z NFZ wskazują, iż w 2014 r. cynakalcet w ramach programu lekowego przyjmowało 2 523 pacjentów, natomiast zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w BIA wnioskodawcy liczba pacjentów wynosiła w tym roku 3 767. Ponadto oszacowania dotyczące populacji, która zrezygnuje ze stosowania cynakalcetu wydają się być niepoprawne. W publikacji Klipatric 2013, na podstawie której dokonano oszacowań, w okresie 6 miesięcy z leczenia CIN zrezygnowało 20% pacjentów, natomiast w okresie 12 miesięcy 30%. Tymczasem w badaniu IMPACT SHPT 2012 w okresie 28 tygodni z leczenia cynakalcetem zrezygnowało 24,3%, podczas gdy z leczenia parykalcytolem podawanym doustnie zrezygnowała zbliżona liczba pacjentów - 22,2%. W badaniu jednoramiennym Sanchez-Alvarez 2013 odsetek pacjentów, którzy oprócz parykalcytolu przyjmowali również cynakalcet z 21% zmniejszył się do 16%.
- Oszacowania populacji przeprowadzono m.in w oparciu o publikację Levin 2007, na podstawie której oszacowano odsetek pacjentów w 4 stadium PChN, u których poziom iPTH >110 pg/ml, jako populacji, w której rozpoczyna się leczenie wit. D. Pomimo podobnych założeń i określenia przyjętych norm iPTH > 70 pg/ml w populacji pacjentów w 3. stadium PChN, nie dokonał oszacowania odsetka pacjentów na podstawie publikacji Levin 2007, pomimo iż było to możliwe. Przyjęto natomiast, iż wszyscy pacjenci w 3. stadium PChN zostaną objęci leczeniem preparatem witaminy D.

Wymienione powyżej czynniki wskazują na znaczną niepewność co do przeprowadzonych oszacowań populacji docelowej. Jednocześnie, można przypuszczać, że wykazywane w ramach analizy oszczędności dla płatnika i pacjentów w rzeczywistości będą mniejsze niż przedstawił to wnioskodawca.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach przedłożonych analiz nie przedstawiono analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania we wtórnej chorobie przytarczyc (Stanowisko Ekspertów z 2015 r., Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z 2013 r., National Institute for Health and Care Excellence 2007, Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2009, The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2003 i 2005, The Japanese Society for Dialysis Therapy 2008)

Zgodnie z odnalezionymi dokumentami pierwszym etapem postępowania w WNP jest wprowadzenie ograniczeń dietetycznych oraz leków wiążących fosforany. Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych stosuje się kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki, a w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem. Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem iPTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy. Przeprowadzony przegląd rekomendacji wskazuje jednocześnie na brak jednoznacznie określonych optymalnych wartości iPTH zarówno u chorych z 3.–4. stopniem PChN, jak i dla chorych z 5. stopniem PChN, dializowanych. Wytyczne przedstawiają etapy postępowania w populacji chorych, jednakże nie precyzują jasno przy jakim poziomie iPTH wdrażane są kolejne etapy leczenia. W większości rekomendacji parykalcytol wymieniany jest jako opcja terapeutyczna obok alfakalcydolu i kalcytriolu. Według Stanowiska Ekspertów z 2015 r. parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu.

W toku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2011, 2009, 2008, 2007, All Wales Medicines Strategy Group 2009, Scottish Medicines Consortium 2008).

Wszystkie odnalezione wytyczne były negatywne. Stanowiska te uwarunkowane były brakiem wystarczających dowodów na skuteczność kliniczną i efektywność kosztową względem wybranych komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Paricalcitol Teva jest obecnie refundowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 kraju o zbliżonym do polski poziomie PKB per capita (Grecja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi w tych krajach 100 %. W żadnym kraju nie jest stosowany instrument dzielenia ryzyka. W obydwu krajach lek Paricalcitol Teva refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL, bez żadnych dodatkowych ograniczeń.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.10.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2688.2015.HM), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609, Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144629, we wskazaniu: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr /2016 z dnia 16 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości 5/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum) kod EAN: 5909991144609, we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum) kod EAN: 5909991144692 we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem
3. Raport nr AOTMiT-OT-4350-29/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum) we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem