ANALIZA EKONOMICZNA

PARYKALCYTOL I.V.
W LECZENIU WTÓRNEJ NADCZYNNOŚCI PRZYTARCZYC U HEMODIALIZOWANYCH PACJENTÓW W 5. STADIUM PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Wersja 1.0

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

[redacted]

SPIS TREŚCI

Spis treści ... **3**

Indeks skrótów ... **5**

Streszczenie ... **7**

1. Wstęp ... **10**

1.1. Cel analizy ... 10

1.2. Problem zdrowotny ... 10

1.3. Interwencja badana – parykalcytol i.v. ... 12

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora ... 14

2. Metodyka ... **17**

2.1. Populacja docelowa ... 17

2.2. Analizowane interwencje ... 17

2.3. Perspektywa analizy ... 18

2.4. Horyzont czasowy analizy ... 18

2.5. Technika analityczna ... 19

2.6. Pomiar kosztów ... 20

2.7. Dyskontowanie ... 22

2.8. Analiza wrażliwości ... 23

3. Dane źródłowe uwzględnione w analizie ... **24**

3.1. [redacted] ... 24

3.2. Stosowanie leków dodatkowych ... 25

3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia ... 27

4. Charakterystyka arkusza obliczeniowego ... **30**

4.1. Założenia ... 30

4.2. Schemat obliczeń ... 30

4.3. Opcje ... 31

5. Wyniki analizy ... **33**

5.1. Perspektywa NFZ ... 33

5.2. Perspektywa NFZ + pacjenci ... 34

6. Analiza wrażliwości ... **35**

6.1. Opis scenariuszy ... 35

6.2. Wyniki 35

7. Podsumowanie 37

8. Wnioski 38

9. Dyskusja 39

10. Ograniczenia 43

11. Bibliografia 44

12. Spis tabel i wykresów 47

13. Aneks 48

13.1. Opis modelu wykorzystanego w analizie wrażliwości 48

13.2. Opis źródeł danych 64

13.3. Badania niewłączone do analizy 64

13.4. Odnalezione analizy ekonomiczne 66

INDEKS SKRÓTÓW

ALF	Alfakalcydol *(Alphacalcidol)*
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna *(Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)*
BMI	Indeks masy ciała *(Body Mass Index)*
Ca	Wapń *(Calcium)*
CAL	Kalcytriol *(Calcitriol)*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności; przedział, w obrębie którego z przyjętym prawdopodobieństwem (zwykle 95%) mieści się parametr populacji (np. średnia) *(Confidence Interval)*
DDD	Zdefiniowana dawka dobowa *(Defined Daily Dose)*
dLY	Zdyskontowane lata życia *(Discounted Life Years)*
dLYG	Zdyskontowane zyskane lata życia *(Discounted Life Years Gained)*
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HD	Hemodializa
HTA	Ocena Technologii Medycznych *(Health Technology Assessment)*
iPTH	Natywne PTH *(Intact PTH)*
i.v.	Postać dożylna *(Intravenous)*
KDIGO	Organizacja non-profit, której celem jest poprawa opieki i wyników leczenia pacjentów z chorobami nerek *(Kidney Disease Improving Global Outcomes)*

LY	Lata życia *(Life Years)*
LYG	Zyskane lata życia *(Life Years Gained)*
m.c.	Masa ciała
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
P	Fosfor *(Phosphate)*
PAR	Parykalcytol *(Paricalcitol)*
PChN	Przewlekła choroba nerek
PICO	Schemat przeprowadzania analiz (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe) *(Population, Intervention, Comparison, Outcome)*
PNN	Przewlekła niewydolność nerek
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości *(Probability Sensitivity Analysis)*
PTH	Parathormon *(Parathormone)*
QALY	Długość życia skorygowana jakością *(Quality – Adjusted Life Years)*
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
VBA	Język programowania aplikacji MS Excel *(Visual Basic for Applications)*
WNP	Wtórna nadczynność przytarczyc

STRESZCZENIE

Cel [redacted]

Metodyka analizy [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki analizy

[redacted]

Wnioski

[redacted]

[redacted]

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest porównanie kosztów terapii parykalcytolem i.v. (Zemplar® w postaci roztworu do wstrzykiwań) [redacted]

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe).

Populacja: [redacted]

Interwencja: [redacted]

Komparator: [redacted]

Wyniki: [redacted]

Wybór komparatora wraz z uzasadnieniem został przedstawiony w rozdziale 1.4.

1.2. Problem zdrowotny

Nadczynność przytarczyc to stan zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH), niewspółmiernego do aktualnych potrzeb organizmu i niewrażliwego lub mało wrażliwego na supresyjne działanie hiperkalcemii. [1]

WNP polega na kompensacyjnym rozroście przytarczyc i wzmożonym wydzielaniu PTH w wyniku ich długotrwałej stymulacji przez obniżone stężenie jonów wapnia (Ca^{2+}) w osoczu, a także podwyższone stężenie fosforanów i obniżone stężenie kalcytriolu w osoczu. Jest powszechnym powikłaniem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którą definiuje się jako uszkodzenie nerek z lub bez upośledzenia filtracji kłębuszkowej (poniżej 90 ml/min/1,73 m^2 powierzchni ciała). [2]

W ramach PChN wyróżnia się 5 stadiów, przy czym zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej rzadko pojawiają się w stadium 1. lub 2., stąd WNP dotyczy zazwyczaj chorych w stadiach od 3. do 5. PChN. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest natomiast podział WNP na: okres przeddializacyjny (3. lub 4. stadium PChN) oraz okres schyłkowej niewydolności nerek (5. stadium PChN) związany z dializami. Rozpoznanie WNP opiera się na ocenie poziomu PTH w surowicy. Prawidłowe wartości

PTH dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. [1] U chorych z PChN, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium PChN (Tabela 1). Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. [1]

Tabela 1.
Zalecane zakresy stężeń PTH dla chorych z PChN

Stadium PChN	PTH (pg/ml)
1-2	≤ 60
3	35-70
4	70-150
5	150-300[a]

a) Zgodnie z nowymi wytycznymi KDIGO u pacjentów w 5. stadium PChN poddawanym dializom zaleca się utrzymywanie poziomu PTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy. Aktualizacja zaleceń KDIGO w aspekcie docelowego poziomu PTH wynika z najnowszych badań, w których stwierdzono, że zakres PTH 150-300 pg/ml nie jest czynnikiem pozwalającym z wystarczającą pewnością wnioskować o gęstości mineralnej kości / ryzyku złamań. [3]

WNP rozwija się u niemal wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną PNN. [1, 2] Większość z nich nie wykazuje objawów dzięki skutecznemu leczeniu zachowawczemu. U niektórych powstaje jednak ciężka postać osteodystrofii nerkowej z szybką przemianą kostną (tzw. włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości). WNP nie ma specyficznych objawów. Podobne dolegliwości mogą występować w osteodystrofii nerkowej z wolną przemianą kostną (adynamiczna choroba kości). Chorzy skarżą się na bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśniowej (manifestujące się zwłaszcza trudnościami w chodzeniu), niekiedy uporczywy świąd. Rzadziej spotykane są powikłania takie jak patologiczne złamania kości, zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien. [1, 4]

Celem leczenia jest utrzymanie właściwego, dla danego stadium PChN, poziomu wapnia, fosforu oraz PTH, w zależności od stopnia zaawansowania choroby. Docelowe wartości tych parametrów zamieszczono w Tabela 2.

Tabela 2.
Zalecane zakresy stężeń PTH, Ca i P w poszczególnych stadiach PChN

Stadium PChN	PTH (pg/ml)	Wapń (mg/dl)	Fosfor
1-2	≤ 60	8,5-10,5	2,9-4,6
3	35-70	8,5-10,5	2,7-4,6
4	70-150	8,4-9,5	2,7-4,6
5	150-300[a]	8,4-9,5	3,5-5,5

a) Zgodnie z nowymi wytycznymi KDIGO u pacjentów w 5. stadium PChN poddawanym dializom zaleca się utrzymywanie poziomu PTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy. [3]

W celu osiągnięcia zakładanych wartości wymienionych markerów biochemicznych, w pierwszej kolejności należy poddać ścisłej kontroli ilość przyjmowanego z pokarmem fosforu poprzez ograniczenia w diecie. W momencie, gdy strategia ograniczenia spożycia fosforanów staje się niewystarczająca, konieczne jest stosowanie związków wiążących fosforany. W leczeniu WNP istotną rolę odgrywa suplementacja witaminy D. W stadium 3. I 4. PChN zaleca się oznaczanie jej stężenia

i ewentualne uzupełnianie niedoboru, o ile stężenie wapnia nie przekracza górnej granicy normy. U wszystkich pacjentów w stadium 5. wskazane jest podawanie aktywnych metabolitów witaminy D. [5]

Rozwój WNP wiąże się również ściśle ze zwiększonym ryzykiem 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. [6, 7] Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca. [1, 2, 4]

Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego kalibru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi, u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladów, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji. [8]

Chorzy z WNP spowodowaną innymi przyczynami niż niewydolność nerek mają z reguły znacznie lżejszy jej przebieg. W szczególności nie wymagają leczenia operacyjnego. [4]

1.3. Interwencja badana – parykalcytol i.v.

Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: H05BX02.

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań; przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny dostępny w szklanych ampułkach (o objętości 1 lub 2 ml). Ampułki zawierają 2 lub 5 µg parykalcytolu w 1 ml. [9]

Wskazania do stosowania parykalcytolu i.v.

Zapobieganie i leczenie WNP w związku z PNN u pacjentów poddawanym hemodializom. [9]

Dawkowanie i sposób podawania w WNP

Lek podaje się przez dostęp naczyniowy utworzony w celu hemodializy. Dawkę początkową leku należy obliczyć na podstawie wyjściowego stężenia PTH. [9] Do pomiarów biologicznie czynnego PTH u pacjentów z PNN stosuje się testy do oznaczania natywnego PTH (iPTH). [4]

Dawkę początkową parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań (wyrażoną w mikrogramach) oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\textbf{dawka początkowa } (\mu g) = \frac{\textbf{wyjściowe stężenie iPTH } (pg/ml)}{80},$$

[redacted]

a lek podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy. [9]

Dostosowywanie dawki

[redacted]

Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W okresie dostosowywania dawki należy częściej oznaczać stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego Ca x P powyżej 65 mg^2/dl^2, dawkę preparatu należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu i.v. w mniejszej dawce. Czasami konieczne jest zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH obniża się w odpowiedzi na leczenie. Z tego też względu zwiększanie dawek wymaga indywidualnego podejścia. [9]

W przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na leczenie, [redacted]

W Tabela 3 przedstawiono wskazówki odnośnie dostosowywania dawki preparatu przedstawione w ChPL [9].

Tabela 3.
Wskazówki odnośnie dostosowywania dawki parykalcytolu i.v.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rejestracja

[redacted]

Działania niepożądane

[redacted]

1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie efektywności klinicznej. [12]

[redacted]

Grupa farmakoterapeutyczna

[redacted]

Rejestracja

[redacted]

Postać farmaceutyczna

[redacted]

Wskazania do stosowania

[redacted]

[redacted]

Dawkowanie i sposób podawania leku w WNP

[redacted]

Mechanizm działania

[redacted]

[redacted]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynną bądź którąkolwiek substancję pomocniczą. [14]

Działania niepożądane

[redacted]

2. METODYKA

2.1. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci

Ze względu na brak danych dla populacji pacjentów

2.2. Analizowane interwencje

W analizie porównano koszty związane z terapią

Ponadto w ramach analizy wrażliwości uwzględniono modelowanie dawek leków w oparciu o badania

[redacted]

Parykalcytol i.v.

[redacted]

u dializowanych pacjentów (150-300 pg/ml).

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (NFZ + pacjenci).

[redacted]

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedycznych.

2.4. Horyzont czasowy analizy

[redacted]

[redacted]

Wyników analizy nie przedstawiono [redacted]

W analizie wrażliwości przedstawiono dodatkowo wyniki przy założeniu 28-tygodniowego horyzontu czasowego analizy, czyli horyzontu zgodnego z czasem trwania badania IMPACT SHPT.

2.5. Technika analityczna

Analiza oparta została na wynikach [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.6. Pomiar kosztów

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika wydatki na leki: parykalcytol w postaci roztworu do wstrzykiwań [redacted] Ponadto uwzględniono koszty dializ oraz koszty hospitalizacji.

[redacted]

Nie uwzględniono również kosztów stosowania leków [redacted]

[redacted]

W przeprowadzonej analizie klinicznej [12] nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy [redacted] częstości występowania działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała [redacted] (brak istotnej statystycznie różnicy), natomiast w grupie [redacted] częściej raportowano przypadki hipokalcemii (różnica istotna statystycznie). Jak [redacted]

[redacted]

Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest brak uwzględnienia kosztów bezpośrednich niemedycznych i kosztów pośrednich. Pominięte koszty wydają się należeć do [redacted] a zatem ich pominięcie nie powinno mieć wpływu na wynik analizy ekonomicznej.

W ramach analizy minimalizacji kosztów wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

W analizie założono, że parykalcytolu i.v. finansowany będzie w ramach programu lekowego, z kryteriami włączenia zgodnymi z treścią projekt programu lekowego po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia oraz krajowym konsultantem. W takim przypadku koszt preparatu ponoszony będzie w całości przez NFZ. Cenę parykalcytolu i.v. uzyskano od Zamawiającego.

Koszty dializ, finansowanych w ramach świadczeń kontraktowanych odrębnie, ustalono zgodnie z wyceną NFZ, natomiast koszty hospitalizacji przyjęto na poziomie średniego kosztu hospitalizacji w [redacted] roku w Polsce.

Źródła danych niezbędnych do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów zestawiono w Tabela 4.

Tabela 4.
Źródła danych kosztowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy

Rodzaj danych	Źródło
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.7. Dyskontowanie

Ze względu na przyjęty horyzont czasowy [redacted] w analizie nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

[redacted]

2.8. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości uwzględniono zarówno warianty analizy podstawowej [redacted]

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

[redacted]

Ponadto w arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość przeprowadzenia analizy z uwzględnieniem:

[redacted]

W przypadku drugiego z wymienionych wariantów dawkowania, dla [redacted] uwzględniono średnią dawkę wyznaczoną w oparciu o wyniki [redacted] gdyż wydaje się ono w największym stopniu odzwierciedlać dawki leku stosowane w polskiej praktyce klinicznej.

3. DANE ŹRÓDŁOWE UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE

[redacted]

W analizie założono, że przez cały okres terapii pacjenci przyjmują [redacted]

Tabela 5. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

W analizie uwzględniono wyłącznie dane z grup, na podstawie, których dokonano porównywania parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań [redacted]

[redacted]

[redacted]

Oprócz wspomnianych powyżej, w analizie wrażliwości uwzględniono ponadto warianty analizy [redacted]. Szczegółowe dane odnośnie dawek leków uwzględnionych w analizie przedstawiono w Tabela 6.

Tabela 6.
Średnie dawki leków w analizie (na podanie leku)

[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) szczegółowe założenia odnośnie dawkowanie leków przedstawiono w aneksie (rozdział 13.1.1.2)

3.2. Stosowanie leków dodatkowych

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 7.
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.3. Dane dotyczące kosztów leczenia

3.3.1. Parykalcytol i.v.

Cenę za opakowanie parykalcytolu i.v. otrzymano od Zamawiającego (Tabela 8). W analizie założono, że parykalcytol i.v. będzie finansowanych w ramach programu lekowego, a więc 100% jego kosztu będzie pokrywane ze środków płatnika publicznego. Sposób dawkowania leku opisano w rozdziale 3.1.

Przyjęta w analizie cena zbytu netto za opakowanie parykalcytolu , co po uwzględnieniu 8% stawki VAT oraz 7% marży hurtowej obowiązującej w 2012 roku daje równą 407,69 zł.

Tabela 8.

Tabela 9.

[redacted]

Populację docelową w niniejszej analizie są pacjenci hemodializowani. Częstość wykonywania dializ ustalono w oparciu o wyniki [redacted] [18] (Tabela 10).

Tabela 10. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Jednostkowe koszty dializ ustalone na podstawie wyceny NFZ [22], przedstawiono w Tabela 11.

Tabela 11. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane koszty [redacted] terapii przedstawiono w Tabela 12.

Tabela 12. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.3.4. Monitorowanie

Zgodnie z terapeutycznym programem zdrowotnym „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych" oraz projektem programu lekowego parykalcytolu na kwalifikację i monitorowanie programu [redacted] składa się wykonanie następujących badań biochemicznych:

- stężenie iPTH – przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące,
- stężenie w surowicy Ca x P,
- stężenie wapnia w surowicy,
- stężenie fosforu w surowicy.

Wszystkie z wymienionych wyżej badań wchodzą w zakres procedur objętych kosztem świadczenia „hemodializa" i są regularnie wykonywane w związku z monitorowaniem pacjentów hemodializowanych [26]. [redacted]

[redacted] jest w praktyce rozliczane w ramach procedury hemodializy. W związku z powyższym w analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z monitorowaniem pacjentów leczonych [redacted]

3.3.5. Koszty hospitalizacji

Na podstawie [redacted] ustalono, że najczęstszymi przyczynami hospitalizacji pacjentów [redacted] są powikłania sercowo-naczyniowe oraz problemy z dostępem naczyniowym. Głównym czynnikiem wpływającym na częstość hospitalizacji jest specyfika leczonej populacji (pacjenci przewlekle dializowani), [redacted] W związku z tym założono, że częstość hospitalizacji w przypadku [redacted]

[redacted]

[redacted]. Wysokość kosztu jednostkowego hospitalizacji, ustalona w oparciu o „Sprawozdanie z działalności NFZ za 2010 r." [23], [redacted] natomiast średnie koszty hospitalizacji przypadające na pacjenta [redacted] (Tabela 13). Przyjęty sposób ustalania kosztów hospitalizacji nie wpływa na interpretację wyników analizy, [redacted]

Tabela 13. [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

4. CHARAKTERYSTYKA ARKUSZA OBLICZENIOWEGO

4.1. Założenia

W analizie podstawowej przyjęto następujące założenia:

- horyzont czasowy analizy wynosi
- w analizie uwzględniono koszty oraz koszty dializ i hospitalizacji,
- uwzględniane są koszty z perspektywy płatnika publicznego w Polsce (NFZ) oraz płatnika publicznego i pacjenta (NFZ + pacjenci),

4.2. Schemat obliczeń

W podstawowym wariancie analizy przeprowadzono następujące obliczenia:

Schemat działania modelu wykorzystanego w dodatkowych wariantach analizy wrażliwości (warianty M1, M2) przedstawiono w rozdziale 13.1.3.

[redacted]

4.3. Opcje

Arkusz „*Analysis choice*" umożliwia wybór analizy podstawowej (*Base Case Analysis*) lub dodatkowych wariantów analizy wrażliwości (*Sensitivity Analysis*).

Analiza podstawowa

Wybór analizy podstawowej zapewnia dostęp do arkusza [redacted] w którym zamieszczone zostały zarówno dane wejściowe (obszar „*Data settings*"), jak i wyniki analizy podstawowej (obszar „*Results*"). W obszarze „*Data settings*" istnieje możliwość zmiany ustawień domyślnych analizy (przywracanych za pomocą przycisku „*Default settings*"), jak również zmiana perspektywy analizy. Daje to możliwość wyznaczenia kosztów analizowanych interwencji przy różnych wartościach parametrów wejściowych (możliwe są dowolne kombinacje parametrów wejściowych). Następujące parametry mogą zostać zmienione przez Użytkownika:

[redacted]

Ponadto w arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość przeprowadzenia analizy z uwzględnieniem:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Dodatkowe warianty analizy wrażliwości

Wybór dodatkowych wariantów analizy wrażliwości (*Sensitivity Analysis*) zapewnia dostęp do arkuszy zawierających odpowiednie dane oraz wyniki analizy w przypadku wykorzystania modelowania [redacted]

Szczegółowy opis sposobu działania modelu wykorzystanego w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 13.1.4.

5. WYNIKI ANALIZY

Równocześnie włączone do przeglądu systematycznego badania kliniczne porównujące oceniane leki z placebo

Tabela 14.

5.1. Perspektywa NFZ

Koszt rocznej terapii

Całkowity koszt rocznej terapii parykalcytolem jest niższy

Cena progowa parykalcytolu i.v. (cena zbytu netto), tj. cena dla której koszty stosowania

Wyniki analizy, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, przedstawiono w Tabela 15.

[redacted]

Tabela 15.
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

[redacted]

5.2. Perspektywa NFZ + pacjenci

Koszt rocznej terapii parykalcytolem w postaci roztworu do wstrzykiwań [redacted]

Całkowity koszt rocznej terapii parykalcytolem jest niższy [redacted]

Cena progowa parykalcytolu i.v. (cena zbytu netto), tj. cena dla której koszty stosowania [redacted]

Wyniki analizy, z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe, przedstawiono w Tabela 16.

Tabela 16.
Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

[redacted]

b) wyniki wyznaczone przy założeniu, że pacjenci nie przerywają terapii

6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Opis scenariuszy

Wartości parametrów uwzględnione w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z ich wartościami domyślnymi w analizie podstawowej zestawiono w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

6.2. Wyniki

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tabela 18.

, scenariusze 1c i 1d).

Tabela 18.
Wyniki analizy wrażliwości

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7. PODSUMOWANIE

[redacted] (Tabela 19).

Tabela 19.

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

8. WNIOSKI

[redacted]

9. DYSKUSJA

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano

[redacted]

W analizie podstawowej nie uwzględniono danych z badań porównujących [redacted] przy przyjęciu odmiennych źródeł danych dla dawek leków przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy analizy ograniczono do [redacted]. Mimo, iż wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek można uznać za chorobę przewlekłą, analizy nie przeprowadzono w [redacted]. Wobec jakości dostępnych danych wydaje się, iż [redacted] wystarczający do określenia kosztów stosowania analizowanych preparatów i jednocześnie pozwala ograniczyć niepewność otrzymanych wyników. Zgodnie z opiniami ekspertów prowadzących terapię pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc[redacted] i.[redacted]. Zakres taki wydaje się potwierdzać analiza danych z raportów o stanie leczenia nerkozastępczego, [redacted]

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą dotykającą znaczny odsetek pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek, oraz niemal wszystkich chorych dializowanych. Rozregulowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej, będące skutkiem niekontrolowanego wydzielania parathormonu przez przytarczyce, prowadzi do patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym i kostnym. Istnieją dowody naukowe wskazujące, że zmiana poziomu wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego i parathormonu to dobre surogaty wystąpienia zgonu (bez względu na przyczynę), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zabiegu usunięcia przytarczyc. Wykazano ponadto, że zmiana poziomu PTH jest dodatkowo dobrym surogatem wystąpienia złamań. [31] [redacted], w analizie nie uwzględniono w sposób bezpośredni wymienionych powyżej zdarzeń (tj. zmian poziomów biomarkerów – PTH, Ca, P – i związanego z tymi zmianami zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń). Dodatkowym uzasadnieniem nieuwzględnienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań oraz zgonów w analizie jest fakt, [redacted] Wyniki te stanowią ważną przesłankę do uznania ocenianych leków za bezpieczne[redacted]

[redacted]

[redacted] W związku z przytoczonymi powyżej argumentami, nieuwzględnienie w sposób bezpośredni zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań oraz zgonów oraz uwzględnienie hospitalizacji (z jakichkolwiek przyczyn), [redacted]

Również pominięcie w analizie aspektów związanych z jakością życia (na które wpływ w rozważanej populacji mają, oprócz przewlekle wykonywanych dializ, występujące działania niepożądane) [redacted]

Czynnikiem decydującym o wynikach analizy [redacted] może prowadzić do przeszacowania wielkości stosowanych przez pacjentów dawek leków i tym samym kosztów terapii.

O ile badania kliniczne, ChPL oraz opinia specjalisty z dziedziny nefrologii są spójne, jeśli chodzi o kryteria [redacted]

[redacted]

[redacted]

Populację docelową analizy stanowią pacjenci, u których stężenie początkowe PTH [redacted]. Ze względu na brak danych dla populacji pacjentów zawężonej do osób, u których stężenie początkowe [redacted], w analizie wykorzystano dane pochodzące z badań, w których kryterium włączenia był poziom początkowy [redacted] Obie te dane wskazują, iż przeciętna dawka parykalcytolu na podanie wynosiła [redacted], a zatem jest zbliżona do wyników uzyskanych w [redacted]

W analizie nie uwzględniono możliwości [redacted]. Według „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" [redacted]

Ponadto w analizie uwzględniono koszty hospitalizacji. [redacted], że najczęstszymi przyczynami hospitalizacji pacjentów leczonych [redacted] powikłania sercowo-naczyniowe oraz problemy z dostępem naczyniowym, a głównym czynnikiem wpływającym na częstość hospitalizacji jest specyfika leczonej populacji [redacted] W związku z tym założono, że częstość hospitalizacji [redacted]

Przy braku odpowiednich danych umożliwiających porównanie opłacalności stosowania [redacted]

Wyniki analizy wskazują, że niezależnie od przyjętych założeń w zakresie [redacted]

10. OGRANICZENIA

[redacted]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2005.
2. [redacted]
4. Chudzinski W, Nawrot I. Obraz kliniczny i diagnostyka nadczynności przytarczyc. *Med Sci Rev Chir Endokrynol*. 2006; 1:27–33.
5. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek - uaktualnienie 2007. http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2007/a-nefro-2-2007/45-52-zalecenia.pdf (20.11.2009).
6. [redacted]
9. Zemplar 5 mcg/ml - Charakterystyka Produktu Leczniczego. www.abbott.pl/download.php?file=ai/zemplar_5_mcgml_charakterystyka_produktu_leczniczego_05.2011v47.pdf (14.12.2011).
10. Carr RA, André AK, Chen P, et al. The effect of hepatic insufficiency on the safety and pharmacokinetics of paricalcitol (Zemplar). *Nephron. Clinical Practice*. 2006; 103(3):c100–105.
11. Zemplar Injection - Drug Approval Package. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20819_Zemplar.cfm (20.11.2009).
12. [redacted]
19. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, et al. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008*. Gdańsk 2010.
20. [redacted]
21. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=019796 (2.8.2012).
22. Aktualizacja wyceny kosztu hemodializy w 2011 r. Narodowy Fundusz Zdrowia. http://www.nfz.gov.pl/new/art/4596/aktualizacja_wyceny_dializy_2011.pdf (23.12.2011).

23. Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=7&artnr=4494&b=1&szukana=sprawozdanie (20.10.2011).
24. Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622 (14.12.2011).
25. [redacted]
26. Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4632 (15.12.2011).
27. [redacted]
33. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_658_PLK_HTML.htm (6.5.2011).
34. [redacted]

[redacted]

12. SPIS TABEL I WYKRESÓW

Tabela 1. Zalecane zakresy stężeń PTH dla chorych z PChN 11
Tabela 2. Zalecane zakresy stężeń PTH, Ca i P w poszczególnych stadiach PChN 11
Tabela 3. Wskazówki odnośnie [redacted] 13
Tabela 4. Źródła danych kosztowych niezbędnych do przeprowadzenia analizy 22
[redacted]
Tabela 8. Cena za opakowanie i koszt jednostkowy parykalcytolu i.v. 27
[redacted]
Tabela 13. Średnie koszty hospitalizacji 29
[redacted]
Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ 34
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ 34
Tabela 17. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości 35
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości 36
Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy dla różnych założen dotyczących dawkowania leków 37
[redacted]
Tabela 22. Stężenie PTH u pacjentów w badaniach klinicznych – kryteria włączenia i wartości początkowe 49
[redacted]
Tabela 27. Zestawienie i opis parametrów w modelu 61
Tabela 28. Zestawienie wartości parametrów w modelu 62
Tabela 29. Badania niewłączone do analizy 65
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (23.07.2012 r.) – analizy ekonomiczne 66

[redacted]

13. ANEKS

13.1. Opis modelu wykorzystanego w analizie wrażliwości

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis modelu wykorzystanego w analizie wrażliwości. Przedstawiono wyłącznie informacje dotyczące założeń modelu, które różnią się od założeń przyjętych w analizie podstawowej. W szczególności nie przedstawiono założeń dotyczących danych kosztowych, które są one identyczne jak w analizie podstawowej (rozdział 3.3).

[redacted].

13.1.1. Dane źródłowe uwzględnione w modelu

13.1.1.1. Charakterystyka wejściowa populacji

Na podstawie „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" za rok 2008 [19] (szczegóły dotyczące publikacji w rozdziale 13.2) określono cechy charakterystyczne populacji chorych [redacted].

Tabela 20. [redacted]

[redacted]					
[redacted]					

W celu określenia górnej granicy stężenia PTH u pacjentów, u których stężenie to jest [redacted].

W analizie przyjęto, że kryterium kwalifikacji do terapii ocenianymi lekami jest poziom stężenia PTH [redacted] (patrz rozdział 13.1.1.3). Wprawdzie

kryterium włączenia pacjenta

informacje zawarte w „Raporcie o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" za rok 2008 [19] wskazują, że

Średnia wartość (szczegóły w Tabela 21, do wyznaczenia średniej założono w obrębie poszczególnych przedziałów), podczas gdy w badaniach, których wyniki wykorzystano do oszacowania wpływu prowadzonych terapii na stężenie PTH (szczegóły w rozdziale 13.1.1.3), (Tabela 22).

Tabela 21.

Tabela 22.

[redacted]

Ponadto, w oparciu o dane GUS dotyczące wzrostu oraz BMI (Indeks masy ciała) ludności Polski ze względu na wiek [33] oraz zaczerpnięte z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" za rok 2008 [19] dane odnośnie rozkładu pacjentów [redacted] (wariant M2).

13.1.1.2. Dawkowanie leków

W modelu uwzględniono zarówno warianty uwzględniające dostosowywanie dawek leków, jak również, [redacted]

W przypadku wariantów analizy uwzględniających dostosowywanie dawek leków założono, że [redacted]

Uwzględniono następujące warianty analizy wrażliwości:

- wariant M1, w którym dawkowanie leków [redacted]
- wariant M2, w którym dawkowanie leków [redacted]

W przypadku drugiego z wymienionych wariantów dawkowania, [redacted]

Parykalcytol i.v.

Parykalcytol i.v. jest od niedawna stosowany w Polsce [redacted]

W modelu rozważono dwa warianty dawkowania leku:

- wariant M1: [redacted] [9] (szczegóły w rozdziale 1.3),
- wariant M2: [redacted] [11, 34, 35].

[redacted]

W przypadku obu wariantów założono, że lek podawany jest [redacted]

Dostosowywanie dawki parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań w przypadku wprowadzenia finansowania leku, zgodnie z opinią specjalisty w dziedzinie nefrologii [27], przebiegać będzie [redacted]. Przytoczona powyżej opinia specjalisty jest spójna z zaleceniami rejestracyjnymi parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań [redacted] PTH [11, 34, 35]. W związku z tym założono, że dawka parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań, w przypadku wariantów M1 i M2 [redacted] zmniejszenia), wielkość zmiany wynosi [redacted], tj. jest [redacted]

[redacted]

Dostosowywanie dawki parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań – warianty M1 i M2

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W wariancie M1, zgodnie z ChPL [14] oraz opinią specjalisty w dziedzinie nefrologii [27], założono, że początkowa dawka [redacted] Założono ponadto, że dostosowywanie dawki leku odbywa się zgodnie z ChPL [14] oraz badaniami klinicznymi uwzględnionymi w oszacowaniach wpływu prowadzonej terapii na stężenie PTH [32, 36–38] (w obu źródłach kryteria zmian dawek leku są spójne i uwzględniają wartości bezwzględne stężenia PTH) – Tabela 24.

[redacted]

Tabela 24.
[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

W wariancie M2 uwzględniono dawkowanie leku zgodne z wynikami [redacted] (Tabela 25) [18]. Średnia dzienna dawka [redacted]

Tabela 25.
Stosowane dawki cynakalcetu – wariant M2

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

13.1.1.3. Dane dotyczące zmian stężenia PTH w odpowiedzi na prowadzoną terapię

Skuteczność analizowanych interwencji (tj. wpływ na zmianę stężenia PTH) ustalono na podstawie [redacted] [12] W pracy tej oceniano między innymi wpływ podawanych leków [redacted]. W niniejszej analizie zdecydowano się obliczać względne zmiany poziomu PTH (tj. zmiany wyrażone w procentach względem wartości początkowej), a nie zmiany bezwzględne (wyrażone w jednostkach stężenia takich jak pg/ml czy mg/dl). Metodykę taką wybrano, gdyż populacje pacjentów w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego [redacted].

