



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Zemplar (*paricalcitol*),
roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml
we wskazaniu: leczenie wtórnej nadciężności
przystalczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością
nerek poddawanych hemodializom**

Analiza weryfikacyjna

Nr: DS-433-05-2012

Data ukończenia: 13 września 2012

Wykaz skrótów

<p>AE - analiza ekonomiczna,</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych,</p> <p>AKL - analiza efektywności klinicznej,</p> <p>AR - analiza racjonalizacyjna,</p> <p>AW – analiza wnioskodawcy,</p> <p>AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,</p> <p>bd - brak danych,</p> <p>BIA - analiza wpływu na budżet,</p> <p>Ca – wapń,</p> <p>CAL – kalcytriol,</p> <p>ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,</p> <p>CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności,</p> <p>CIN – cynakalcet,</p> <p>HD – hemodializy,</p> <p>i.v. – dożylnie (łac. <i>in venae</i>),</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej,</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.),</p> <p>MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia,</p> <p>N – liczba pacjentów w badaniu,</p> <p>n – liczba pacjentów w grupie,</p> <p>nd - nie dotyczy,</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,</p> <p>NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NNH – ang. <i>Number Needed to Harm</i>,</p> <p>NS – wynik nieistotny statystycznie,</p> <p>OR – iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>),</p> <p>P – fosfor,</p> <p>p – wartość p,</p> <p>p.o. – doustnie (łac. <i>per os</i>),</p> <p>PAR – parykalcytol,</p> <p>PChN – przewlekła choroba nerek,</p> <p>PLC – placebo,</p> <p>PNN – przewlekła niewydolność nerek (5. Stadium PChN),</p> <p>PTH - parathormon (ang. <i>Parathyroid Hormone</i>),</p> <p>iPTH – natywny parathormon (ang. <i>intact Parathyroid Hormone</i>),</p>
--

RB – korzyść względna (ang. *Relative Benefit*),

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora,

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji,

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388),

SHPT – (ang. *secondary hyperparathyroidism*) wtórna nadczynność przytarczyc,

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji,

UCZ – urzędowa cena zbytu,

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.),

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.),

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	23
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	31
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	23
4. Ocena analizy ekonomicznej	15
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	32
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	32
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	40
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	41
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	41
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	42
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	43
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	44
5. Ocena analizy wpływu na budżet	46
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	49
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	49
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	53
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	54
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	54
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	54
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	55
9.1. Rekomendacje kliniczne	55
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	55
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	56
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	58
11. Opinie ekspertów.....	59
12. Kluczowe informacje i wnioski	60
13. Źródła.....	60
14. Załączniki	66

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: 2012-07-10	
Znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami: MZ-PLA-460-15-20-144/ISU/12	
Kod EAN ocenianego produktu leczniczego: EAN 5909991116316	
Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:	
<input checked="" type="checkbox"/>	objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
<input type="checkbox"/>	podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku
Lek: Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml, 5 ampulek po 1 ml.	
Wnioskowane wskazanie: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom	
[Redacted section]	
Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): bezpłatnie	
Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem): [Redacted]	
[Redacted section]	
Analizy załączone do wniosku:	
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> analiza kliniczna
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> analiza ekonomiczna
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> analiza racjonalizacyjna
Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną:	
Wnioskodawca: Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.; ul. Postępu 21B; 02-676 Warszawa,	
Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.; ul. Postępu 21B; 02-676 Warszawa,	
Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: Fresenius Medical Care Deutschland GMBH, Niemcy – Paricalcitol Fresenius (paricalcitolum),	
Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych: Amgen Europe B.V., Holandia - Mimpara (cinacalcetum).	

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 9 lipca 2012 r., znak: MZ-PLA-460-15020-144/ISU/12 (data wpływu do AOTM 10 lipca br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych paricalcytolem (ICD-10 N25.8)”. Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy (w lutym 2012 r.):

1. Przegląd systematyczny (z elementami analizy problemu decyzyjnego) [REDACTED]

2. Przegląd opracowań wtórnych, [REDACTED]

3. Analiza wpływu na budżet (z elementami analizy racjonalizacyjnej), [REDACTED]

Dokumentacja przekazana w maju 2012 r.:

1. Przegląd systematyczny (z elementami analizy problemu decyzyjnego) [REDACTED]

2. Analiza kosztów [REDACTED]

3. Analiza wpływu na budżet (z elementami analizy racjonalizacyjnej), [REDACTED]

Kraków – styczeń 2012.

Dokumentacja przekazana w lipcu 2012 r. do MZ:

[REDACTED] Krytyczna ocena badania klinicznego „Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the impact shpt study”, [REDACTED]

2. Analiza ekonomiczna [REDACTED]

Pismem z dnia 20 lipca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-07(3)/MB/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Zemplar® względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 20 lipca znak: MZ-PLR-460-16089-3/MS/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Zemplar®, firmy Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji

uchybień w ciągu 14 dni. Pismem z dnia 09 sierpnia 2012 r., (data wpływu do Agencji 10 sierpnia 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Zemplar, przedłożone przez firmę Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. w dniu 6 sierpnia 2012 r. Dokumentacja zawierała scalony, zaktualizowany komplet analiz:

1. Przegląd systematyczny (z elementami analizy problemu decyzyjnego),

2. Analiza ekonomiczna,

Analiza wpływu na budżet (z elementami analizy racjonalizacyjnej),

W przedstawionej dokumentacji wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich uwag. Większość niepoprawionych uchybień nie wpływa istotnie na wyniki analiz. Jedynie brak scenariuszy skrajnych w oszacowaniach wpływu na budżet płatnika publicznego, które testowałyby łącznie wiele niepewnych założeń, zmniejsza wiarygodność zaprezentowanych wyników. Zestawienie wcześniejszych i obecnych niezgodności oraz określenie ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz przedstawiono w załączniku.

Pismem z dnia 20 lipca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-07(10)/AW/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych oraz opinii w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”. W piśmie z dnia 07 sierpnia, Prezes NFZ przekazał informacje na temat liczby pacjentów objętych programem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8) i kosztów refundacji cynakalcetu w latach 2010-2012.

Zwrócono się także o opinie do 6 ekspertów klinicznych, z których 2 udzieliło odpowiedzi.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje, iż dzięki realizacji programu zostaną osiągnięte następujące cele: zmniejszenie śmiertelności, uniknięcie konieczności paratyreoidektomii, poprawa jakości życia, zmniejszenie liczby i ciężkości powikłań sercowo-naczyniowych oraz kosztów u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Niniejsza technologia jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Mimpara (cynakalcet)	
Stanowisko RK nr. 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.	Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie programów zdrowotnych: <ul style="list-style-type: none">· <u>Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych,</u>· Leczenie ostrych porfirii wątrobowych,· Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa,· Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych,· Leczenie raka nerki, jako świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach terapeutycznych programów

	<p>zdrowotnych NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.</p>
<p>Stanowisko RK nr. 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Cynakalcet skutecznie obniża poziom parathormonu, fosforanów i wapnia u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i w przypadku niemożności usunięcia przytarczyc jest jedyną opcją terapeutyczną. Jednakże jego stosowanie wymaga ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowania, głównie ze względu na częste występowanie obniżonego poziomu wapnia we krwi i możliwość zbyt dużego spadku stężenia PTH we krwi. Dostępne dowody naukowe nie wykazują efektywności leczenia cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Wpływ terapii na ryzyko zgonu był nieistotny statystycznie i klinicznie. Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niewiarygodna i nie pozwala na wyciągnięcie nawet szacunkowych wniosków na temat kosztowej efektywności terapii cynakalcetem. Wobec powyższych zastrzeżeń finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych jest nieuzasadnione.</p> <p><u>Dodatkowe uwagi Rady:</u> Zdaniem Rady celowe mogłoby być rozważenie możliwości finansowania ze środków publicznych leczenia cynakalcetem w przypadkach, w których jest to jedyna opcja terapeutyczna, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewniłby ścisłe przestrzeganie wskazań oraz monitorowanie terapii.</p>
<p>Uchwała RK nr. 38/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych cynakalcetu (Mimpara®) w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przeglądzie Cunningham 2005 [4] obejmującym 4 badania RCT z co najmniej 6-miesięcznym okresem obserwacji przeprowadzonym wśród 1184 dorosłych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc leczonych dializą cynakalcet istotnie zmniejszył ryzyko paratyroidektomii, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złamań w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wpływał także na obniżenie poziomu parathormonu, wapnia i fosforu we krwi.</p> <p>Pomimo wątpliwości dotyczących wiarygodności i precyzji kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (prawdopodobne znaczne niedoszacowanie kosztów inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzonego za pomocą QALY) Rada Konsultacyjna uznała, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą są dobrze udokumentowane i na tyle istotne, że uzasadniają finansowanie ze środków publicznych.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10 wskazany przez wnioskodawcę: N25.8 - Inne zaburzenia wynikające z upośledzonej czynności cewek nerkowych.

Wtórna nadczynność przytarczyc to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. 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 (*Szczeklik 2011*).

Epidemiologia

WNP występuje w zasadzie u wszystkich osób z GFR ≤ 60 ml/min co odpowiada 3, 4 i 5 stadium PChN. Liczba pacjentów w Polsce w 2008 poddawanych dializoterapii wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD) a 1 022 dializą dootrzewnową (DO) (*Rutkowski 2010*).

Według danych pochodzących z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce”, na przestrzeni lat 1986-2008 zauważalny był w Polsce wzrost liczby pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu, który na początku omawianego okresu kształtował się na poziomie 17 osób na milion mieszkańców i systematycznie rósł do wartości 130 osób na milion mieszkańców Polski w 2008 roku. 51% pacjentów miało poziom PTH w surowicy większy niż 300 pg/ml, co wskazuje na wtórną nadczynność przytarczyc. Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują, że jedynie 24% chorych dializowanych ma pożądane wartości PTH, natomiast około 30% pacjentów miało istotnie podwyższone wartości parathormonu (>500 pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc (*Szczeklik 2011*).

Etiologia i patogeneza

Wtórna nadczynność przytarczyc spowodowana jest najczęściej przez hipokalcemię – u dorosłych głównie z powodu podwyższonego poziomu fosforu w surowicy i innych mechanizmów w ostrej i przewlekłej chorobie nerek. Sporadycznie WNP rozwija się w konsekwencji mutacji inaktywującej receptora wapniowego (u chorych z rodzinną hiperkalcemią hipokalciuryczną) lub blokadą tego receptora przez swoiste przeciwciała (Szczeklik 2011).

Hipokalcemia jest spowodowana hiperfosfatemią, opornością kości na działanie PTH oraz niedoborem i zaburzeniami metabolizmu witaminy D. Powoduje ona nasilenie wydzielania PTH, który nasila osteolizę, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego.

Hiperfosfatemia powstaje w wyniku upośledzonego wchłaniania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego uwalniania z kości pod wpływem PTH. Zwiększony poziom fosforu w surowicy wpływa hamująco na wytwarzanie kalcytriolu oraz pobudza przytarczycę do wydzielania PTH.

Wpływ na rozwój WNP ma również niedobór kalcytriolu, który hamuje bezpośrednio wydzielanie PTH przez przytarczycę i uwrażliwia je na hamujące działanie wapnia (Szczeklik 2011).

Obraz kliniczny

Wtórna nadczynność przytarczyc rozwija się u niemal wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą niewydolnością nerek (Szczeklik 2011, Coladonato 2002). 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). Wtórna nadczynność przytarczyc 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. Ponadto ocenia się, że w przebiegu WNP u 10-20% chorych występują patologiczne złamania kości. (Sherrard 1993). Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien (Szczeklik 2011). Złogi soli wapnia stwierdzone w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy. Inne typowe miejsca wytrącania się złogów wapniowych to ściany naczyń krwionośnych i zastawki serca (Kokot 2000).

Diagnostyka

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. Dla stadium 5 zalecany zakres mieści się w granicach 150-300 pg/ml. Zgodnie z nowymi wytycznymi KDIGO, u pacjentów w 5 stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializom zaleca się utrzymywanie poziomu PTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy. Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc (Coladonato 2002, NHANES III).

Diagnostyka biochemiczna zalecana u chorych z PChN obejmuje także okresowe oznaczenia stężenia wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy krwi. Dodatkowe badania zalecane w przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń obejmują ocenę stężenia witaminy D (25-hydroksypochochodnej i ewentualnie — w zależności od możliwości — kalcytriolu) oraz różnych osoczowych wskaźników przemiany kostnej (Nowicki 2009).

Leczenie i cele leczenia

We wtórnej nadczynności przytarczyc stosuje się leczenie przyczynowe (leczenie PChN) a jeśli nie jest to możliwe - leczenie objawowe:

- węglan wapnia lub octan wapnia (nieдоступny w Polsce),
- aktywne metabolity witaminy D lub jej analogi,
- niewapniowe związki chelatujące fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan sewelameru lub węglan lantanu, wodorotlenek glinu),
- kalcymimetyki (cynakalcet).

Ważne jest również ograniczenie spożywania pokarmów zawierających fosforany. Leczenie aktywnymi metabolitami witaminy D podejmowane jest tylko wtedy, gdy stężenia fosforanów i wapnia oraz ich iloraz są właściwe, w przeciwnym wypadku może dojść do zwapnień pozakostnych.

Nadzorowanie prawidłowości leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc polega przede wszystkim na częstym oznaczaniu stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi (Szczeklik 2011).

W przypadku, gdy pomimo zastosowania prawidłowego leczenia farmakologicznego objawy kliniczne ulegają zaostrzeniu, rozważane jest przeprowadzanie operacyjnego usunięcia przytarczyc (całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii) (Sherrard 1993).

Przebieg naturalny i rokowanie

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą postępującą. W miarę jej trwania dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptorów wapniowych, skutkiem czego do zahamowania syntezy i wydzielania PTH niezbędne stają się coraz wyższe stężenia wapnia.¹

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych oraz wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia, na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładaniu się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych (Blacher 2001, Goodman 2001). Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca (Szczeklik 2011, Coladonato 2002).

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, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji (Meissner 2006).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu/ów leczniczego

Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Zemplar, roztwór do wstrzykiwań 5 µg/ml, 5 ampułek po 1 ml, EAN: 5909991116316
Substancja czynna	parykalcytol
Droga podania	dożylnie (i.v.)
Mechanizm działania	Parykalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D. Wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (VDR) w przytarczycach oraz receptory wrażliwe na wapń (CaSR). Parykalcytol hamuje proliferację w przytarczycach oraz zmniejsza syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH) przez co zmniejsza stężenie PTH bez znaczącego wpływu na stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również²:

- Zemplar, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml, 5 ampułek po 2 ml,
- Zemplar, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/ml, 5 ampułek po 1 ml,
- Zemplar, kapsułki, 1 µg: 7 lub 28 lub 30 kapsułek,
- Zemplar, kapsułki, 2 µg: 7 lub 28 lub 30 kapsułek,
- Zemplar, kapsułki, 4 µg: 7 lub 28 lub 30 kapsułek,

Inne produkty zawierające tę samą substancję czynną:

- Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/ml (Niemcy),
- Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml (Niemcy).

¹ Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych. Program Terapeutyczny. Załącznik nr 42 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 rok

² Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 8 marca 2012r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny	Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 21B, 02-676 Warszawa.												
Procedura rejestracyjna	██████												
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	15 grudnia 2004 (Polska)												
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.												
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>1) Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie początkowego stężenia parathormonu (PTH) Dawkę początkową parykalcytolu oblicza się na podstawie następującego wzoru: Dawka początkowa w mikrogramach: = początkowe stężenie natywnego PTH w pmol/l / 8 lub = początkowe stężenie natywnego PTH w pg/l / 80 i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy. Maksymalna dawka podawana bezpiecznie w badaniach klinicznych wynosiła do 40 mikrogramów.</p> <p>2) Dostosowywanie dawki Obecnie uważa się, że docelowy zakres stężeń PTH u poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie powinien przekraczać 1,5 do 3 razy górnej granicy normy dla natywnego PTH (iPTH) u osób bez mocznicy, 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml). Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego skorygowanego iloczynu $Ca \times P$ powyżej $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie produktu do czasu powrotu do normy tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie. W tabeli poniżej podano wskazówki dotyczące dostosowywania dawki produktu:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)</th> </tr> <tr> <th>Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych</th> <th>Dostosowanie dawki parykalcytolu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bez zmian lub zwiększone</td> <td rowspan="2">Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o < 30%</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o $\geq 30\%$, $\leq 60\%$</td> <td>Nie zmieniać</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszone o > 60%</td> <td rowspan="2">Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanów w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia natywnego PTH w surowicy co trzy miesiące. W okresie dostosowywania dawki parykalcytolu badania laboratoryjne należy wykonywać częściej.</p>	Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)		Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu	Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów	Zmniejszone o < 30%	Zmniejszone o $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Nie zmieniać	Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów	iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)
Proponowane schematy dawkowania (dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)													
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu												
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów												
Zmniejszone o < 30%													
Zmniejszone o $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Nie zmieniać												
Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów												
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)													
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak												
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; objawy zatrucia witaminą D; hiperkalcemia.												
Lek sierocy	NIE												

Lek został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: *Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z 5 stadium PChN*. Data zatwierdzenia: 19 kwietnia 1998.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)
Cel programu	Osiągnięcie pożądanego stężenia PTH u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek tj. 150-300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH).
Kryteria włączenia do programu	<ul style="list-style-type: none"> • wtórna nadczynność przytarczyc, • długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej, • niewydolności nerek, • stężenie iPTH > 500pg/ml, • niepowodzenie po uprzednio stosowanej terapii standardowej (alfadiol), • podwyższona powyżej górnego zakresu normy aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (jako dowód przekładania się podwyższonych stężeń IpoH na zwiększony obrót kostny). <p>Parykalcytol nie może być zastosowany u pacjentów z objawami zatrucia witaminą D lub hiperkalcemią (poziom Ca w surowicy >10,5 mg/dl; >2,6 mmol/l).</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo – fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative – US National Kidney Foundation), • przeszczepienie nerki, • nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze, • wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkę początkową (w µg) parykalcytolu u dorosłych oblicza się jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iloraz wejściowego stężenia natywnego PTH w pmol/l oraz liczby „8”, lub • iloraz wejściowego stężenia natywnego PTH w pg/l oraz liczby „80”, <p>i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy.</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego skorygowanego iloczynu Ca x P powyżej 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie produktu do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Dawkę parykalcytolu dostosowuje się co 2 do 4 tygodni.</p> <p>Gdy stężenie iPTH w stosunku do wartości wyjściowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie zmieniło się lub zwiększyło – dawkę należy zwiększyć o 2 do 4 µg, • zmniejszyło się o <30% - dawkę należy zwiększyć o 2 do 4 µg, • zmniejszyło się o ≥30%, ≤60% - dawki nie należy zmieniać, • zmniejszyło się o >60% - dawkę należy zmniejszyć o 2 do 4 µg, • <15,9 pmol/l (150 pg/ml) - dawkę należy zmniejszyć o 2 do 4 µg.
Monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie iPTH – przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia następnie kontrola co 3 miesiące;

	<ul style="list-style-type: none">• stężenie w surowicy Ca x P – raz w miesiącu;• stężenie wapnia w surowicy - raz w miesiącu;• stężenie fosforu w surowicy.
Kryteria zakończenia udziału w programie	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

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, skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem. Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na alfakalcydolu i preparatach wiążących fosfor, w II linii zaś na cynakalcecie. W przypadku oporności na farmakoterapię, stosuje się paratyreoidektomię. Parykalcytol lokuje się w II linii leczenia, obok cynakalceciu. Przy początkowym wyborze terapii II-liniowej należy uwzględnić stężenie wapnia w surowicy i u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8.5 – 9.5 mg/dl) rozważyć zastosowanie Zemplaru, natomiast przy wartościach wapnia w górnej połowie zakresu normy (9.6 – 10.5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii rozpocząć terapię II-liniową od Mimpary (cynakalceciu). W przypadku braku efektu monoterapii można stosować oba preparaty w połączeniu.

Z ww. substancji czynnych, finansowane ze środków publicznych w Polsce są alfakalcydol (2 prezentacje) w ramach refundacji aptecznej oraz CIN w ramach programu terapeutycznego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>Polska</p> <p><i>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</i></p>	<p>Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zalecane zakresy stężeń PTH w surowicy stanowią 2-9-krotność górnego zakresu normy (do 60 pg/ml). W sytuacji szybkich zmian wartości PTH w surowicy należy określić ich trend i wdrożyć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec przekroczeniu zalecanych wartości • przy zwiększonych ponad podany powyżej zakres lub szybko zwiększających się stężeniach PTH w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu: <ul style="list-style-type: none"> • kalcytriolu, alfakalcydolu lub aktywnych analogów witaminy D nowej generacji, • kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakiem/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca, • skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, • należy przestrzegać następujących dodatkowych zasad: <ul style="list-style-type: none"> • przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy, • dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany nie zawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany), • przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii należy zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D, • przy wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej, należy zredukować dawkę lub wstrzymać podawanie kalcymimetyku, • jeżeli stężenie PTH w surowicy obniży się do poniżej 2-krotności górnej granicy normy należy zredukować lub zaprzestać podawania kalcytriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub kalcymimetyku. Jeśli występuje równocześnie w takim przypadku hiperfosfatemia powinna ona być korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany, • w przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu PTH w surowicy przekraczającym znacząco górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) opornej na farmakoterapię (skojarzenie aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem) i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyreoidektomię.
<p>Światowe wytyczne</p> <p><i>uwzględniono w analizie wnioskodawcy</i></p>	<p>KDIGO, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zaleca się utrzymywanie stężenia iPTH w zakresie 2–9-krotności górnego zakresu normy, • zaleca się rozpoczęcie lub zmianę leczenia w przypadku znaczących zmian poziomu PTH w surowicy, aby uniknąć przekroczenia stężenia PTH poza zakres zalecany, • w przypadku podwyższonego lub rosnącego poziomu PTH zaleca się kalcytriol lub analogi witaminy D lub kalcymimetyki, lub połączenie kalcymimetyków i kalcytriolu lub analogów witaminy D w celu obniżenia PTH, • początkowy wybór leku w leczeniu podwyższonego poziomu PTH należy oprzeć na stężeniu Ca i P w surowicy oraz innych aspektach PChN, • dawkowanie wapniowych i niewapniowych związków wiążących P należy właściwie dostosować, aby zabiegi kontroli PTH nie zagrażały poziomom Ca i P, • w przypadku hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu lub innych analogów witaminy D, • w przypadku hiperfosfatemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu lub innych analogów witaminy D, • w przypadku hipokalcemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcymimetyków, w zależności od nasilenia, współistniejącego leczenia i objawów klinicznych, • jeżeli poziom PTH spadnie dwukrotnie poniżej górnej granicy właściwego zakresu stężeń, sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu, analogów witaminy D i/lub kalcymimetyków, • w 3–5D stadium PChN z ciężką nadczynnością przytarczyc, która nie reaguje na farmakoterapię, sugeruje się usunięcie przytarczyc.
<p>UK</p>	<p>NICE, 2007</p>	<p>Celem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jest kontrola poziomu fosforanów, PTH i wapnia. Konwencjonalna terapia obejmuje modyfikację diety w celu zmniejszenia spożycia fosforanów, stosowanie związków wiążących fosforany, hydroksylowane sterole witaminy D (kalcytriol i alfakalcidiol) lub syntetyczny analog witaminy D – parykalcitol oraz modyfikację schematu leczenia dializacyjnego. W ciężkich przypadkach nadczynności przytarczyc może być potrzebne całkowite lub częściowe usunięcie przytarczyc. Cynakalcat nie jest zalecany do rutynowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Cynakalcat jest zalecany w leczeniu opornej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (w tym z kalcyfikacją) ty ko w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wysoce niekontrolowanego stężenia iPTH (> 85 pmol / l [800 pg / ml]), opornego na leczenie standardowe oraz normalnego lub wysokiego stężenia wapnia w surowicy; • przeciwwskazań do chirurgicznego usunięcia przytarczyc. <p>Odpowiedź na leczenie powinna być regularnie monitorowana. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie, gdy zmniejszenie stężenia w osoczu iPTH wynosi 30% lub więcej w ciągu 4 miesięcy leczenia, uwzględniając odpowiednie zwiększenie dawki.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu				
	Stosowane obecnie w Polsce	Mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia w Polsce	Najsukuteczniejszą w danym wskazaniu	Zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej w Polsce
EF	<p>I linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Alfadiol – 75 % chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc, •Preparaty wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym - 75 % chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc (szacunki własne), <p>II linia leczenia: Preparat Mimpara (cynacalcet) – program terapeutyczny leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u hemodializowanych – finansowany przez NFZ, który dysponuje dokładnymi danymi o liczbie chorych objętych programem (na podstawie fragmentarycznego wglądu – szacuję ją na 10%, a więc ~ 1700 chorych – do weryfikacji w centrali NFZ).</p> <p>III linia leczenia: Chirurgiczne usunięcie przytarczyc w przypadkach autonomicznej trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc całkowicie odpornej na leczenie farmakologiczne – szacuję, że jest wykonywana u 4% chorych hemodializowanych, a więc u ok. 680 chorych.</p>	Zemplar częściowo zastąpi standardowe leczenie alfadiolem , gdyż jednym z kryteriów włączenia jest niepowodzenie tej standardowej terapii.	Alfadiol	Obecnie najsukuteczniejszą terapią II-liniową jest program terapeutyczny, w którym stosowany jest preparat Mimpara (cynacalcet) . (...) Według zaleceń piśmiennictwa obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne , a w przypadku braku pełnego efektu terapeutycznego stosować oba preparaty w połączeniu. Osobiście przychylam się do tych poglądów w piśmiennictwie, żeby przy początkowym wyborze terapii II-liniowej uwzględniać stężenie wapnia w surowicy i u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8.5 – 9.5 mg/dl) dawać pierwszeństwo Zemplarowi, natomiast przy wartościach wapnia w górnej połowie zakresu normy (9.6 – 10.5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii rozpocząć terapię II-liniową od Mimpari.	Obecnie najsukuteczniejszą terapią II-liniową jest preparat Mimpara (cynacalcet) . (...) Według zaleceń piśmiennictwa obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne , a w przypadku braku pełnego efektu terapeutycznego stosować oba preparaty w połączeniu. Osobiście przychylam się do tych poglądów w piśmiennictwie, żeby przy początkowym wyborze terapii II-liniowej uwzględniać stężenie wapnia w surowicy i u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8.5 – 9.5 mg/dl) dawać pierwszeństwo Zemplarowi, natomiast przy wartościach wapnia w górnej połowie zakresu normy (9.6 – 10.5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii rozpocząć terapię II-liniową od Mimpari.
EF	<p>I linia leczenia: Nieselektywny aktywator receptora dla witaminy D (VDRA Alfakalcydol – 1-α-hydroxywitamina D (w roku 2009 otrzymało 45% chorych hemodializowanych).</p> <p>Calcitriol – obecnie w Polsce nie stosowany.</p> <p>II linia leczenia: Selektywne VDRA – syntetyczne analogii witaminy D. Parykalcytol – Zemplar (obecnie 2-3%).</p> <p>III linia leczenia: Leczenie chirurgiczne paratyreoidektomia (2-4% brak dokładnych</p>	<p>Paratyreoidektomia – częściowo.</p> <p>Alfakalcydol – częściowo zastąpiony przez parykalcytol. W przypadku nietolerancji cynaklacetu, leczenie można zastąpić parykalcytolem.</p> <p>Uwaga: W szczególnych przypadkach istnieje możliwość (np.: niesukuteczności monoterapii cynakalcetem lub parykalcytolem) kojarzenia</p>	Alfakalcydol – 1-α-hydroxywitamina D. Preparaty witaminy D najczęściej kojarzy się z wapniowymi (calcium carbonicum) lub niewapniowymi związkami hamującymi wchłanianie fosforanów z przewodu	Cynacalcet (...) Technologie drugiego rzutu czyli syntetyczne analogii witaminy D (w tym parykalcytol) i kalcymimetyki (cynacalcet) należy stosować równorzędnie w zależności parametrów biochemicznych gospodarki CA-P pacjenta. Może istnieć konieczność skojarzenia leczenia VDRA i kalcymimetykami.	Zgodnie z cytowanymi zaleceniami (KDIGO 2009 oraz Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Konsultanta Krajowego w dz. Nefrologii 2010), leczenie I rzutu to witamina D (alfakalcydol i preparaty wiążące P w przewodzie pokarmowym (wapniowe lub niewapniowe), leczenie II rzutu to aktywatory selektywne VDR lub cynacalcet, lub skojarzone leczenie. Ostatni

	danych).	leczenia cynakalcetem i parykalcytolem. Parykalcytol pozostanie terapią II rzutu poza przypadkami ciężkiej nadczynności przytarczyc (PTH > 800 pg/ml).	pokarmowego (chlorowodorek sewelameru lub węglan lantanu, sporadycznie wodorowęglan glinu).		etap to zabiegi chirurgiczne paratyreoidektomii.
--	----------	---	---	--	--

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy	
Kategoria dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę												
Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. miękkie, 0,25 µg	100 kaps. (2 blist. po 50 szt.)	5909990296828	18.1, Witamina D i jej analogi - alfakalcydol	10,67	11,42	12,92	4,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	11,23	
	Alfadiol, kaps. miękkie, 1 µg		5909990296927		14,05	15,03	19,54	19,54			10,67	
Calcifediolum	Devisol-25, krople doustne, 150 mcg/ml	10 ml	5909990227211	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	10,13	10,84	12,51	5,83			3,2	9,88
Colecalciferolum (wit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ ml		5909990260218		2,92	3,12	4,37	4,37				
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ ml		5909991047818		4,05	4,33	5,99	5,83				3,36
	Vigantol, krople doustne, 20000 j.m./ ml	10 ml (but.)	5909990178513	4,01	4,29	5,95	5,83	3,32				
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy.												
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 30 mg	28 tabl.	5909990016297	1058.0, Cinacalcet	643,68	688,74	nd	688,74	B.39. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD- 10: N25.8)	bezpłatne	0	
	Mimpara, tabl. powl., 60 mg		5909990016341		1281,96	1371,7	nd	1371,7				
	Mimpara, tabl. powl., 90 mg		5909990016389		1924,56	2059,28	nd	2059,28				

*- Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: **Przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; Profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi.**

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla parykalcytolu w populacji z wtórną nadczynnością przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w analizie wnioskodawcy wskazano [REDAKTOWANE]. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparat or w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komenta rz oceniającego
	[REDAKTOWANE]	Wybór zasadny; CIN jest jedynym obecnie lekiem dostępnym w Polsce stosowanym w II linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc i jest produktem refundowanym. Jest też produktem zalecanym przez rekomendacje kliniczne w ocenianym wskazaniu. Będzie także prawdopodobnie zastępowany przez PAR w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu parakalcytolu ze środków publicznych.
PLACEBO	brak	Wobec możliwości porównania PAR z aktywnym komparatorem, który jest opcją terapeutyczną refundowaną, wydaje się, że

		porównani e z placebo nie wnosi istotnych informacji w kontekście skuteczność ci ocenianej interwencji. Badania względem placebo mogą jednak stanowić źródło dla poszerzon ej analizy bezpieczeń stwa, zwłaszcza jeśli charaktery zują się dłuższym okresem obserwacji i/lub liczebności ą populacji niż badanie head-to- head.
--	--	---

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 3 opracowania wtórne dotyczące efektywności klinicznej PAR w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych oraz dodatkowo 6 dotyczących CIN w tej samej populacji.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne, w wyniku którego odnaleziono 2 dodatkowe opracowania wtórne odpowiadające kryteriom włączenia (ocena skuteczności lub bezpieczeństwa PAR i.v. w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych), obydwa opublikowane przed datą aktualizacyjnego wyszukiwania wnioskodawcy.

Poniższa Tabela podsumowuje przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych poprzez zestawienie charakterystyki i najważniejszych wyników oraz wniosków. W tabeli zaznaczono, które badania wtórne zostały uwzględnione w raporcie wnioskodawcy.

W zestawieniu pominięto odnalezione przez wnioskodawcę publikacje dotyczące CIN, ponieważ przedmiotem niniejszego opracowania jest ocena efektywności [REDAKTOWANE], a nie CIN vs inne interwencje.

Żaden z odnalezionych opublikowanych przeglądów systematycznych nie zawierał porównania parykalcytolu vs cynakalcet. Oceniano parykalcytol względem placebo lub kalcytriolu. Wszystkie potwierdzają skuteczność PAR w obniżaniu iPTH, zarówno w porównaniu z PLC, jak i z CAL, oraz bezpieczeństwo, w tym mniejsze ryzyko hiperkalcemii niż w przypadku konwencjonalnych preparatów wit. D. Dostępne badania kliniczne nie pozwalają ocenić wpływu terapii parykalcytolem na istotne kliniczne punkty końcowe, takie jak: śmiertelność, postawę, złamania czy konieczność paratyreoidektomii u pacjentów hemodializowanych.

Z 5 publikacji, 3 były finansowane niezależnie, 1 przez firmę Abbott, w 1 nie podano takiej informacji. Spośród 3 opracowań odnalezionych przez wnioskodawcę, żadne nie zawiera opisu selekcji badań, a jedno także wyników tej selekcji. Tylko fakt przeszukiwania baz piśmiennictwa i kompilacja kilku badań sugerują, że mogą to być przeglądy systematyczne, ale nie można tego stwierdzić z całą pewnością.

Również wiarygodność zewnętrzną przytoczonych opracowań należy ocenić jako średnią, gdyż kompiluje się wyniki badań dla różnych subpopulacji (stadia PChN<5) lub też dla różnych substancji czynnych (wszystkie analogi wit. D). Tylko jeden z opisanych przeglądów (*Robinson 2005*) prawdopodobnie odpowiada ocenianej technologii: parykalcytolowi i.v. w PChN w stadium 5.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																		
<p>Cheng 2012</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne</p> <p>Nie uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w PChN</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 2010 r.</p>	<p>Populacja: PChN w stadium 2-5</p> <p>Interwencja: parykalcytol w dowolnej postaci</p> <p>Komparatory: placebo, brak leczenia</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: badania RCT, I stadium badań cross-over</p> <p>Inne: bd</p> <p>Kryteria wykluczenia: RCT nie oceniające efektów terapii stosowane w PChN na WNP i proteinurię</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT (N=832), w tym 5 dotyczących pacjentów w stadium 5 PChN (<i>Moe 2001, Martin 1998, Llach 1998, Greenbaum 2007, Ross 2008</i>)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PAR vs PLC</th> <th>Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)</th> <th>Hiperkalcemia (RR, 95% CI)</th> <th>Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>6,37 (4,64-8,74) p<0,001</td> <td>2,25 (0,81-6,26) p=0,12</td> <td>1,07 (0,84-1,36) p=0,58</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Parykalcytol działa supresyjnie na iPTH bez zwiększania ryzyka działań niepożądanych. Zaobserwowany trend zwiększonego ryzyka hiperkalcemii nie osiągnął istotności statystycznej, może mieć jednak znaczenie kliniczne.</p> <p>Badanie RCT jest konieczne w celu oceny wpływu parykalcytolu na rozwój schyłkowej niewydolności nerek oraz śmiertelność.</p>	PAR vs PLC	Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)	Hiperkalcemia (RR, 95% CI)	Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)		6,37 (4,64-8,74) p<0,001	2,25 (0,81-6,26) p=0,12	1,07 (0,84-1,36) p=0,58										
PAR vs PLC	Supresja iPTH (RR, 95% CI, p)	Hiperkalcemia (RR, 95% CI)	Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane (RR, 95% CI)																		
	6,37 (4,64-8,74) p<0,001	2,25 (0,81-6,26) p=0,12	1,07 (0,84-1,36) p=0,58																		
<p>Palmer 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Cochrane Renal Group, Australia</p> <p>Nie uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p>Cel: Ocena efektywności produktów wit. D w kontekście wyników klinicznych, biochemicznych i kostnych u pacjentów hemodializowanych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: bd</p>	<p>Populacja: dzieci i dorośli z PChN wymagający dializ</p> <p>Interwencja: dowolna forma witaminy D, w tym parykalcytol</p> <p>Komparatory: brak</p> <p>Punkty końcowe: zgony, złamania, pojawienie się lub ustąpienie buli kostnych, dysfunkcji mięśniowych, paratyreoidektomia, surogaty, działania niepożądane</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: nd</p>	<p>Włączone badania: 60 badań w 78 publikacjach (N=2773), w tym 6 badań (N=446) dot. PAR vs PLC (<i>Gonzalez 2003; Greenbaum 2007; Llach 1998; Martin 1998; Moe 2001; Qiu 2003</i>), 1 badanie (N=263) dot. PAR vs CAL (<i>Sprague 2003</i>)</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wyn ki (RR, 95% CI)</th> <th>Zgony</th> <th>Redukcja poziomu PTH >30%</th> <th>Hiperkalcemia</th> <th>Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii</th> <th>Redukcja poziomu PTH >50%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PAR vs PLC</td> <td>3,00 (0,13; 68,26) p=0,49</td> <td>7,05* (3,82; 13,04) P <0,00001</td> <td>11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020</td> <td>5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PAR vs CAL</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1.15 (0,94; 1,41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* - metaanaliza uwzględniająca badanie dot. 22-oxacalcitriolu</p> <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <p>Na podstawie dostępnych badań nie można ocenić wpływu produktów wit. D na śmiertelność, postawę, złamania czy konieczność paratyreoidektomii u pacjentów hemodializowanych.</p> <p>Nie można na podstawie dostępnych dowodów stwierdzić przewagi nowszych generacji analogów wit. D nad starszymi (kalcytriol, alfakalcydol) w zakresie ryzyka hiperkalcemii.</p>	Wyn ki (RR, 95% CI)	Zgony	Redukcja poziomu PTH >30%	Hiperkalcemia	Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii	Redukcja poziomu PTH >50%	PAR vs PLC	3,00 (0,13; 68,26) p=0,49	7,05* (3,82; 13,04) P <0,00001	11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020	5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095	-	PAR vs CAL	-	-	-	-	1.15 (0,94; 1,41)
Wyn ki (RR, 95% CI)	Zgony	Redukcja poziomu PTH >30%	Hiperkalcemia	Zakończenie leczenia z powodu hiperkalcemii	Redukcja poziomu PTH >50%																
PAR vs PLC	3,00 (0,13; 68,26) p=0,49	7,05* (3,82; 13,04) P <0,00001	11,97* (1,48; 96,58) p = 0,020	5,61* (0,74; 42,45) p = 0,095	-																
PAR vs CAL	-	-	-	-	1.15 (0,94; 1,41)																
<p>Joy 2007</p>	<p>Cel: Przegląd terapii i kosztów leczenia</p>	<p>Populacja: bd</p>	<p>Włączone badania: 129 publikacji, w tym 12 badań (N=3602) dot. parykalcytolu</p>																		

<p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne</p> <p>Uwzględniono w raporcie wnioskodawcy</p>	<p>nadczynności przytarczyc u pacjentów z PChN</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 01.1980 - 01.2007</p>	<p>Interwencja: bd Komparatory: bd Punkty końcowe: % pacjentów z >30% obniżeniem poziomu iPTH w surowicy, działania niepożądane, średni poziom PTH w surowicy, średni poziom wapnia i fosforu w surowicy, czas po jakim pacjenci uzyskiwali co najmniej 50% spadek poziomu PTH, iloczyn Ca x P, poziom fosforu w surowicy Metodyka: bd Inne: publ kacje w j. angielskim</p>	<p>Kluczowe wyniki: PAR vs PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statystycznie istotnie większy procent pacjentów leczonych PAR uzyskiwał co najmniej 30% redukcję poziomu PTH, w ciągu dwóch kolejnych pomiarów. • PAR powodował 60% spadek poziomu PTH w surowicy oraz osiągnięcie docelowego poziomu PTH (100-300 pg/ml) w ciągu 5 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. <p>PAR vs CAL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci leczeni PAR uzyskiwali co najmniej 50% spadek poziomu PTH istotnie szybciej niż pacjenci którym podawano CAL. • Pacjenci leczeni CAL istotnie częściej doświadczali przewlekłych epizodów hiperkalcemii niż ci leczeni PAR. • Średni poziom PTH w surowicy był istotnie statystycznie niższy u pacjentów leczonych PAR niż leczonych CAL. • Obniżenie poziomu PTH w surowicy w czasie leczenia trwającego 36 godzin było podobne u pacjentów leczonych CAL i PAR (120 µg), i w sposób istotny statystycznie niższe u pacjentów leczonych PAR w dawce 160 µg. • Przypadki hiperkalcemii były dwukrotnie częstsze u pacjentów leczonych kalcytriolem niż parykalcytalem, więcej też zaobserwowano epizodów hiperfosfatemii. • U pacjentów leczonych CAL istotnie częściej występował podwyższony iloraz Ca x P. <p>Wnioski autorów przeglądu: Nowe analogi witaminy D wykazują skuteczność w redukcji poziomu PTH przy jednoczesnym mniejszym ryzyku hiperkalcemii i hiperfosfatemii w porównaniu z kalcytriolem.</p>				
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Włączone badania: bd</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1048 890 2157 1129"> <tr> <td data-bbox="1048 890 1131 1042">PAR / PLC</td> <td data-bbox="1131 890 2157 1042"> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie. • PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL. • Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 1042 1131 1129">PAR / CAL</td> <td data-bbox="1131 1042 2157 1129"> <ul style="list-style-type: none"> • PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL. • Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL. </td> </tr> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: analogi witaminy D nowej generacji efektywnie obniżają poziom PTH, przy jednocześnie niższym ryzyku hiperkalcemii i hiperfosfatemii niż w przypadku terapii konwencjonalnych.</p>	PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie. • PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL. • Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy. 	PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> • PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL. • Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL.
PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w stadium 5 PChN, PAR obniżał poziom iPTH, mając jedynie niewielki wpływ na poziom wapnia i fosforu w surowicy. Różnica pomiędzy PAR i PLC była istotna statystycznie. • PAR efektywnie obniża poziom PTH u chorych w 5 stadium PChN, opornych na leczenie CAL. • Nie było istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, podobnie jak w różnicach w zmianach poziomów wapnia, fosforu oraz Ca x P w surowicy. 						
PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> • PAR obniżał poziom PTH szybciej, wywołując przy tym mniej epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii niż CAL. Poziom Ca x P również był niższy u chorych leczonych PAR niż u leczonych CAL. • Pacjenci, którym podawano PAR byli rzadziej poddawani hospitalizacjom, niż leczeni CAL. 						
<p>Robinson 2005</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> bd</p> <p>Uwzględniono w raporcie</p>	<p>Cel: Ocena terapii wtórnej nadczynności przytarczyc parykalcytalem</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p>	<p>Populacja: bd Interwencja: bd Komparatory: bd Punkty końcowe: iPTH w surowicy, poziom PTH na koniec badania, procent pacjentów osiągających co najmniej 30% obniżenie poziomu</p>	<p>Włączone badania: 4 badania RCT, w tym 2 vs PLC (<i>Llach 1998, Martin 1998</i>) i 2 vs aktywny komparator (<i>Lutwak 2004, Sprague 2003</i>) oraz 11 innych badań</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1048 1321 2157 1423"> <tr> <td data-bbox="1048 1321 1169 1423">pacjenci oporni na CAL</td> <td data-bbox="1169 1321 2157 1423"> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy. </td> </tr> </table>	pacjenci oporni na CAL	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy. 		
pacjenci oporni na CAL	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci oporni na CAL, leczeni PAR wykazywali istotne statystycznie obniżenie poziomu iPTH oraz poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy. Nie zanotowano natomiast istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i fosforu w surowicy. 						

zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom

wnioskodawcy	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1980 – 18.01.2005</p>	<p>iPTH w surowicy, procent pacjentów osiągających co najmniej 50% obniżenie poziomu iPTH lub PTH w surowicy, poziomu wapnia w surowicy, poziom fosforu w surowicy, Ca x P, działania niepożądane</p> <p>Metodyka: bd</p> <p>Inne: bd</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1048 210 1167 655">PAR / PLC</td> <td data-bbox="1167 210 2157 655"> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH. Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy. Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH. Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 655 1167 1326">PAR / CAL</td> <td data-bbox="1167 655 2157 1326"> <ul style="list-style-type: none"> Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy. Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne. Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadało na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu. Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy. </td> </tr> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: parykalcylol jest efektywny w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych</p>	PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH. Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy. Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH. Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. 	PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy. Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne. Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadało na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu. Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy.
PAR / PLC	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci leczeni za pomocą PAR doświadczali redukcji w średnim poziomie iPTH w surowicy, w sposób zależny od dawki; większość pacjentów osiągała co najmniej 30% obniżenie poziomu iPTH. Pacjenci leczeni PAR osiągnęli istotną statystycznie redukcję w poziomie iPTH w surowicy w stosunku do poziomu początkowego; redukcji takiej nie obserwowano u pacjentów, którym podawano PLC. Większość pacjentów leczonych PAR osiągała co najmniej 30% redukcję w średnim poziomie iPTH w surowicy, natomiast w grupie PLC przypadki takie były znacznie mniej liczne. Terapia PAR prowadziła również do istotnego statystycznie obniżenia poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy – wskaźnika poziomu procesu przebudowywania kości; spadku poziomu tego markera nie zanotowano w grupie leczonej PLC. PAR powodował niewielkie tylko zmiany w poziomie fosforu w surowicy, natomiast jego stosowanie prowadziło do istotnego statystycznie podwyższenia średniego poziomu wapnia w surowicy. Badania przeprowadzone na pacjentach młodocianych i dzieciach wykazały, że PAR prowadzi do obniżenia średniego poziomu iPTH, nie powodując przy tym podniesienia średniego poziomu wapnia, fosforu i Ca x P w surowicy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a PLC w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 30% redukcję w poziomie iPTH. Częstość i ciężkość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. 						
PAR / CAL	<ul style="list-style-type: none"> Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami leczonymi PAR a CAL w stosunku do odsetka pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję w średnim poziomie iPTH oraz PTH w surowicy. Nie zanotowano również istotnych statystycznie różnic w poziomie iPTH i PTH w surowicy na zakończenie badań. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Dane na temat różnicy w tempie redukcji poziomu iPTH oraz PTH nie były jednoznaczne. Średni poziom wapnia w surowicy na koniec badania był w obu grupach (PAR i CAL) wyższy niż na początku badania; różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice na korzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Średni poziom fosforu w surowicy na koniec badania był w stosunku do początku badania istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR i CAL). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść PAR zanotowano natomiast w części badań obserwacyjnych. Iloczyn Ca x P na zakończenie badania był istotnie statystycznie wyższy w obu porównywanych grupach (PAR, CAL); różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Zarówno PAR jak i CAL powodowały obniżenie poziomu fosfatazy a kalicznej w surowicy; w badaniach nie podano istotności statystycznej zaobserwowanych różnic. Częstość i stopień ciężkości raportowanych działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach pacjentów. Pacjenci leczeni PAR mieli lepszą przeżywalność, byli rzadziej i krócej hospitalizowani niż pacjenci, którzy byli leczeni CAL. Porównanie PAR z CAL wypadało na korzyść PAR niezależnie od początkowego poziomu PTH w surowicy, poziomu wapnia i fosforu. Pacjenci leczeni wcześniej CAL, przy zmianie leczenia na PAR, nie wykazywali zaburzeń w kontroli WNP. Wykazano jednak, że zmiana CAL na PAR prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu PTH, wapnia, Ca x P oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy, bez istotnych statystycznie zmian w poziomie fosforu w surowicy. 						

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy



3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji w ramach przeglądu systematycznego z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) dokonano przeszukania zarówno podstawowych, jak i dodatkowych internetowych źródeł informacji medycznej a także referencji dostępnych publikacji naukowych.

Strategia wyszukiwania dla baz Medline via PubMed oraz Embase została zbudowana poprawnie dla postawionego celu analizy. Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Nie przedstawiono natomiast strategii wyszukiwania dla bazy Cochrane, ani sposobu powiązania użytych słów kluczowych, co czyni wyszukiwanie niepewtarzalnym i niemożliwym do weryfikacji.

Pierwotnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w [REDAKTOWANE], następnie uzupełniono o aktualne wytyczne kliniczne polskie oraz rekomendacje agencji HTA w [REDAKTOWANE], dodatkowego przeszukania baz informacji medycznej, [REDAKTOWANE] dokonano w [REDAKTOWANE]. Nie zaktualizowano przeglądu badań klinicznych porównujących PAR z PLC, na podstawie których dokonano dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Nie przeszukano ponownie także dodatkowych źródeł internetowych.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce w dniu 17 lipca 2012 roku, obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline via Pubmed, Embase, Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu odnalezienie badań tylko bezpośrednio porównujących PAR i CIN u pacjentów hemodializowanych, przy użyciu zmodyfikowanej strategii wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w uzupełnionych analizach HTA wnioskodawcy.

3.3.1.3. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej dotyczące zdefiniowania kryteriów selekcji w oparciu o schemat PICO.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc (WNP) w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5 (chorzy hemodializowani) z poziomem PTH [REDAKTOWANE], - dodatkowo włączono rejestracyjną populację pacjentów z poziomem PTH	doniesienia naukowe dotyczące stosowania ocenianej interwencji i komparatora w innych jednostkach chorobowych (takich jak osteoporoza, krzywica, hipokalcemia,	Kryterium kwalifikacji pacjenta do leczenia parykalcytolem w ramach proponowanego programu lekowego jest wartość stężenia iPTH > 500 pg/ml. Włączenie dodatkowej populacji (pacjenci z wartością PTH 300 pg/ml i powyżej) do analizy klinicznej uzasadniono zasadą best available evidence

		niedoczynność przytarczyc), innych postaciach farmaceutycznych oraz PChN w stadium innym niż 5.	wobec braku badań dla populacji zgodnej z wnioskiem. Niesie to jednak za sobą poważne ograniczenia w kontekście odniesienia wyników efektywności klinicznej do ocenianej populacji, wskazanej we wniosku.
Interwencja	parykalcytol (i.v.) roztwór do wstrzykiwania		
Komparatory	- placebo		Badania z placebo miały posłużyć do porównania pośredniego, którego ostatecznie nie przeprowadzono oraz do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - poziom PTH we krwi - odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom PTH we krwi - poziom wapnia we krwi - poziom fosforu we krwi - wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (CaxP) we krwi - odsetek pacjentów z epizodami hiperkalcemii - odsetek pacjentów z epizodami hipokalcemii - odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi - utrata pacjentów z badania ogółem - utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych - zgon 		Wymienione punkty końcowe są surogatami; wnioskowanie na ich podstawie o efektywności leku jest obarczone dużą niepewnością.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia, - badania nierandomizowane dotyczące bezpieczeństwa parykalcytolu, - metaanalizy i przeglądy systematyczne 		
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. 		

3.3.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono [REDACTED]

[REDACTED]. Należy jednak zauważyć, iż do badania włączani byli pacjenci z poziomem iPTH= 300-800 pg/ml, a więc dotyczyło ono populacji innej niż wnioskowana o objęcie refundacją w ramach programu lekowego (iPTH > 500 pg/ml), w mniej zaawansowanym stadium choroby. Ponadto, w badaniu stosowano inne dawkowanie niż to uwzględnione w zapisach programu lekowego, które jest zgodne z ChPL. Autorzy analizy wnioskodawcy argumentują, iż nie były dostępne badania, które odpowiadałyby warunkom programu.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDACTED]

[REDACTED]. Intencją wnioskodawcy było przeprowadzenie porównania pośredniego, co ostatecznie okazało się niemożliwe ze względu na znaczną heterogeniczność badań. Odnalezione próby kliniczne wykorzystano jednak do poszerzonej analizy bezpieczeństwa, do której włączono także publikację [REDACTED]

[REDACTED]. Analitycy Agencji odstąpili od weryfikacji tej części analizy wnioskodawcy ze względu na fakt, iż nie wносиła nowych informacji.

Badanie IMPACT SHPT było 4-ramienną randomizowaną próbą kliniczną, bez zaślepienia, w której PAR i CIN porównywano w dwóch podgrupach, bez zaślepienia: jedna obejmowała porównanie PAR podawanego dożylnie z CIN podawanym doustnie, druga natomiast porównanie PAR w formie kapsułek z CIN podawanym doustnie. Zgodnie z założeniami analizy uwzględniono jedynie wyniki otrzymane w ramieniu PAR i.v. vs CIN p.o..

Okres interwencji w badaniu IMPACT SHPT wynosił 28 tygodni. Dawka początkowa PAR i.v. wynosiła 0,07 µg/kg. Dawkę dostosowywano co 2 tygodnie na podstawie wyników pomiarów iPTH, Ca oraz P. Wyjściowa dawka CIN wynosiła 30 mg/d i była dostosowywana co 2 tygodnie na podstawie wyników pomiarów iPTH, Ca, P. Protokół badania przewidywał, że w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci otrzymywali CIN oraz niskie dawki witaminy D (dokserkalcyferol lub alfakalcydol). W grupie badanej stosującej PAR w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dL), często związanej ze stosowaniem preparatów witaminy D, protokół przewidywał podanie CIN do pacjentom otrzymującym PAR.

W publikacji *Ketteler 2012*, autorzy deklarują analizę wyników zgodnie z metodą ITT. Do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dotyczącego skuteczności, włączono jednak tylko pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary poziomu iPTH w okresie pomiędzy 21 a 28 tygodniem badania, trwającego 28 tygodni. Należy więc uznać, że wyniki dotyczące skuteczności analizowano metodą per protocol, a nie „zmodyfikowaną metodą ITT”, jak to określił wnioskodawca. W ocenie działań niepożądanych uwzględniano natomiast wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Skuteczność leczenia w IMPACT SHPT mierzono głównie na podstawie poziomu iPTH lub średniego spadku poziomu iPTH > 30 lub 50% w stosunku do poziomu wyjściowego oraz poziomu innych markerów we krwi (Ca, P, AP oraz Ca x P). Poziomy te oznaczano przed rozpoczęciem, w trakcie oraz po zakończeniu badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom iPTH w granicach 150–300 pg/mL w trakcie 21–28 tyg. W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek działanie niepożądane, ciężkie i poważne działania niepożądane oraz poważne niepożądane działania sercowe (MACE).

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących porównania parykalcytolu i.v. z cynakalcetem

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>IMPACT SHPT <i>(Ketteler 2011, 2012)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories Inc.</p>	<p>badanie RCT wieloośrodkowe (12 krajów) niezaślepienie, (brak opisu metody randomizacji) – Jadad: 3 pkt <u>hipoteza badawcza</u> - superiority; <u>analiza wyników:</u> deklarowana – ITT, faktyczna - PP; <u>Okres obserwacji:</u> łącznie 32 tyg.: 28 tyg leczenia + 30 dni obserwacji</p>	<p>PAR i.v. (dawka początkowa: 0,07 mcg/kg; dawka średnia w badaniu: 5,5±3,7 mcg) vs CIN (dawka początkowa: 30mg/d; średnia dawka w badaniu: 61,6±44,8 mg) + niskie dawki witaminy D (dokserkalcyferol lub alfakalcydiol). W grupie badanej stosującej parykalcytol, w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dL), protokół przewidywał dodanie cynakalcetu do parykalcytolu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż.; stadium 5 PChN, HD 3x/tyg. przez co najmniej 3 mies. przed rozpoczęciem badania; brak przeciwwskazań do stosowania HD przez cały okres trwania badania; iPTH 300–800 pg/mL; wapń 8,4–10,0 mg/dL; fosfor ≤6,5 mg/dL <u>Kryteria wykluczenia:</u> alergia/nadmierna wrażliwość na którykolwiek z leków; spodziewana dzienna suplementacja wapnia >2,0 g; parathyreidektomia; przewlekła choroba układu pokarmowego; klinicznie istotne zaburzenia pracy wątroby; stosowanie preparatów oddziałujących z cytochromem P450 3A w trakcie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania <u>Liczebność grup:</u> PAR - 62; CIN - 64</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, u których poziom iPTH mieścił się w zakresie 150–300 pg/mL; • odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o ≥30%; • odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o ≥50%; • zmiana poziomu iPTH we krwi; • zmiana poziomu wapnia we krwi; • zmiana poziomu fosforu we krwi; • zmiana poziomu Ca x P we krwi; • odsetek pacjentów stosujących związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym • odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkalcemia; • zmiana poziomu markerów obrotu kostnego; • działania niepożądane (ogółem, związane z leczeniem); • ciężkie i poważne działania niepożądane; • działania niepożądane prowadzące do utraty z badania lub przerwania leczenia; • poważne niepożądane zdarzenia sercowe; • działania niepożądane związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania; • działania niepożądane określonego rodzaju, prawdopodobnie związane z leczeniem

3.3.1.5. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jedynym odnalezionym badaniem klinicznym porównującym PAR i.v. z CIN u pacjentów hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc, IMPACT SHPT, jest średniej jakości; zostało ocenione na 3 punkty w skali Jadad ze względu na brak zaślepienia.

Wymienione przez wnioskodawcę inne ograniczenia badania IMPACT SHPT dotyczą:

- W badaniu pomimo zastosowania prawidłowej metody losowego przydziału pacjentów oraz ukrycia kodu alokacji, stwierdzono istotne statystycznie różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy ramieniem PAR a ramieniem CIN. W ramieniu CIN rzadziej występowała cukrzyca typu 1 (1,6% vs 9,7%) oraz przerost lewej komory serca (6,3% vs 19,4%). Z kolei średnia wartość rozkurczowego ciśnienia krwi była niższa u chorych leczonych PAR (72,1 vs 77,4 mmHg).
- Pierwszorzędowy punkt końcowy zakładał ocenę odsetka pacjentów z docelowym poziomem iPTH u pacjentów, którzy mieli wykonany pomiar co najmniej dwukrotnie w ciągu ostatnich 8 tygodni badania. Na skutek takiej konstrukcji analizy danych, dla pierwszorzędowego punktu końcowego nie uwzględniono około 20% pacjentów zrandomizowanych. Według autorów analizy wnioskodawcy można przyjąć, że prawdopodobnie nie miało to istotnego wpływu na uzyskane rezultaty oraz przedstawione wnioski z uwagi na 25-procentową różnicę pomiędzy grupami (57,7% vs 32,7%).
- Protokół badania przewidywał, że w grupie kontrolnej wszyscy pacjenci otrzymywali CIN oraz niskie dawki witaminy D (dokserkalcyferol lub alfakalcydiol). W grupie badanej stosującej PAR, w przypadku wystąpienia hiperkalcemii (poziom wapnia we krwi powyżej 10,5 mg/dL), często związanej ze stosowaniem preparatów witaminy D, protokół przewidywał dodanie CIN do PAR.
- Pacjenci stanowiący grupę kontrolną dla chorych leczonych PAR i.v. stanowili niejednorodną populację pod względem rodzaju stosowanego preparatu (łącznie z CIN) witaminy D. Pacjenci leczeni w USA otrzymywali dożylny dokserkalcyferol, pozostali natomiast doustny alfakalcydiol. W warunkach polskich stosowany jest alfakalcydiol lub kalcytriol (doxerkalcyferol nie jest dostępny w Polsce). Niejednorodność ta wynika z różnic w praktyce klinicznej pomiędzy ośrodkami.
- Charakterystyka produktu leczniczego Zemplar roztwór do wstrzykiwań, wskazuje dawkę wyjściową dla tego preparatu jako 0,04–0,1 µg/kg (wartość stosowana na terenie USA, w Europie wyjściową dawkę oblicza się na podstawie poziomu iPTH). Przyjęta w badaniu dawka 0,07 µg/kg mieści się w zalecanym zakresie z CHPL. Przyjęte w badaniu IMPACT SHPT schematy dostosowywania dawki PAR są odmienne i na podstawie informacji uzyskanych od autorów badania, stosowany schemat dostosowywania dawek był konsultowany z zespołem nefrologów i odpowiada ich doświadczeniu klinicznemu.
- Badanie nie było ukierunkowane na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, a ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do surogatów.
- Badanie oceniało efektywność porównywanych preparatów w krótkim horyzoncie czasowym: 28 tygodni, co nie pozwala wyciągać wniosków na temat długofalowych skutków stosowania ocenianych terapii.
- W przypadku punktów końcowych ciągłych konieczne było przeliczanie wartości SE na SD. Nie można wykluczyć, że wartości wyliczone na potrzeby analizy różnią się nieznacznie od wartości prawdziwych (tzn. takich, które uzyskano by opierając analizę o wyniki niezagregowane, pozbawione przybliżeń). Jest to też prawdopodobna przyczyna uzyskania wyników nieznamiennej statystycznie (aczkolwiek blisko granicy istotności) w porównaniach, w których autorzy badań wskazywali na istotną różnicę, ale nie przedstawili stosowanych wartości liczbowych.

Ograniczenia odnoszące się do jakości badania IMPACT SHEPT wskazane przez Agencję:

- W trakcie badania do randomizacji włączono pacjentów, u których poziom iPTH wahał się od 300 do 800 pg/ml, a średni poziom iPTH wyniósł 509±147,7 pg/ml. Po stratyfikacji poziomy iPTH w poszczególnych ramionach były zbliżone (parykalcytol i.v. ok. 526,3 pg/dL; cynaklacet i.v. 521,1 pg/dL). Autorzy badania nie podali zakresów ani rozkładu tego parametru, a jedynie średnią wartość, nie można więc określić jaka część pacjentów miała wartość iPTH między 300-500 pg/ml przed rozpoczęciem terapii. Nie można zatem

określić, jak duży wpływ na ostateczne wyniki badania miała grupa pacjentów w lżejszym stanie klinicznym niż ta kwalifikująca się do programu lekowego.

- Wyjściowy poziom iloczynu Ca x P pacjentów włączonych do ramienia paricalcitolu i.v. wynosił $\leq 75 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, podczas gdy europejskie wytyczne oraz w europejskiej części badania zakładał $\leq 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.
- Podano informację, iż 3 pacjentów ze stwierdzoną hiperkalcemią (5 w ramieniu paricalcitolu i.v.) w następstwie, której zastosowano leczenie cynakalcetem zostali włączeni do analizy efektywności klinicznej, nie podając jednocześnie dlaczego pozostałych 2 nie włączono do ww. analizy. Według autorów analizy po przeprowadzeniu analizy wrażliwości nie zmieniło to końcowego wyniku na korzyść stosowania paricalcitolu i.v.
- Badanie IMPACT SHPT przeprowadzono metodą otwartej próby, a zatem zarówno pacjenci, jak i lekarze znali rodzaj stosowanej w danym przypadku terapii. Mogło to wpłynąć nastawieniem samych pacjentów odnośnie oczekiwanych efektów zdrowotnych jak również na różnice w jakości dostarczanej opieki nad pacjentem.
- Brak podwójnego zaślepienia może również stanowić źródło błędu systematycznego związanego z oceną punktów końcowych, zwłaszcza tych, w przypadku których ocena ma charakter subiektywny. W przypadku badania IMPACT SHPT większość ocenianych parametrów ma charakter obiektywny (laboratoryjny), a zatem wpływ braku zaślepienia na ich ocenę wydaje się być niewielki.
- Błąd „z utraty” związany jest z niekompletnością wyników włączonych do analizy. Może ona 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 dla punktu końcowego dotyczącego skuteczności włączono tylko pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary poziomu iPTH w okresie pomiędzy 21. a 28. tygodniem badania, trwającego 28 tygodni. W związku z przyjętą metodą analizy danych (konieczność dwóch pomiarów w ciągu ostatnich 8 tygodni badania) stosunkowo duży odsetek pacjentów został utracony z oceny skuteczności (od 16% do 23% pacjentów, w zależności od ramienia).
- Wątpliwości budzi konstrukcja badania, w którym zaplanowano dwie identyczne grupy otrzymujące CIN doustny w dawce 30 mg, jako grupy kontrolnej dla paricalcitolu podawanego dożylnie i doustnie. Wydaje się, iż bardziej właściwe byłoby zaplanowanie 3 grup: paricalcitol i.v. lub p.o. oraz cynakalcet p.o. Uniknięto by wówczas zaistniałej obecnie sytuacji, kiedy obydwie grupy cynakalcetu różnią się znacznie wynikami dla tych samych, analizowanych punktów końcowych.

3.3.1.6. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach Analizy Klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników względem wybranego komparatora (cynakalcet) było niemożliwe z uwagi na identyfikację tylko jednego badania RCT (IMPACT SHPT), porównującego bezpośrednio paricalcitol z cynakalcetem.

Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych z badania IMPACT SHPT. Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR dla wyników dychotomicznych), StatsDirect ver. 7.7.8 (MD dla wyników ciągłych, z podanym SE) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT).

W ramach Analizy Klinicznej planowano przeprowadzenie porównania pośredniego paricalcitolu i.v. i cynakalcetu metodą Buchera. W trakcie oceny homogeniczności badań potencjalnie przydatnych z punktu widzenia porównania pośredniego, stwierdzono [REDACTED]

██████████ przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego parykalcytolu i.v. i cynakalcetu nie było możliwe.

W analizie wnioskodawcy wśród ograniczeń dotyczących jakości prezentowanych wyników wymieniono min.:

- Odnaleziono tylko jedno niewielkie (łącznie 126 pacjentów) badanie bezpośrednio porównujące parykalcytol i.v. z cynakalcetem i.v. (badanie IMPACT SHPT).
- Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. i cynakalcetu w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc – poziomem PTH ≥ 500 pg/ml, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, wyniki prezentowanej analizy dotyczą nieco szerszej populacji (pacjentów, u których poziom PTH wynosił >300 pg/ml).

Zdaniem analityka Agencji, populacja nie była szersza, odznaczała się za to mniejszym zaawansowaniem choroby, gdyż badanie IMPACT SHPT obejmowało pacjentów z początkowym iPTH=300-800. W programie lekowym nie wprowadza się górnego zakresu dla tego parametru.

- Znaczne różnice pomiędzy badaniami przede wszystkim w charakterystykach wyjściowych pacjentów porównującymi parykalcytol i.v. lub cynakalcet i.v. vs placebo, uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator - placebo. Po przeprowadzeniu analizy heterogeniczności badań stwierdzono nieakceptowalny, wysoki poziom zróżnicowania. W takiej sytuacji porównanie pośrednie, choć technicznie możliwe, prowadziłoby do uzyskania niewiarygodnych wyników. Z powodu braku możliwości dokonania porównania pośredniego nie jest możliwe potwierdzenie długofalowych efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem parykalcytolu i.v. w porównaniu z cynakalcetem. W takim przypadku konserwatywnym podejściem jest przyjęcie braku dowodów na różnice w terapii w dłuższym okresie leczenia.
- Niewielką liczbę badań spełniających kryteria włączenia oraz stosunkowo krótki okres obserwacji pokrywający się często z czasem trwania interwencji. Większość badań uwzględnionych w niniejszym opracowaniu oceniała efektywność porównywanych preparatów głównie w krótkim horyzoncie czasowym (maksymalnie 52 tygodnie), co nie pozwala wyciągać na ich podstawie wniosków na temat długofalowych skutków stosowania ocenianych terapii.
- We wszystkich badaniach ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów). Badania te nie były ukierunkowane na ocenę chorobowości oraz śmiertelności.
- Część z badań włączonych do analizy przeprowadzona została na niewielkich grupach pacjentów (badanie Greenbaum 2007, Harris 2004, STD_37), co sprawia, że nie miały one wystarczającej mocy by wykryć mniejsze różnice pomiędzy interwencjami.
- Część wyników badań STD_35, STD_36, STD_37 zamieszczona została jedynie w postaci skumulowanej (ale bez przeprowadzania metaanalizy). Dane takie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. Należy jednak mieć na uwadze, że wyniki metaanaliz, do których włączono zagregowane dane, mogą różnić się nieznacznie od wyników, które uzyskano by mając do dyspozycji dane nieskumulowane.
- Wyniki części badań przedstawione zostały jedynie w formie graficznej (wykres). W celu uzyskania z nich danych liczbowych, wykorzystane zostało specjalistyczne oprogramowanie. Pomimo starannego i zgodnego z procedurami przeprowadzenia tych czynności, istnieje jednak możliwość, że dane uzyskane w ten sposób nie w pełni odpowiadają wynikom faktycznie uzyskanym w danym badaniu.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W tabeli 13 przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej PAR i.v. vs CIN w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u pacjentów z PChN hemodializowanych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W okresie 28 tygodniowej obserwacji, stwierdzono statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali pożądaną poziom iPTH w granicach 150–300 pg/mL w grupie leczonej PAR i.v. w porównaniu do ramienia CIN. Znaczącą przewagę PAR i.v. nad CIN obserwowano również pod względem odsetka pacjentów osiagających spadek poziomu iPTH w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 30\%$, jak również o $\geq 50\%$. Także średnia zmiana poziomu iPTH była w analizowanym okresie istotnie wyższa w grupie parykalcytolu.

Pozostałe wyniki analizy:

- różnice znamienne statystycznie na korzyść parykalcytolu i.v. vs cynakalcytol wykazano przy ocenie zmiany poziomu wapnia oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego;
 - odsetek pacjentów doświadczających hiperkalcemii nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami parykalcytolu i.v. i cynakalceciu, natomiast odsetek pacjentów doświadczających hipokalcemii był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej PAR i.v. w porównaniu z grupą CYN i.v.;
- Należy jednak zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść parykalcytolu w zakresie hiperkalcemii prawdopodobnie związanej z leczeniem (patrz rozdział 1.3.3).
- zmiana poziomu fosforu we krwi była nieistotna statystycznie.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności PAR i.v. vs CIN w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) u pacjentów z PChN hemodializowanych (badanie IMPACT SHPT) – w 21-28 tyg. okresie obserwacji.

Punkt końcowy	PAR i. v.	CIN p.o.	RB/RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	n (%) N = 52	n (%) N = 49		
pacjenci, którzy uzyskali poziom iPTH w granicach 150–300 pg/mL	30 (57,7)	16 (32,7)	1,77 [1,11; 2,81]	4 [3; 16]
spadek poziomu iPTH	≥30%	24 (49,0)	1,73 [1,27; 2,35]	3 [2; 6]
	≥50%	11 (22,4)	2,91 [1,67; 5,08]	3 [2; 4]
hiperkalcemia	4 (7,7)	0 (0)	8,49 [0,47; 153,7]	NS
hipokalcemia	0 (0)	23 (46,9)	0,02 [0,001; 0,32]	3 [2; 4]
Punkt końcowy	n (%) N = 60	n (%) N = 60	MD (95% CI)	
Zmiana poziomu (średnia ± SE)	iPTH (pg/mL)	-244,2 ± 36,4	-78,4 ± 36,4	-165,80 [-266,7; -64,9]
	Ca (mg/dL)	0,5 ± 0,1	-0,7 ± 0,1*	1,20 [0,92; 1,48]*
	P (mg/dL)	0,2 ± 0,2	-0,2 ± 0,2	0,40 [-0,15; 0,95]
	Ca x P (mg ² /dL ²)	4,1 ± 1,6	-5,0 ± 1,6	9,10 [4,67; 13,53]

* dla N=61

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczące bezpośredniego porównania bezpieczeństwa PAR z CIN przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14 Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania parykalcytolu i.v. z cynakalceciem (badanie IMPACT SHPT) – za 28 tyg. okres obserwacji

Zdarzenia niepożądane	PAR i.v.	CIN p.o.	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
	n (%) N = 62	n (%) N = 64		
ogółem	50 (80,6)	54 (84,6)	0,96 [0,81; 1,12]	NS
prowadzące do utraty z badania	2 (3,2)	10 (15,6) ^p	0,21 [0,05; 0,90]	9 [5; 41]
Poważne zdarzenia niepożądane	11 (17,7)	15 (23,4)	0,76 [0,38; 1,52]	NS
Ciężkie zdarzenia niepożądane	22 (35,5)	28 (43,8)	0,81 [0,52; 1,25]	NS
Poważne niepożądane zdarzenia sercowe (MACE)	6 (9,7)	2 (3,1)	3,10 [0,65; 14,76]	NS
Zgony	1 (1,6)	0 (0)	3,10 [0,13; 74,56]	NS
Zdarzenia niepożądane możliwie/prawdopodobnie związane z leczeniem	n (%) N = 62	n (%) N = 64	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
Ogółem	8 (12,9)	17 (26,6)	0,49 [0,23; 1,04]	NS
Hiperkalcemia	5 (8,1)	0 (0)	11,35 [0,64; 201,02]	12 [6; 128]

Zdarzenia niepożądane	PAR i.v.	CIN p.o.	RR [95% CI]	NNH [95% CI]
	n (%) N = 62	n (%) N = 64		
Hipokalcemia	0 (0)	9 (14,1)	0,05 [0,003; 0,91]	8 [5; 20]
Hiperfosfatemia	0 (0)	0 (0)	-	NS
Zaparcia	0 (0)	2 (2,9)	0,21 [0,01; 4,21]	NS
Nudności	0 (0)	5 (7,8)	0,09 [0,01; 1,66]	NS
Wymioty	0 (0)	4 (6,3)	0,11 [0,01; 2,09]	NS
Skurcz mięśni	0 (0)	2 (3,1)	0,21 [0,01; 4,21]	NS

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu porównywanych grupach. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ogółem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do utraty z badania, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej CIN. W grupie PAR odnotowano numerycznie większą liczbę zdarzeń sercowych niż w grupie kontrolnej, co zdaniem autorów publikacji mogło być związane z tym, że grupa PAR była bardziej obciążona pod względem częstości występowania cukrzycy typu 1 oraz przerostu lewej komory serca. Jeden z pacjentów leczonych dożylnym parykalcytolem zmarł na skutek zatrzymania akcji serca. Zgon ten został uznany przez autorów badania jako niezwiązany z leczeniem.

Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała hiperkalcemia (oceniana jako AE – w całym okresie trwania badania), natomiast w grupie cynakalcetu częściej raportowano przypadki hipokalcemii (oceniana jako AE – w całym okresie trwania badania).

W analizie wnioskodawcy zamieszczono również wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań z placebo oraz z badań randomizowanych. Ze względu jednak na niską jakość tych badań (mała liczebność, okres interwencji wynosił od 4 do 12 tygodni i pokrywał się z okresem obserwacji) oraz fakt, iż wyniki tych badań nie wносиły nowych informacji do profilu bezpieczeństwa parykalcytolu, odstąpiono od ich prezentowania w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Zgodnie z CHPL, często ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią PAR są: bóle głowy, zaburzenia smaku, świąd, hiperkalcemia/hiperfosfatemia.

ChPL zawiera także dodatkowe ostrzeżenia:

- nadmierne zmniejszenie stężenia parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości końcowych wymaga monitorowania pacjenta i indywidualnego dostosowania dawki;
- w razie wystąpienia istotnej klinicznie hiperkalcemii, gdy pacjent otrzymuje wiążący fosforany preparat zawierający wapń, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie wiążącego fosforany preparatu zawierającego wapń;
- hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy stosowane są jednocześnie z parykalcytolem.
- należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania parykalcytolu z ketokonazolem ze względu na możliwość interakcji ketokonazolu z enzymami, które odpowiadają za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D;
- produkt Zemplar zawiera 20% (v/v) etanolu (alkoholu). Każda dawka może zawierać do 1,3 g etanolu. Jest to szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową.
- należy to także wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca deklaruje przeszukanie stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa w celu odnalezienia informacji dotyczących ocenianej interwencji (EMA, FDA, również w bazie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych). Na stronie FDA odnaleziono informację na temat korekty ulotki informacyjnej produktu Zemplar. Zmiana w 2009

dotyczyła podrozdziału „Adverse Events during Post-marketing Experience” i polegała na zastąpieniu sformułowania „obrzęk jamy ustnej i twarzy” określeniem „obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani)”.

EMA i URPL nie wydały ostrzeżeń bezpieczeństwa dla parykalcytolu i.v.

Odnalezione informacje nie wpływają na ogólne wnioski z oceny analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. [REDACTED] w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc ([REDACTED])

Celu tego nie udało się w pełni zrealizować, gdyż jedyne odnalezione badanie kliniczne porównujące bezpośrednio oceniane technologie, obejmowało inną populację: do badania włączani byli pacjenci z iPTH=300-800, a więc w mniej zaawansowanym stadium choroby.

Badanie IMPACT SHPT, na którym oparto analizę kliniczną, było randomizowaną próbą kliniczną bez zaślepienia, obejmowało zaledwie 126 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 28 tygodni. Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów), z wykorzystaniem metody PP. [REDACTED]

Autorzy raportu wnioskodawcy nie przeprowadzili porównania pośredniego, z wykorzystaniem badań względem placebo, co uzasadnili znaczną heterogenicznością odnalezionych badań.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy wskazują, iż nie odnaleziono analiz ekonomicznych bezpośrednio porównujących PAR z CIN. W wyniku systematycznego przeszukiwania bazy MEDLINE (poprzez PubMed) przeprowadzonego w 23 lipca 2012 roku odnaleziono 61 publikacji. Po wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty do przeglądu nie zakwalifikowano żadnej z odnalezionych publikacji.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy:

Celem analizy ekonomicznej wskazanym przez wnioskodawcę [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż zakres analizy nie znajduje pokrycia z celem.

Należy podkreślić, iż w badaniu IMPACT SHPT ocenianą populację docelową stanowili pacjenci z poziomem iPTH ≥ 300 pg/ml, a więc do badania zostali włączeni pacjenci z poziomem iPTH nie wskazującym na wtórną nadczynności przytarczyc (iPTH ≤ 450). Badanie IMPACT SHPT obejmowało populację pacjentów **z poziomem iPTH od 300 do 800 pg/mL** (ze średnim poziomem iPTH na poziomie $509 \pm 147,7^3$) podczas gdy z opisu uzgodnionego programu lekowego „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)” jednoznacznie wynika, iż populację docelową leczoną w ramach programu stanowili będą pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, długotrwale leczeni hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek, ze stężeniem **iPTH powyżej 500 pg/ml - a więc pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml⁴**. W związku z czym należy stwierdzić, iż efekty kliniczne leczenia pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby (w oparciu o wyniki badania IMPACT SHPT) przypisane zostały

³na podstawie Ketteler 2011.

⁴Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, et al. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008. Gdańsk 2010,

pacjentom z bardziej zaawansowaną postacią choroby (która stanowi populację docelową do objęcia leczeniem w ramach programu lekowego).

Technika analityczna:

[Redacted]

[Redacted]

Porównywane interwencje:

[Redacted]

Należy podkreślić, iż schemat dawkowania jest szczególnie istotny w kontekście właściwego oszacowania zużycia leku, a tym samym wiarygodnego oszacowania kosztów rocznych terapii PAR i CIN.

Ponadto należy zaznaczyć, iż ustalenie dawkowania w oparciu o badanie IMPACT SHPT, należy uznać za niewłaściwe w kontekście ocenianego programu lekowego, z uwagi na istotne różnice w charakterystyce pomiędzy populacją docelową ocenianą w ramach badania IMPACT SHPT a populacją która ma zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego. Należy podkreślić, iż w badaniu IMPACT SHPT oceniano populację pacjentów z poziomem iPTH od 300 do 800 pg/mL (ze średnim poziomem iPTH na poziomie $509 \pm 147,7^5$), podczas gdy z opisu uzgodnionego programu lekowego jednoznacznie wynika, iż populacją docelową leczoną w ramach programu będą pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem iPTH na poziomie 965 pg/ml.

Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż z uzgodnionego programu lekowego wynika, iż dawkowanie PAR w programie „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)” będzie odbywać się w oparciu o ChPL. Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście właściwego oszacowania zużycia leku, a tym samym oszacowania kosztów rocznych terapii PAR. W opinii analityka Agencji, koszty roczne terapii PAR w analizie podstawowej powinny zostać oszacowane przy uwzględnieniu dawkowania PAR zgodnego z ChPL w oparciu o charakterystykę populacji docelowej która ma zostać objęta leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml), przy założeniu, iż PAR będzie podawany co dwa dni w trakcie hemodializ (182 podania w roku).

Perspektywa:

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjenta, uwzględniając wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane z ocenianym problemem zdrowotnym. [Redacted]

⁵na podstawie Ketteler 2011.

Horyzont czasowy:

Zgodnie z danymi z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego z 2008 roku, średni czas dializoterapii wynosi ok. 3 lata, a mediana ponad 2 lata. W związku z czym, przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy należy uznać za zbyt krótki.

Dyskontowanie:

Koszty:

Uwagi analityka AOTM do kategorii kosztów oraz sposobu ich oszacowania:

Wątpliwości analityka AOTM budzi sposób oszacowania kosztów terapii PAR i CIN, zarówno w odniesieniu do zużycia leku jak również wartości kosztu jednostkowego mg CIN przyjętego przez autorów analizy. W opinii analityka AOTM ustalenie dawkowania w oparciu o badanie IMPACT SHPT, należy uznać za niewłaściwe w kontekście ocenianego programu lekowego, z uwagi na istotne różnice w charakterystyce pomiędzy populacją docelową ocenianą w ramach badania IMPACT SHPT, a populacją, która ma zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego. Należy podkreślić, iż w badaniu IMPACT SHPT oceniano populację pacjentów z poziomem iPTH od 300 do 800 pg/mL (ze średnim poziomem iPTH na poziomie $509 \pm 147,7^6$), podczas gdy z opisu uzgodnionego programu lekowego jednoznacznie wynika, iż populacją docelową leczoną w ramach programu będą pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml. W opinii analityka Agencji, koszty roczne terapii PAR w analizie podstawowej powinny zostać oszacowane przy uwzględnieniu dawkowania PAR zgodnego z ChPL w oparciu o charakterystykę populacji docelowej, która ma zostać objęta leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml).

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto założenie, iż PAR będzie podawany 3 razy w tygodniu (co daje 156 podań w roku). W opinii analityka AOTM należałoby przyjąć założenie, że PAR będzie podawany co dwa dni w trakcie hemodializ, a więc liczba podań w okresie 14 dni będzie wynosiła 7 (co daje 182 podań w roku).

Z uwagi na powyższe, w części dotyczącej oszacowań własnych AOTM zużycie PAR określono przy uwzględnieniu schematu dawkowania PAR w oparciu o ChPL u pacjentów z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml (a więc, w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która będzie objęta leczeniem w ramach programu lekowego jak i schematu dawkowania PAR ustalonego w programie) z liczbą podań PAR w roku ustaloną na poziomie 182.

W analizie podstawowej koszty terapii CIN oszacowano z uwzględnieniem **nieaktualnego poziomu wyceny CIN**, który to przedstawiono w analizie wrażliwości. Zdaniem analityka AOTM, w analizie podstawowej należałoby przedstawić kalkulacje kosztów terapii CIN w oparciu o aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN dla dawki 60 mg (najczęściej stosowanej) (stan na sierpień 2012)⁷.

W analizie podstawowej opartej na wynikach badania IMPACT SHPT przy oszacowaniach kosztu terapii PAR uwzględniono koszt CIN podawanego w przypadku występowania hiperkalcemii (u 5,8% pacjentów z grupy PAR zastosowano CIN).

⁶na podstawie Kettler 2011.

⁷<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>

Oprócz ocenianych leków w badaniu IMPACT SHPT podawane były: w grupie PAR i.v. w przypadku wystąpienia hiperkalcemii: CIN, w grupie CIN w zależności od lokalizacji: doxercalciferol lub alfakalcydol. W analizie nie uwzględniono kosztów doxercalciferolu i alfakalcydolu. Doxercalciferol nie jest dostępny w Polsce. Stwierdzono, iż stosowanie alfakalcydolu generuje znikomy koszt – ok. 17 PLN rocznie z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjenta. W opinii analityka AOTM przyjęcie takiego podejścia w sposób istotny nie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej.

W analizie ekonomicznej, **nie uwzględniono kosztów stosowania leków wiążących fosforany, stosowanych zarówno w przypadku terapii PAR jak i CIN.** W opinii analityka AOTM przyjęcie takiego podejścia należy uznać za niewłaściwe, w opinii analityka AOTM pominięcie tej kategorii kosztów nie znajduje uzasadnienia w kontekście oszacowania kosztów całkowitych wynikających z leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie.

W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, iż podawanie PAR nie generuje dodatkowych nakładów finansowych dla płatnika publicznego z uwagi na fakt, iż PAR będzie podawany w trakcie dializ, w związku z czym koszty podania oraz monitorowania rozliczane będą w ramach dializy. W opinii analityka AOTM zastosowanie takiego podejścia należy uznać za właściwe.

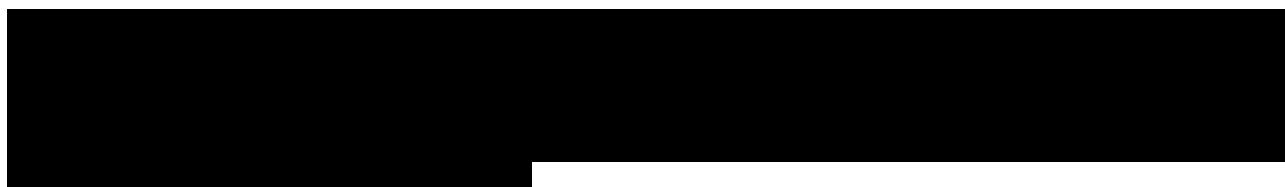
Wątpliwości analityka AOTM budzi fakt pominięcia w analizie ekonomicznej kategorii kosztów związanych z realizacją programu CIN (hospitalizacja związana z realizacją programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych CIN została wyceniona przez NFZ na poziomie 45 PLN)⁸.

W odniesieniu do sposobu oszacowania kosztów hospitalizacji, w analizie przyjęto jednakową częstość hospitalizacji w przypadku terapii PAR i CIN. Na podstawie opinii specjalisty w dziedzinie nefrologii przyjęto, że ich częstość jest związana ze specyfikacją populacji leczonej nie zaś z samym działaniem leku.

W analizie klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR i CIN w zakresie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. W grupie PAR częściej występowała hiperkalcemia (wynik znamieny statystycznie) natomiast w grupie CIN hipokalcemia (różnica znamieny statystycznie). W analizie ekonomicznej **nie uwzględniono kosztów leczenia hipokalcemii**, uzasadniając to brakiem badań umożliwiających wiarygodne oszacowanie kosztów jej leczenia. Nie uwzględniono również kosztów leczenia pozostałych działań niepożądanych, z powodu braku istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania w przypadku PAR i.v. i CIN.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszty dializ ustalono na podstawie wyceny NFZ, natomiast koszty hospitalizacji przyjęto na poziomie średniego kosztu hospitalizacji w 2010 roku w Polsce. Wątpliwości opinii analityka AOTM budzi koszt jednostkowy hemodializy przyjęty przez autorów analizy na poziomie 402,41 PLN oraz koszt jednostkowy hospitalizacji na poziomie 3 181 PLN. Z oszacowań AOTM: dotyczących przeciętnej wyceny hemodializy, na podstawie danych z informacji o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2012 publikowanych na stronie NFZ⁹, wynika, iż średnia wycena produktu kontaktowego 11.4132.002.12 HEMODIALIZOTERAPIA, realizowanego w ramach środków NFZ, w woj. mazowieckim wynosi 414,00 zł, natomiast koszt jednostkowy hospitalizacji ustalony na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2011¹⁰ wynosi 3 279 PLN. W związku z czym, w części dotyczącej oszacowań własnych - AOTM uwzględniło koszt jednostkowy hemodializy na poziomie 414,00 PLN oraz koszt jednostkowy hospitalizacji na poziomie 3 279 PLN.

Model:



⁸ Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

⁹ <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>

¹⁰ Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., czerwiec 2012 r.

Tabela 15. Zestawienie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy (zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej).

Parametr		
Średnia dawka leku na podanie		
Liczba dawek w tygodniu		
Hiperkalcemia		
Koszty jednostkowe leków (PLN)		
Dializy		
Hospitalizacja		
Horyzont czasowy		
Marża hurtowa		

Uwaga analityka AOTM: **Wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wydaje się nieadekwatny w kontekście zapisów uzgodnionego programu lekowego.** W opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało przyjąć założenia dotyczące kluczowych wartości parametrów modelu, które byłyby spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu (pacjenci ze stężeniem iPTH powyżej 500 pg/ml) oraz schematu dawkowania PAR (początkowa dawka PAR wyliczona w oparciu o stężenie natywnego iPTH na podstawie wzoru zgodnego z ChPL, z uwzględnieniem możliwości dostosowywania dawki PAR). Ponadto, w opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało uwzględnić koszty zużycia niepełnych ampulek PAR oraz przyjąć aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN.

Analiza wrażliwości:

Tabela 16. Zestawienie zakresów zmienności wartości parametrów ocenianych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wariant analizy				Uzasadnienie autorów analizy
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				
■				

Uwaga analityka AOTM: zasadność wyboru wartości parametrów ocenianych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości budzi wątpliwości. W ramach analizy wrażliwości autorzy analizy ekonomicznej nie przeprowadzili wielokierunkowej analizy wrażliwości tworząc wariant minimalny i maksymalny.

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

Przystawione przez autorów ograniczenia analizy ekonomicznej:


- analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono na podstawie wyników badania IMPACT SHPT, w którym populacja pacjentów ograniczona była do osób, u których stężenie początkowe PTH wynosi od 300 pg/ml do 800 pg/ml, a średnia wartość stężenia początkowego PTH w badaniu wyniosła ok. 500 pg/ml. Populację docelową analizy stanowią pacjenci, u których stężenie początkowe PTH jest większe bądź równe 500 pg/ml,
- częstość hospitalizacji w przypadku stosowania ocenianych terapii ustalono na podstawie badania obserwacyjnego PAR i.v. (w badaniu tym raportowano przypadki hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny),
- wartość kosztu jednostkowego hospitalizacji przyjęto na poziomie średniego kosztu hospitalizacji w Polsce w roku 2010,
- nie uwzględniono (bezpośrednio) występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań i zgonów.
- w analizie nie uwzględniono kosztów niemedycznych związanych z przebiegiem WNP, jak również kosztów pośrednich, z powodu braku danych dotyczących tych kosztów. Wydaje się, że należą one do kosztów wspólnych,
- założono, że przez cały okres leczenia pacjenci przyjmują leki w stałych dawkach (nie uwzględniono okresu dostosowywania dawki leku), zgodne z wynikami badania IMPACT SHPT,
- nie uwzględniono przerywania terapii ze względu na występowanie działań niepożądanych (w badaniu IMPACT SHPT w grupie CIN odsetek pacjentów przerywających terapię ze względu na działania niepożądane był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie PAR i.v.). Oszacowane w analizie koszty dotyczą przeciętnego pacjenta kontynuującego leczenie przez okres 52 tygodni,
- nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych,
- analiza przeprowadzona została w oparciu o średnie dawki PAR i.v. uzyskane podczas leczenia z wykorzystaniem schematu dawkowania leku innego niż zalecany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego obowiązującą w Europie,
- w publikacjach dotyczących badania IMPACT SHPT nie przedstawiono danych dotyczących masy ciała pacjentów, będącej istotnym czynnikiem wpływającym na całkowitą dawkę PAR i.v. Z tego względu masa ciała pacjentów i ewentualne różnice odnośnie tego parametru pomiędzy populacją poddaną badaniu a populacją pacjentów w Polsce nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń analizy, należy stwierdzić, iż wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy w opinii analityka AOTM obarczone jest dużym stopniem niepewności. W związku z czym, AOTM zdecydowało się przeprowadzić obliczenia własne, przyjmując w swojej analizie założenia spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocenę metodyki analizy ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę przedstawiono poniżej w tabeli 17.

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Należy zwrócić uwagę, iż zakres analizy nie znajduje jednoznacznego pokrycia z celem analizy. Celem analizy ekonomicznej było oszacowanie kosztów stosowania PAR w porównaniu z CIN w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP, z poziomem PTH \geq 500 pg/ml) w 5 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) u pacjentów poddawanych hemodializie. Natomiast w analizie oceniano koszty stosowania PAR w porównaniu z CIN w leczeniu pacjentów z poziomem iPTH \geq 300 pg/ml, poddawanych hemodializie.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja oceniana w analizie ekonomicznej została określona w oparciu o badanie IMPACT SHPT (pacjenci z nadczynnością przytarczyc z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/ml) i w sposób istotny różni się od populacji pacjentów, która objęta zostanie leczeniem w ramach programu lekowego (pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem iPTH na poziomie 965 pg/ml).
	NIE	Wniosek dotyczy leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom. Analiza ekonomiczna (biorąc pod uwagę jej zakres a nie cel) dotyczy pacjentów z nadczynnością przytarczyc z poziomem iPTH \geq 300 pg/ml w 5 stadium przewlekłej niewydolności nerek poddawanych hemodializie. Program lekowy dotyczy leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych ze stężeniem iPTH \geq 500 pg/ml. W związku z czym, należy stwierdzić, iż analiza ekonomiczna nie jest spójna ze wnioskiem i nie odpowiada opisowi uzgodnionego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Autorzy analizy biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (istotne ograniczenia badania IMPACT SHPT rzutujące na poziom wiarygodności jedyne badania włączonego do przeglądu systematycznego, istotne różnice w skuteczności klinicznej w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, krótki horyzont czasowy badania) przyjęli założenie, iż porównywane interwencje cechuje zbliżona skutecznością kliniczną w krótkim okresie obserwacji, w związku z czym analizę ekonomiczną ograniczono do analizy minimalizacji kosztów (CMA). Stwierdzono, że różnice w drugorzędowych punktach końcowych które oceniano w badaniu IMPACT SHPT nie przekładają się bezpośrednio na różnice w przeżyciu czy jakości życia. W świetle wyników analizy klinicznej, stwierdzono brak podstaw do wnioskowania na temat przewagi klinicznej którejs z ocenianych opcji terapeutycznych w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych w dłuższym okresie obserwacji.

Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Przyjęto zbyt krótki (roczny; 52 tygodnie) horyzont czasowy. Przedstawione uzasadnienie wydaje się niewystarczające.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono wszystkich istotnych kategorii kosztów tj.: kosztów stosowania leków wiążących fosforany, kosztów wynikających ze zużycia niepełnych ampulek PAR, kosztów hospitalizacji związanych z realizacją programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych CIN oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nd	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	Stwierdzono szereg ograniczeń, które w istotny sposób obniżają wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej. Z uwagi na fakt, iż wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy obciążone jest dużym stopniem niepewności AOTM przeprowadziło obliczenia własne w zakresie odpowiadającym zapisom uzgodnionego programu lekowego.

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Należy stwierdzić, iż analiza ekonomiczna nie jest spójna z wnioskiem i nie odpowiada opisowi uzgodnionego programu lekowego. Populacja oceniana w analizie ekonomicznej określona w oparciu o badanie IMPACT SHPT (pacjenci z nadczynnością przytarczyc z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/ml, ze średnim poziomem iPTH na poziomie $509 \pm 147,7^{11}$) w sposób istotny różni się od populacji pacjentów, która objęta zostanie leczeniem w ramach programu lekowego „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)”. Z opisu uzgodnionego programu lekowego wynika, iż leczeniem w ramach programu zostaną objęci pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem iPTH na poziomie 965 pg/ml. W świetle powyższego należy stwierdzić, iż rezultaty leczenia pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby (w oparciu o wyniki badania IMPACT SHPT) przypisane zostały pacjentom z bardziej zaawansowaną postacią choroby (która stanowi populację docelową do objęcia programem lekowym).

Autorzy analizy biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej (istotne ograniczenia badania IMPACT SHPT rzutujące na poziom jego wiarygodności, istotne różnice w skuteczności klinicznej w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych, krótki horyzont czasowy badania) przyjęli założenie, iż porównywane interwencje cechuje zbliżona skuteczność kliniczna w krótkim okresie obserwacji, w związku z czym analizę ekonomiczną ograniczono do analizy minimalizacji kosztów (CMA). Stwierdzono, że różnice w drugorzędowych punktach końcowych które oceniano w badaniu IMPACT SHPT nie przekładają się bezpośrednio na różnice w przeżyciu czy jakości życia. W świetle wyników analizy klinicznej, autorzy analizy stwierdzili brak podstaw do wnioskowania na temat przewagi klinicznej którejs z ocenianych opcji terapeutycznych w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych w dłuższym okresie obserwacji.

Ponadto należy zaznaczyć, iż ustalenie dawkowania w oparciu o badanie IMPACT SHPT, należy uznać za niewłaściwe w kontekście ocenianego programu lekowego, z uwagi na istotne różnice w charakterystyce pomiędzy populacją docelową ocenianą w ramach badania IMPACT SHPT a populacją, która ma zostać objęta leczeniem w ramach programu lekowego. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż z uzgodnionego programu lekowego wynika, iż dawkowanie PAR w programie „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)” będzie odbywać się w oparciu o ChPL.

¹¹na podstawie Ketteler 2011.

Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście właściwego oszacowania zużycia leku, a tym samym oszacowania kosztów rocznych terapii PAR. W opinii analityka Agencji, koszty roczne terapii PAR w analizie podstawowej powinny zostać oszacowane przy uwzględnieniu dawkowania PAR zgodnego z ChPL (z uwzględnieniem dostosowywania dawki leku) w oparciu o charakterystykę populacji docelowej, która ma zostać objęta leczeniem w ramach uzgodnionego programu lekowego (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml). W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, iż PAR będzie podawany 3 razy w tygodniu (co daje 156 podań w roku). W opinii analityka AOTM należałoby przyjąć założenie, że PAR będzie podawany co dwa dni w trakcie hemodializ, a więc liczba podań w okresie 14 dni będzie wynosiła 7 (co daje 182 podań w roku).