Spośród badań uwzględnionych w analizie klinicznej wybrano te, w których autorzy podali średnie wyniki pomiaru stężenia PTH lub średnie zmiany procentowe względem stężenia początkowego PTH w kolejnych tygodniach okresu objętego badaniem. [redacted] [14] (szczegóły w rozdziale 1.4.1).

[redacted]

W ten sposób z [redacted] badań włączonych do przeglądu systematycznego [redacted] [323236363737, 40–43]), wybrano [redacted] z nich dotyczące parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań [11, 34] oraz [redacted] [32, 36, 37]. Ponieważ metodyka analizy wyników badań klinicznych zakłada oddzielne traktowanie ramion pojedynczego badania, zdecydowano się poszerzyć analizę o [redacted] (spełniające opisane w poprzednim akapicie kryteria), dla których jedyną przyczyną odrzucenia było nieadekwatne do celu przeglądu porównanie terapii, [redacted] (badania odszukane również w sposób systematyczny). W ten sposób do 7 [redacted] [35] [redacted] [38]). Ostatecznie zatem analizę przeprowadzono na podstawie [redacted] z czego [redacted] dotyczyło parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań [11, 34, 35], natomiast 4 – [redacted] [32, 36–38]. Przyczyny odrzucenia badań niewłączonych do niniejszej analizy zestawiono w aneksie (rozdział 13.3).

Zarówno w przypadku [redacted], w uwzględnionych publikacjach podawano poziom PTH, bądź też zmiany procentowe w odniesieniu do poziomu początkowego PTH w kolejnych tygodniach badania. Dane ze wszystkich badań (oddzielnie dla parykalcytolu w postaci roztworu do [redacted] przeliczono na zmiany procentowe (względem poziomu początkowego PTH, wynoszącego w analizie [redacted] i dla poszczególnych momentów, w których w badaniach oceniano poziom PTH, wyznaczono wartości średnie, ważone liczebnością grupy pacjentów w poszczególnych badaniach. Następnie dane te poddano analizie regresji, dopasowując do nich krzywą postaci

$$y(t) = a \cdot t + b \cdot \ln(t \cdot c)$$

gdzie:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Następnie oszacowano [redacted] przedziały ufności dla otrzymanych wartości współczynników a i b. [redacted]

W przypadku [redacted], dla

[redacted]

którego wyniki podano we wszystkich uwzględnionych badaniach [32, 36–38]. Był to jednocześnie [redacted] (Wykres 2).

W przypadku parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań analizie [redacted] [11, 34], [redacted]

[redacted]

Tabela 26.
[redacted]

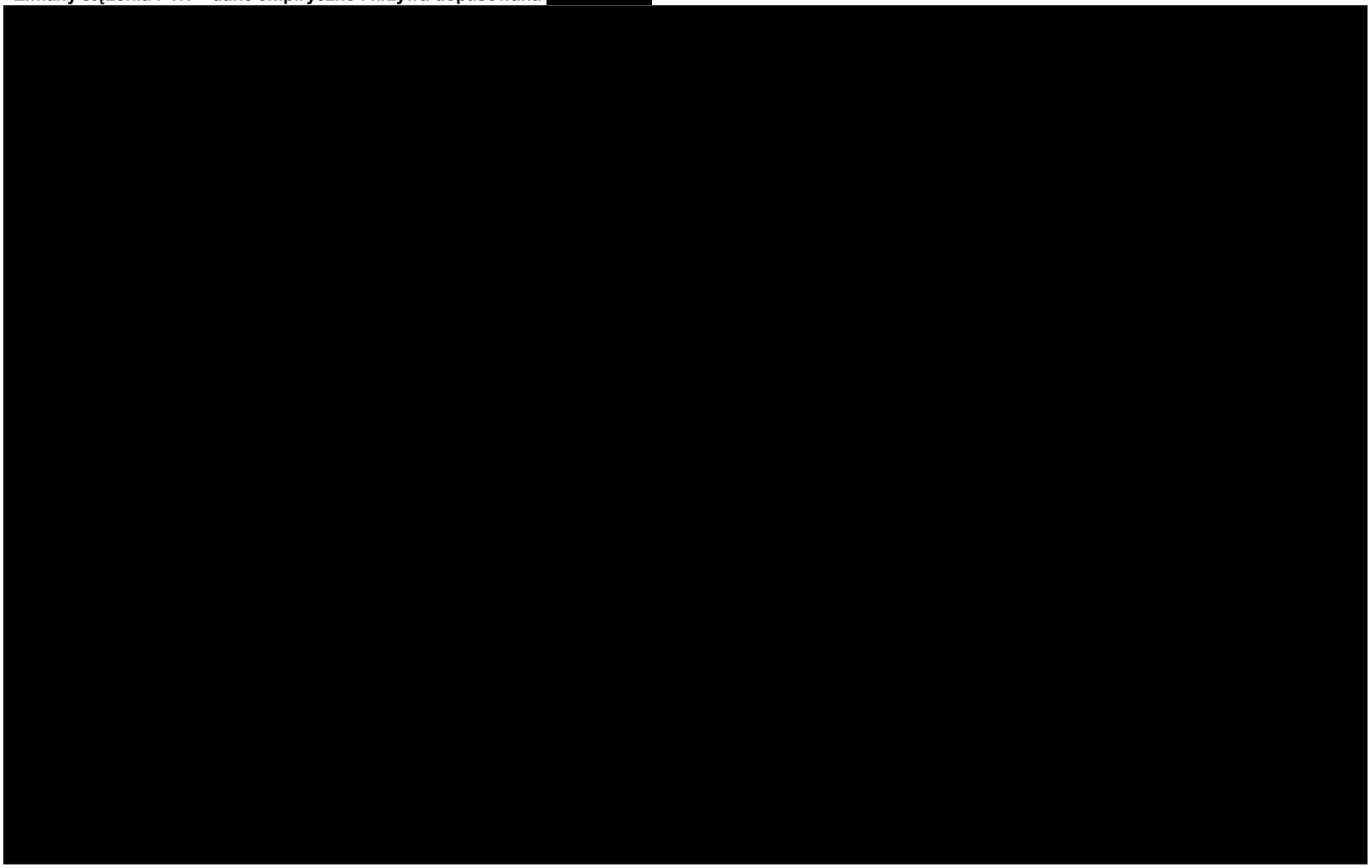
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wykres 1.
Zmiany stężenia PTH – dane empiryczne i krzywa dopasowana – parykalcytol i.v.

Wykres 2.
Zmiany stężenia PTH – dane empiryczne i krzywa dopasowana [redacted]



13.1.2. Założenia modelu

W modelu, zaimplementowanym w postaci aplikacji VBA, przyjęto następujące założenia (poza założeniami opisanymi w rozdziale 4.1):

- dla każdego pacjenta losowane są charakteryzujące go parametry:
  - (parametr istotny w przypadku wariantów P1, P2 i C1),
  - parametry krzywej spadku PTH – zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdziale 13.1.1.3 (parametr istotny w przypadku wariantów P1, P2 i C1),
  - masa ciała – zakłada się rozkład normalny parametru o średniej zgodnej z założeniem przedstawionym w rozdziale 13.1.1.1 oraz (parametr istotny w przypadku wariantu P2),
- (wariant M2),
- sposób dostosowywania dawki parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań ustalono (warianty M1 i M2),
- sposób dawkowania (wariant M2),

pomiar zmiany poziomów PTH w następstwie

- w przypadku, gdy w okresie dostosowywania dawki poziom PTH spada poniżej dolnej granicy zakresu prawidłowego dla

[redacted]

13.1.3. Struktura modelu

W opracowanym modelu dla określonej przez Użytkownika liczby pacjentów (wartość domyślna modelu to [redacted] przeprowadzane są mikrosymulacje, w trakcie których modelowana jest zmiana stężenia PTH w odpowiedzi na prowadzoną terapię i na tej podstawie dopasowywane są dawki [redacted] Wyjątkiem jest wariant M2 [redacted]

[redacted]

Długość okresu dostosowywania dawki – [redacted] – została ustalona na podstawie opinii specjalisty z dziedziny nefrologii [27]. Ponadto w [redacted] badań uwzględnionych w oszacowaniach wpływu terapii [redacted] [32, 37, 38] okres leczenia wynosił [redacted] a w [redacted] [35].

Model został wykonany w programie MS Excel 2007. Wszystkie obliczenia zostały zaimplementowane jako aplikacja napisana w języku Visual Basic for Applications (VBA).

13.1.4. Opcje modelu

Wybór opcji *Sensitivity Analysis* w arkuszu „*Analysis choice*" zapewnia dostęp do arkusza „*Analysis*", w którym możliwe jest modyfikowanie ustawień modelu wykorzystanego w ramach analizy wrażliwości oraz wygenerowanie odpowiednich wyników.

Wybór parametrów (obszar *Set up parameters*) – pozwala zmienić ustawienia domyślne parametrów modelu. Daje to możliwość wyznaczenia kosztów analizowanych interwencji przy różnych wartościach parametrów wejściowych (możliwe są dowolne kombinacje parametrów wejściowych). Następujące parametry mogą zostać zmienione przez Użytkownika:

- liczba pacjentów, których przebieg choroby jest symulowany w analizie deterministycznej (*Number of Patients D*): wartość domyślna [redacted] z możliwością podania dowolnej wartości;
- stopa dyskontowa (*Discount Rate*): dyskontowanie kosztów na poziomie 0% (domyślnie) lub 5%;
- horyzont czasowy (*Time Horizon*): 52 tygodnie (domyślnie) lub dowolny podany (w latach) przez Użytkownika (wprowadzona wartość zaokrąglana jest w dół do najbliższej wartości będącej wielokrotnością długości cyklu);
- okres dostosowywania dawki leków (*Dose Titration Phase Length*): [redacted] (domyślnie), [redacted];
- perspektywa analizy *(Perspective)*: perspektywa płatnika (NFZ) – *Public Payer*, poszerzona perspektywa płatnika (NFZ + pacjent) – *Public Payer + Patient*;
- początkowa dawka / dawkowanie parykalcytolu i.v. (*Paricalcitol Starting Dose / Dosage Regimen*): [redacted]
- wielkość zmian dawki parykalcytolu i.v. (*Paricalcitol Dose Increases Size*): [redacted]
- minimalne stężenie PTH warunkujące włączenie pacjenta do terapii (*Baseline PTH level*): [redacted]

Istnieje również możliwość przywrócenia domyślnych ustawień analizy (*Default settings*).

Przeprowadzenie analizy (obszar *Run analysis*) następuje po naciśnięciu przycisku *Run deterministic analysis*.

W celu przeprowadzenia analizy dla wariantów uwzględnionych w analizie wrażliwości (M1, M2) konieczne jest przywrócenie ustawień domyślnych (*Default settings*) oraz wybór odpowiednich wartości dla opcji *Paricalcitol Starting Dose / Dosage Regimen* oraz *Cinacalcet Dosage Regimen Source*.

13.1.5. Zestawienie parametrów używanych w modelu

Tabela 27.
Zestawienie i opis parametrów w modelu

NumberOfPatientsD	Liczba pacjentów w analizie deterministycznej
CostsDiscountRate	Stopa dyskontowa dla kosztów
OptionPerspective	Opcja modelu określająca perspektywę analizy
Horizon	Horyzont czasowy analizy (w tygodniach)
DoseTitrPhaseLength	Długość okresu dostosowywania dawki leków (w tygodniach)
OptionBaselinePTH_level	Minimalne stężenie początkowe PTH
OptionIVParStartingDose	Sposób ustalania dawki początkowej parykalcytolu i.v. / dawkowania leku
ParDoseIncr	Wielkość zmian dawki parykalcytolu i.v.
OptionIVParWastage	[redacted]
OptionCinDosage	[redacted]
BC_PTH	Stężenie początkowe PTH
BC_PTH_CP_300_500	[redacted]
BC_PTH_CP_500_800	[redacted]
BC_PTH_CP_800+	[redacted]
BC_PTH_LB_300_500	[redacted]
BC_PTH_LB_500_800	[redacted]
BC_PTH_LB_800+	[redacted]
BC_PTH_UB_300_500	[redacted]
BC_PTH_UB_500_800	[redacted]
BC_PTH_UB_800+	[redacted]
Target_PTH_level	Docelowa wartość stężenia PTH (dotyczy wariantu C1)
PatientWeight	Masa ciała pacjenta
IvParPTHChangeCurve - Coefficient 1	1. współczynnik krzywej zmiany stężenia PTH w odpowiedzi na terapię parykalcytolem i.v.
IvParPTHChangeCurve - Coefficient 2	2. współczynnik krzywej zmiany stężenia PTH w odpowiedzi na terapię parykalcytolem i.v.
IvParPTHChangeCurve - Coefficient 3	3. współczynnik krzywej zmiany stężenia PTH w odpowiedzi na terapię parykalcytolem i.v.
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