W analizie podstawowej uwzględniono średnie dawki PAR i CIN pochodzące z badania IMPACT SHPT. W analizie wrażliwości natomiast uwzględniono wartości minimalne i maksymalne obliczone na podstawie tej dawki oraz zdefiniowaną dzienną dawkę dobową (DDD). Oszacowanie kosztów terapii PAR i CIN w oparciu o schemat dawkowania uwzględniony w badaniu IMPACT SHPT w opinii analityka AOTM, będzie wiązało się ze znaczącym niedoszacowaniem kosztów terapii PAR względem ocenianego programu lekowego „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych paryklacytalem (ICD-10 N25.8).

W analizie ekonomicznej nie uwzględniono wszystkich istotnych w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego kategorii kosztów: kosztów stosowania leków wiążących fosforany, kosztów wynikających ze zużycia niepełnych ampulek PAR, kosztów hospitalizacji związanych z realizacją programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych CIN oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.

W analizie podstawowej koszty terapii CIN oszacowano z uwzględnieniem nieaktualnego poziomu wyceny CIN, który to przedstawiono w analizie wrażliwości. Zdaniem analityka AOTM w analizie podstawowej należałoby przedstawić kalkulacje kosztów terapii CIN w oparciu o aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN dla dawki 60 mg (najczęściej stosowanej) (stan na sierpień 2012)¹².

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy koszty dializ ustalono na podstawie wyceny NFZ, natomiast koszty hospitalizacji przyjęto na poziomie średniego kosztu hospitalizacji w 2010 roku w Polsce. Wątpliwości opinii analityka AOTM budzi koszt jednostkowy hemodializy przyjęty przez autorów analizy na poziomie 402,41 PLN oraz koszt jednostkowy hospitalizacji na poziomie 3 181 PLN. Z oszacowań AOTM: dotyczących przeciętnej wyceny hemodializy, na podstawie danych z informacji o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2012 publikowanych na stronie NFZ wynika, iż średnia wycena produktu kontaktowego 11.4132.002.12 HEMODIALIZOTERAPIA, realizowanego w ramach środków NFZ, w woj. mazowieckim wynosi 414,00 PLN, natomiast koszt jednostkowy hospitalizacji ustalony na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2011 wynosi 3 279 PLN. W związku z czym, w części dotyczącej oszacowań własnych - AOTM uwzględniło koszt jednostkowy hemodializy na poziomie 414,00 PLN oraz koszt jednostkowy hospitalizacji na poziomie 3 279 PLN.

W analizie podstawowej opartej na wynikach badania IMPACT SHPT przy oszacowaniach kosztu terapii PAR uwzględniono koszt CIN podawanego w przypadku występowania hiperkalcemii (u 5,8% pacjentów z grupy PAR zastosowano CIN). W świetle zapisów uzgodnionego programu lekowego przyjęcie takiego założenia wydaje się nieuzasadnione.

Wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wydaje się nieadekwatny do opisu uzgodnionego programu lekowego. W opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało przyjąć założenia dotyczące kluczowych wartości parametrów modelu, które byłyby spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu (pacjenci ze stężeniem iPTH powyżej 500 pg/ml) oraz schematu dawkowania PAR (początkowa dawka PAR wyliczona w oparciu o stężenie natywnego iPTH na podstawie wzoru zgodnego z ChPL, z uwzględnieniem możliwości dostosowywania dawki PAR). Ponadto, w opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało uwzględnić zużywanie niepełnych ampulek PAR oraz przyjąć aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN.

Zakres wartości parametrów ocenianych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości budzi wątpliwości. Ponadto, autorzy analizy ekonomicznej nie przeprowadzili wielokierunkowej analizy wrażliwości tworząc wariant minimalny i maksymalny.

¹² <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>

W analizie przyjęto 52–tygodniowy horyzont czasowy. Wyników nie przedstawiono w dożywotnim horyzoncie pomimo, iż analiza dotyczy pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (z poziomem PTH \geq 500 pg/ml) w 5 stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych hemodializie. Zgodnie z danymi z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego z 2008 roku, średni czas dializoterapii wynosi ok. 3 lata, a mediana ponad 2 lata. W związku z czym, przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy wydaje się zbyt krótki.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

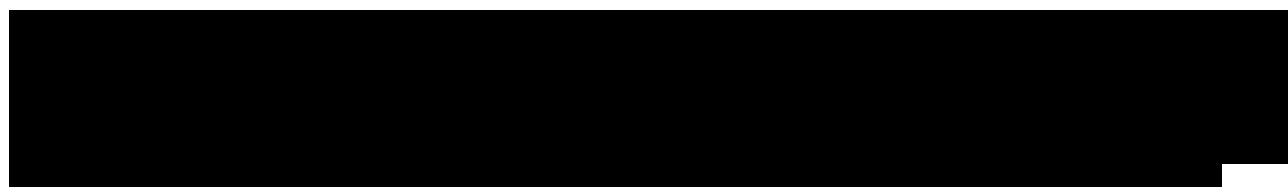


Tabela 18.

Uwaga analityka AOTM: W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń analizy, należy stwierdzić, iż wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy w opinii analityka AOTM obarczone jest dużym stopniem niepewności. W związku z czym, AOTM zdecydowało się przeprowadzić obliczenia własne, przyjmując w swojej analizie założenia spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



Według analityka Agencji oszacowanie ceny progowej na podstawie analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy obarczone jest dużym stopniem niepewności. W świetle powyższego, w rozdziale 1.5.4 przedstawiono obliczenia własne Agencji dotyczące ceny progowej PAR przy której roczny koszt stosowania PAR jest równy rocznemu kosztowi stosowania CIN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Natomiast, podkreślenia wymaga fakt, iż autorzy analizy nie przeprowadzili wielokierunkowej analizy wrażliwości tworząc wariant minimalny i maksymalny.

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na szereg zastrzeżeń dotyczących zasadności przyjętych założeń w analizie podstawowej oraz wskazane ograniczenia wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy w opinii analityka AOTM obarczone jest dużym stopniem niepewności. Wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wydaje się nieadekwatny do opisu uzgodnionego programu lekowego. W opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało przyjąć założenia dotyczące kluczowych wartości parametrów modelu, które byłyby spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu (pacjenci ze stężeniem iPTH powyżej 500 pg/ml) oraz schematu dawkowania PAR (początkowa dawka PAR wyliczona w oparciu o stężenie natywnego iPTH na podstawie wzoru zgodnego z ChPL, z uwzględnieniem możliwości dostosowywania dawki PAR). Ponadto, w opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało uwzględnić zużywanie niepełnych ampułek PAR oraz przyjąć aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN. W świetle powyższego, AOTM zdecydowało się przeprowadzić obliczenia własne, przyjmując w swojej analizie założenia spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego.

Obliczenia własne AOTM, przeprowadzono na modelu wnioskodawcy przy uwzględnieniu następujących założeń:

- charakterystyka populacji leczonej określona na podstawie stężenia iPTH powyżej 500 pg/ml (zgodnie z opisem programu lekowego),

- początkowa dawka PAR wyliczona w oparciu o stężenie natywnego iPTH na podstawie wzoru zgodnego z ChPL (zgodnie z opisem programu lekowego),
- przyjęto, iż okres dostosowywania dawki leku będzie wynosił 24 tygodnie, a jednorazowa wielkość zmiany dawki PAR to 2 µg (najbardziej zbliżone w kontekście uzgodnionego programu lekowego),
- schemat dawkowania CIN ustalony na podstawie ChPL (co jest zgodne z badaniami klinicznymi i DDD),
- przyjęto założenie, iż PAR będzie podawany, co dwa dni w trakcie hemodializ, co daje 182 podań w roku,
- uwzględniono zużywanie niepełnych ampulek PAR,
- nie uwzględniono podawania CIN w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących PAR (z uwagi na to, że uzgodniony program lekowy tego nie przewiduje, zapisy programu lekowego wskazują, iż w przypadku wystąpienia hiperkalcemii dawkę PAR należy zmniejszyć lub przerwać podawanie PAR do czasu normalizacji parametrów),
- przyjęto roczny horyzont czasowy,
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,
- uwzględniona liczba prób symulacji na poziomie indywidualnym pojedynczego pacjenta to 300 000.
Ponadto, w obliczeniach własnych AOTM uwzględniono:
- aktualny (stan na sierpień br.) poziom wyceny mg substancji czynnej CIN dla dawki 60 mg tj. 0,816 PLN,
- koszt jednostkowy hemodializy na poziomie 414 PLN (ustalony na podstawie danych z informacji o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2012 publikowanych na stronie NFZ <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>, średnia wycena produktu kontaktowego 11.4132.002.12 HEMODIALIZOTERAPIA, realizowanego w ramach środków NFZ, w woj. mazowieckim wynosi 414,00 PLN),
- koszt jednostkowy hospitalizacji na poziomie 3 279 PLN (ustalony na podstawie sprawozdania z działalności NFZ za rok 2011).

Poniżej w tabeli 20 przedstawiono uśredniony wynik z 10 symulacji każdy dla 300 000 prób symulacji na poziomie indywidualnym. Zwiększona przez AOTM liczba prób symulacji z 200 000 na 300 000 wynikała z faktu stwierdzenia istotnych rozbieżności wynikach każdorazowo generowanych przez model przy liczbie symulacji na poziomie 200 000.

Wyniki analizy AOTM z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rocznym horyzoncie czasu wskazują, iż stosowanie PAR zamiast CIN nie jest bardziej opłacalne (na co wskazywała analiza ekonomiczna wnioskodawcy), a wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi (na poziomie 21 280 PLN) przypadającymi na przeciętnego pacjenta (tabela 20).

Tabela 20. Obliczenia własne AOTM, wyniki analizy AOTM przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rocznym horyzoncie czasu.

Kategoria kosztów	PAR	CIN	Różnica (PAR vs CIN)
Koszty leków [PLN]	██████████	17 821,44	21 280,15
Koszty dializ [PLN]	75 348,00	75 348,00	0,00
Koszty hospitalizacji [PLN]	7 264,25	7 264,25	0,00
Koszty całkowite [PLN]	██████████	100 433,69	21 280,15

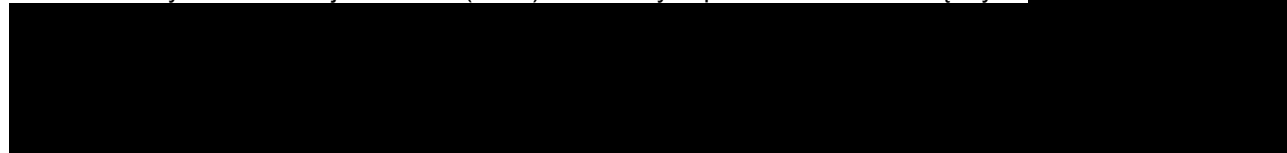
Obliczenia własne Agencji dotyczące ceny progowej PAR przedstawiono w tabeli 21. **Cena progowa PAR** przy której roczny koszt stosowania PAR jest równy rocznemu kosztowi stosowania CIN wynosi ██████████ za µg substancji czynnej oraz ██████████ za opakowanie leku.

Tabela 21. Obliczenia własne AOTM dotyczące wyznaczenia ceny progowej PAR.

Cena progowa PAR [PLN/µg]	██████████
Cena progowa PAR [PLN/op]	██████████

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) wskazanym przez wnioskodawcę było ██████████



Z opisu uzgodnionego programu lekowego wynika, iż leczeniem w ramach programu zostaną objęci pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem iPTH na poziomie 965 pg/ml. Wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy wydaje się nieadekwatny do opisu uzgodnionego programu lekowego. W opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało przyjąć założenia dotyczące kluczowych wartości parametrów modelu, które byłyby spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu oraz schematu dawkowania PAR. Ponadto, w opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało uwzględnić zużywanie niepełnych ampulek PAR oraz przyjąć aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN. W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń analizy, wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy obarczone jest dużym stopniem niepewności. W związku z czym, AOTM zdecydowało się przeprowadzić obliczenia własne, przyjmując w swojej analizie założenia spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego.

Wyniki analizy AOTM z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rocznym horyzoncie czasu wskazują, iż stosowanie PAR zamiast CIN nie generuje oszczędności (na co wskazuje wynik analizy ekonomicznej wnioskodawcy), a wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi dla płatnika publicznego rzędu 21 280 PLN przypadającymi na przeciętnego pacjenta w skali roku. Obliczenia własne Agencji wskazują, iż cena progowa PAR przy której roczny koszt stosowania PAR jest równy rocznemu kosztowi stosowania CIN wynosi ■■■ PLN za µg substancji czynnej oraz ■■■ PLN za opakowanie leku.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy wnioskodawcy: Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę było określenie przewidywanych wydatków, które musiałby ponieść płatnik publiczny (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych PAR (Zemplar®) w postaci roztworu do wstrzykiwań u hemodializowanych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w 5 stadium przewlekłej choroby nerek

Populacja i wielkość sprzedaży:

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy: Analizę opracowano przy założeniu, że PAR i.v. będzie finansowany przez NFZ począwszy

Kluczowe założenia:

W **scenariuszu istniejącym** założono utrzymanie obecnego stanu finansowania leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych wyłącznie z udziałem preparatu

W **scenariuszu nowym** przyjęto, że PAR i.v. będzie finansowany w ramach programu lekowego począwszy

Koszty: W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

Leki: W przeprowadzonej analizie kosztów przyjęto przeciętne dawki

Przyjęto, iż koszty **hemodializ oraz hospitalizacji** stanowią koszty wspólne zarówno scenariusza aktualnego i prognozowanego, a pozytywna decyzja o finansowaniu PAR i.v. ze środków publicznych nie wpłynie na wysokość tych kosztów.

Analiza wrażliwości:



Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z raportów o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w latach 2002-2008. Założono, że w latach 2013-2015 utrzyma się trend wzrostowy liczby dializowanych zaobserwowany w pierwszej dekadzie XXI wieku.
- Odsetek pacjentów z niepowodzeniem po uprzednio stosowanej terapii wyznaczono w oparciu o dane z badania ankietowego przeprowadzonego w 2009 roku.
- Nie odnaleziono wiarygodnych danych umożliwiających oszacowanie odsetka pacjentów z podwyższonym powyżej górnego zakresu normy aktywności fosfatazy alkalicznej, wobec czego oszacowana liczebność populacji docelowej jest prawdopodobnie zawyżona.
- Dawkowanie leków w podstawowym scenariuszu oparte zostało o jedyne badanie bezpośrednio porównujące oceniane interwencje (IMPACT SHPT), w którym schemat dawkowania odbiegał od tego przyjętego w innych badaniach klinicznych oraz w charakterystyce produktu leczniczego.
- W badaniu IMPACT SHPT, w którym populacja pacjentów ograniczona była do osób, u których stężenie początkowe PTH wynosi od 300 pg/ml do 800 pg/ml, a średnia wartość stężenia początkowego PTH w badaniu wyniosła ok. 500 pg/ml. Kryterium kwalifikacji do programu lekowego jest poziom PTH co najmniej 500 pg/ml.
- W publikacjach dotyczących badania IMPACT SHPT nie przedstawiono danych dotyczących masy ciała pacjentów, będącej istotnym czynnikiem wpływającym na całkowitą dawkę PAR i.v. Z tego względu masa ciała pacjentów i ewentualne różnice odnośnie tego parametru pomiędzy populacją poddaną badaniu, a populacją pacjentów w Polsce nie zostały uwzględnione w obliczeniach.
- Ze względu na brak danych nie określono prognozowanego rozpowszechnienia PAR i.v. w populacji docelowej. Wynik analizy wpływu na budżet przedstawiono w zależności od rozpowszechnienia PAR i.v.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Niemniej jednak opierając się na rzeczywistych danych z realizacji w chwili obecnej programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, objętego finansowaniem ze środków NFZ, liczebność populacji docelowej jest zaniżona.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	Trudno przewidzieć, czy równowaga na rynku zostanie osiągnięta w ciągu dwóch lat od pozytywnej decyzji o finansowaniu parykalcytolu i.v. ze środków publicznych.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Analiza podstawowa opiera się na nieaktualnych cenach cynakalcetu, kosztach dializ i hospitalizacji. Ponadto, w analizie wrażliwości uwzględniono aktualną na sierpień 2012 r. urzędową cenę zbytu cynakalcetu, niemniej jednak bez uwzględnienia marż hurtowych obowiązujących w latach 2013-2015. Do modelu podstawiono zawyżoną wycenę preparatu Zemplar w stosunku do deklarowanej CZN we wniosku refundacyjnym.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	

Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Niemniej jednak, analiza kosztów przeprowadzona w ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej, na postawie, której przyjęto oszacowania kosztów terapii w analizie BIA, obarczona jest dużym stopniem niepewności i opiera się na założeniach wnioskowanych z badania IMPACT SHPT, nieadekwatnych do ocenianego programu lekowego. Przyjęte obliczenia opierają się na średnich dawkach z tego badania, które znacząco różnią się od tych przyjętych w ChPL i programie lekowym. W wyniku obliczeń własnych Agencji koszty terapii parykalcytolu na pacjenta znacznie przewyższają koszty cynakalceetu o ok. 21 000 PLN różnicy na korzyść cynakalceetu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Aktualna wielkość populacji chorych objęta leczeniem w ramach programu „Leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”, przyjęta w niniejszej analizie BIA jest niższa niż ta raportowana w bazach rozliczeniowych NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	NIE	Mając na uwadze zbliżone kryteria włączenia do programów leczenia, z udziałem ocenianego parykalcytolu i.v. oraz obecnie finansowanego cynakalceetu p.o., dotychczasowe odrębne grupy dla każdej z substancji w programie lekowym, nie stanowią przesłanek w rozumieniu rozporządzenia do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej. Wiele argumentów (podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania, te same wskazania refundacyjne, zakładana w analizie ekonomicznej podobna efektywność kliniczna) przemawia za wspólną grupą limitową z udziałem parykalcytolu i.v. oraz cynakalceetu p.o. Ponadto, „obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne”.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie uwzględniono kosztów stosowania leków dodatkowych, jak leki wiążące fosforany (węglan wapnia, sewelamer, wodorotlenek glinu itd.)
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	Wg analizy wpływu na budżet wnioskodawcy pozytywna decyzja o finansowaniu niniejszej technologii medycznej będzie wiązała się z oszczędnościami dla płatnika publicznego.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Analiza podstawowa opiera się na badaniu IMPACT SHPT o niskiej wiarygodności z powodu niezgodności w zakresie populacji włączonej do badania z określoną w programie lekowym. Średnie dawki leku stosowane w badaniu znacząco odbiegają od tych zalecanych w ChPL dla analizowanej populacji docelowej, co znacząco zaniża koszty terapii parykalcytolem (ok. dwukrotnie).
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Brak uwag.