AE_WithdrawalIvPar	Odsetek pacjentów, u których terapia parykalcytolem i.v. jest przerywana z powodu działań niepożądanych
AE_WithdrawalCin	Odsetek pacjentów, u których terapia cynakalcetem jest przerywana z powodu działań niepożądanych
ParDDD	Zdefiniowana dawka dobowa parykalcytolu i.v.
[redacted]	[redacted]
NHFPointDrugs	Cena punktu NFZ dla leków
IvParCostPayer	Cena NFZ za 1 µg parykalcytolu i.v.
[redacted]	[redacted]
HospitalizationCost	Koszt hospitalizacji przypadający na tydzień terapii
DialysisCost	Koszt dializy przypadający na tydzień terapii

13.1.6. Wartości deterministyczne parametrów uwzględnionych w modelu

Tabela 28.
Zestawienie wartości parametrów w modelu

Parametr	Wartość deterministyczna
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość deterministyczna
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Parametr	Wartość deterministyczna
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

13.2. Opis źródeł danych

Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce

„Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce" jest publikacją wydawaną corocznie przez Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii. Dane do raportu zbierane są z ośrodków hemodializ przy pomocy programu elektronicznego w ramach Polskiego Rejestru Nefrologicznego. Ze względu na konieczność weryfikacji danych raporty publikowane są z dwurocznym opóźnieniem. W chwili zakończenia prac nad analizą najnowsze opublikowane dane dotyczyły [redacted] [19].

W raportach szczegółowo analizowane są aspekty związane z leczeniem nerkozastępczym w Polsce w podziale na hemodializy, dializy otrzewnowe, dializy otrzewnowe u dzieci, dializoterapię u dzieci, transplantację nerki, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

[redacted]

[redacted]

Dane z badania użyte w niniejszej analizie mogą odbiegać od danych zaprezentowanych w raporcie z badania ze względu [redacted] (jak w raporcie).

13.3. Badania niewłączone do analizy

W niniejszym rozdziale zestawiono badania uwzględnione w analizie efektywności klinicznej, które nie zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej. Wraz z każdą publikacją podano przyczynę odrzucenia (Tabela 29).

Tabela 29.
Badania niewłączone do analizy

Publikacja	Przyczyna odrzucenia
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

13.4. Odnalezione analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania [redacted] przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy MEDLINE (przez PubMed [46]). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w Tabela 30. Przeszukania dokonano dwukrotnie, po raz pierwszy [redacted]

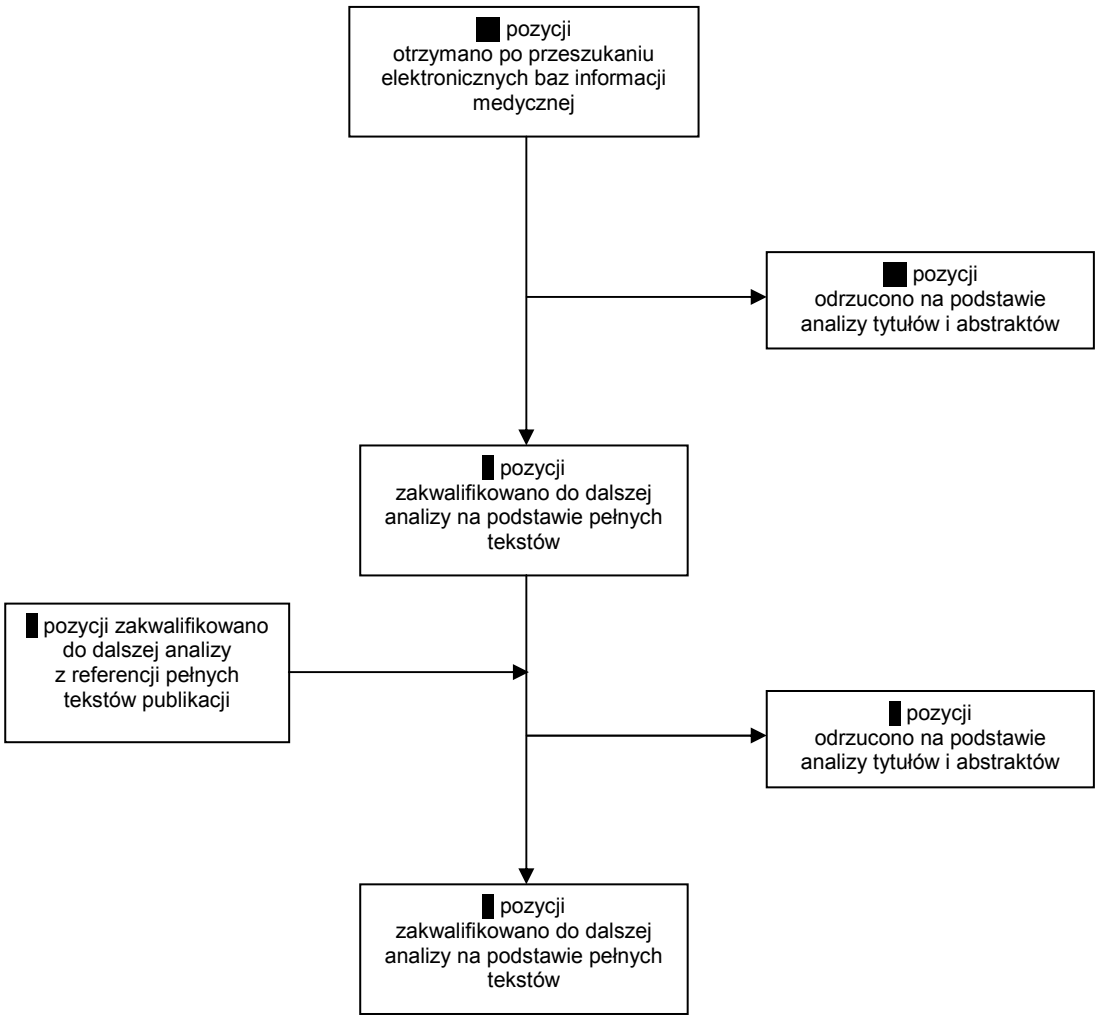
Tabela 30.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (23.07.2012 r.) – analizy ekonomiczne

L.p.	Zapytanie	Wyniki
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kryteria selekcji badan obejmowały:

- Metodyka: analiza kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, minimalizacji kosztów, porównanie kosztów, analiza kosztów-konsekwencji.

[redacted]

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego [redacted]. W wyniku wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty do dalszej weryfikacji (na podstawie pełnych tekstów) nie zakwalifikowano żadnej z odnalezionych publikacji – [redacted]

Rysunek 1. [redacted]