Zidentyfikowane obszary niepewności analizy wnioskodawcy obejmowały również:

- przyjęto, iż w scenariuszu nowym PAR w przypadku wystąpienia hiperkalcemii będzie stosowany w połączeniu z CIN. Wskazane założenie wydaje się nieuprawnione w kontekście zapisów programu lekowego, gdzie w przypadku wystąpienia hiperkalcemii, dawkę PAR należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów.
- autorzy analizy BIA przedstawionej przez wnioskodawcę nie analizowali wyników w prawdopodobnym wariacie podstawowym, jak i w scenariuszach skrajnych (minimalnym i maksymalnym). W analizie BIA przedstawiono jedynie wydatki inkrementalne dla 2 wariantów w rozróżnieniu na dwa różne zakładane poziomy przebiegi udziału w rynku PAR i.v. względem aktualnie refundowanego CIN p.o.
- w analizie podstawowej cenę CIN przyjęto na poziomie 0,83 PLN za 1 mg substancji. Aktualna na chwilę obecną cena hurtowa brutto CIN finansowana w ramach programu lekowego wynosi 0,816 PLN/mg substancji. Cena ta w analizie BIA została uwzględniona w analizie wrażliwości i była stała w kolejnych 3

latach (2013, 2014, 2015). Ponadto, w analizie kosztów nie uwzględniono spadku odsetka naliczanej marży hurtowej w kolejnych latach analizy, odnoszącej się do ceny hurtowej brutto CIN. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji marża hurtowa w kolejnych latach wyniesie w 2013 roku - 6% oraz w 2014 roku i kolejnych latach 5%. W związku z powyższym cena hurtowa brutto CIN za 1 mg, przyjęta w analizie BIA wnioskodawcy, powinna wynieść w 2013 r. – 0,809 PLN oraz w 2014 r. i 2015 r. – 0,801 PLN.

- w autorzy analizy BIA opisując dane wyjściowe przyjęli cenę zbytu netto na poziomie [REDACTED] (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym), natomiast w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy BIA wnioskodawcy została podstawiona cena zbytu netto za opakowanie preparatu Zemplar® na poziomie [REDACTED]

Inne uwagi:

- mając na uwadze zbliżone kryteria włączenia do programów leczenia, z udziałem ocenianego parykalcytolu i.v. oraz obecnie finansowanego cynakalcetu p.o., dotychczasowe odrębne grupy dla każdej z substancji w programie lekowym, nie stanowią przesłanek w rozumieniu rozporządzenia do utworzenia [REDACTED] **Wiele argumentów (podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania, te same wskazania refundacyjne, zakładana w analizie ekonomicznej podobna efektywność kliniczna) przemawia za wspólną grupą limitową z udziałem parykalcytolu i.v. oraz cynakalcetu p.o.** Ponadto, wg opinii [REDACTED] „obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne”.
- wpływ na organizację świadczeń opieki zdrowotnej: W chwili obecnej program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” cynakalcetem, realizowane jest na oddziale nefrologii lub w stacji dializ lub w poradni nefrologicznej – min. 1 dzień w tygodniu. W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu Zemplaru®, z uwagi na sposób dawkowania parykalcytolu podczas hemodializy maks. co 2 dzień, wymogiem obligatoryjnym dla świadczeniodawców powinna być realizacja programu lekowego z udziałem parykalcytolu w stacji dializ dostępnej min. 4 dni w tygodniu.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

POPULACJA:

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: zakładana przez autorów analizy przez wnioskodawcę liczebność populacji docelowej.

Populacja		[REDACTED]		
Rok		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (wg ChPL): Liczba dorosłych osób przewlekle hemodializowanych z WNP (definiowana jako iPTH > 500 pg/ml)		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		[REDACTED]		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku	Scenariusz istniejący - negatywne rozpatrzenie wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Scenariusz nowy - pozytywne rozpatrzenie wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* - dane sprzedażowe w analizie BIA przedstawionej przez wnioskodawcę za okres maj – czerwiec 2012 r.

Przedstawione poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach analizy wnioskodawcy, oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

ANALIZOWANE SCENARIUSZE:

W **scenariuszu istniejącym** wydatki z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych z udziałem [REDACTED] oszacowane na podstawie założeń przyjętych przez autorów analizy wnioskodawcy, wyniosą [REDACTED]

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY (w mln PLN).

Kategoria kosztów			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			

*- stosowany w przypadku wystąpienia hiperkalcemii w trakcie leczenia parykalciolem.

W **scenariuszu nowym** wydatki z tytułu finansowania ze środków publicznych leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych z udziałem

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet: SCENARIUSZ NOWY (w mln PLN) - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Kategoria kosztów			
ŁĄCZNIE			
Wydatki na leki			
ŁĄCZNIE			
Wydatki na leki			

*- stosowany w przypadku wystąpienia hiperkalcemii w trakcie leczenia parikalcytolem.

WYDATKI INKREMENTALNE:

Autorzy analizy BIA, przedstawionej przez wnioskodawcę, nie analizowali wyników w prawdopodobnym wariantcie podstawowym, jak i w scenariuszach skrajnych (minimalnym i maksymalnym). W analizie BIA przedstawiono jedynie wydatki inkrementalne dla [REDACTED]

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki inkrementalne – wariant podstawowy (w mln PLN).

Kategoria kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WARIANT PODSTAWOWY			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
[REDACTED]	Brak wyników		
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
ŁĄCZNIE			
Wydatki na leki			

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: wydatki inkrementalne – warianty skrajne (w mln PLN) - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na leki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar® spowoduje oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wykazane oszczędności wynikają z przejścia udziałów droższego leku przez tańszy.

Wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy obarczone są dużym stopniem niepewności, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, których wyniki przedstawiono w kolejnym rozdziale.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wobec ograniczeń analizy BIA wnioskodawcy przedstawionych w rozdziale 5.2 oraz ograniczeń analizy ekonomicznej, opisanych w rozdziale 4.2., w poniższym rozdziale przedstawiono oszacowania własne

wydatków inkrementalnych dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Zemplar® ze środków publicznych.

Przyjęto, iż w zarówno scenariuszu aktualnym, jak i nowym, wielkość populacji docelowej pozostanie na tym samym poziomie. [redacted] oszacowano wydatki przy założeniu, że udział PAR w programie lekowym wyniesie odpowiednio 50% i 80%.

Oszacowania przeprowadzono w trzech wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym w zależności od przyjętych danych, na podstawie których dokonano oszacowania wielkości populacji docelowej w trzech kolejnych latach analizy (2013 - 2015 r.).

W **wariancie minimalnym** przeprowadzono oszacowania wydatków, przyjmując wielkość populacji docelowej na podstawie aktualnie realizowanego w ramach NFZ programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” cynalkacetem¹³. Oszacowano odsetek wzrostu populacji w ostatnim roku finansowania programu z udziałem CIN w 2012 r. tj. wychodząc od danych NFZ za styczeń-sierpień 2012 (2 151 pacjentów) oszacowano wielkość populacji do końca roku. Ustalono wzrost populacji docelowej względem roku poprzedniego na poziomie 8,93%, i przyjęto konserwatywnie, że tempo wzrostu nie ulegnie zmianie w trzech kolejnych latach analizy.

W **wariancie podstawowym** wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted]¹⁴ (według danych zebranych z kilku dużych stacji dializ) 20% odsetek chorych ma wtórną nadczynność przytarczyc z wysokim obrotem kostnym mimo standardowego leczenia alfadiolem. Oszacowania liczby pacjentów wyprowadzono wychodząc od liczby pacjentów przewlekle hemodializowanych w Polsce w kolejnych latach analizy w oparciu o prognozę [redacted]

W **wariancie maksymalnym** przyjęto, iż do programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” będą kwalifikowani wszyscy hemodializowani pacjenci z WNP. Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted] liczby pacjentów przewlekle hemodializowanych w Polsce oraz odsetka pacjentów dializowanych z iPTH > 500 pg/ml w Polsce na poziomie 29,5%.

Ponadto, oszacowania kosztów terapii zarówno parykalcytolem i.v., jak i cynalkacetem p.o. przeprowadzono w oparciu o wyliczenia własne przedstawione w rozdziale 4.5.4.

W arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do analizy BIA wnioskodawcy została podstawiona cena zbytu netto za opakowanie preparatu Zemplar® na poziomie [redacted]. Na potrzeby niniejszych oszacowań, przyjęto cenę zbytu netto na poziomie [redacted] (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym).

Ponadto, w analizie podstawowej cenę CIN przyjęto na poziomie 0,83 PLN za 1 mg substancji. Aktualna na chwilę obecną cena hurtowa brutto CIN finansowana w ramach programu lekowego wynosi 0,816 PLN/ mg substancji. Cena ta w analizie BIA została uwzględniona w analizie wrażliwości i była stała w kolejnych trzech latach (2013 - 2015). Ponadto, w analizie kosztów nie uwzględniono spadku odsetka naliczanej marży hurtowej w kolejnych latach analizy, odnoszącej się do ceny hurtowej brutto CIN. Zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji marża hurtowa w kolejnych latach wyniesie w 2013 roku - 6% oraz w 2014 roku i kolejnych latach 5%. W związku z powyższym, na potrzeby niniejszych oszacowań, przyjęto cenę hurtową brutto CIN za 1 mg na poziomie w 2013 r. - 0,809 PLN oraz w 2014 r. i 2015 r. – 0,801 PLN.

Tabela 28. Oszacowania wielkości populacji docelowej – oszacowania własne Agencji.

Parametr	Populacja w kolejnych latach			
	2010	2011	2012	
Dane NFZ				
Liczba pacjentów w programie	2 422	2 962	3 227*	
Wartość refundacji [PLN]	11 969 237,19	23 515 475,34	6 282 414,42	
Oszacowania własne Agencji	2013	2014	2015	
Liczba pacjentów przewlekle hemodializowanych w Polsce ^a	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Oszacowania AOTM	Scenariusz minimalny	3 515	3 828	4 170
	Scenariusz podstawowy	3 831	4 008	4 185

¹³ pismo Prezesa NFZ z dnia 7 sierpnia 2012 r. (znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0322/W/202012-08-23260/ALA).

¹⁴ opinia [redacted] z dnia 2012.08.23.

	Scenariusz maksymalny	5 650	5 912	6 173
Populacja docelowa w programie na podstawie BIA wnioskodawcy		■	■	■

* - dane NFZ za styczeń-sierpień 2012 na poziomie 2 151; przeprowadzono prognozę na styczeń-grudzień 2012;
a - przyjęty na podstawie analizy wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki wydatków z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla analizowanych scenariuszy – oszacowania własne Agencji (w mln PLN).

Scenariusz	Udział terapii	Warianty	Wyniki dla analizowanych scenariuszy (mln PLN)		
			2013	2014	2015
SCENARIUSZ AKTUALNY	CIN 100% PAR 0%	minimalny	62,10	66,97	72,95
		podstawowy	67,69	70,12	73,21
		maksymalny	99,83	103,42	107,99
SCENARIUSZ NOWY	CIN 50% PAR 50%	minimalny	99,13	106,92	116,48
		podstawowy	108,04	111,95	116,90
		maksymalny	159,34	165,14	172,43
	CIN 20% PAR 80%	minimalny	121,35	130,90	142,59
		podstawowy	132,26	137,05	143,11
		maksymalny	195,05	202,16	211,09

Tabela 30. Wyniki wydatków inkrementalnych z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych analizowanych scenariuszy – oszacowania własne Agencji (w mln PLN).

Warianty	udział w rynku PAR i.v.					
	50%			80%		
	2013	2014	2015	2013	2014	2015
minimalny	37,03	39,96	43,53	59,24	63,93	69,65
podstawowy	40,35	41,84	43,68	64,57	66,94	69,90
maksymalny	59,52	61,71	64,44	95,23	98,74	103,10

Należy zwrócić uwagę, iż wyniki powyższych oszacowań wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar® spowoduje zwiększenie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Zemplar® ze środków publicznych. Wykazane dodatkowe koszty wynikają z przejścia udziałów tańszego leku przez droższy.

Ponadto, mając na względzie możliwe, w chwili obecnej, zawarte pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym preparatu Mimpara (cynakalcet), a podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, umowy podziału ryzyka, **rzeczywisty koszt terapii CIN** (bezpośrednio wpływający na wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ pozytywnej decyzji o kwalifikacji do koszyka świadczeń gwarantowanych leku Zemplar®), **finansowanego w chwili obecnej** w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”, **może być niższy niż zakładany w powyższych oszacowaniach Agencji**. Dla powyższych przypuszczeń potwierdzenie mogą stanowić dane rozliczeniowe NFZ, gdzie wydatki z tytułu refundacji leczenia w ramach aktualnie realizowanego programu lekowego z udziałem cynaklacetu wyniosły w 2009 r. ok. 23 mln PLN.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet płatnika, przedstawiona przez wnioskodawcę, została przeprowadzona w dwóch wariantach z przyjęciem [REDAKTOWANE] w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu. Koszty hospitalizacji, jak i hemodializ stanowiły koszty wspólne. Różnice w wydatkach z tytułu realizacji programu „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” opierały się na różnicach [REDAKTOWANE]

Liczebność populacji docelowej dla PAR i.v. wyznaczono [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy BIA wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar® spowoduje oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wykazane oszczędności wynikały z przejścia udziałów droższego leku przez tańszy, co wynikało z przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej analizy kosztów. **Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej, jak i analizie BIA wnioskodawcy obarczone są dużym stopniem niepewności, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne**, przyjmując założenia dotyczące kosztów terapii opisane w ocenie analizy ekonomicznej (rozdz. 4), jak również przeprowadzono oszacowania własne wielkości populacji docelowej opierając się na aktualnym stanie realizacji przez NFZ programu lekowego z udziałem CIN oraz opinii [REDAKTOWANE]. Oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że przejście rynku przez PAR wyniesie 50% lub 80%, [REDAKTOWANE]

Wyniki oszacowań własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zemplar® w ramach programu lekowego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w przypadku **50% przejścia** udziału rynku przez preparat Zemplar®, w kwocie ok. **40,3 mln PLN (od 37 do 59,5 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 1 roku finansowania, **41,8 mln PLN (od 40 do 61,7 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 2 roku oraz **43,7 mln PLN (od 43,5 do 64,4 mln PLN)** w 3 roku finansowania. Przy założeniu, że Zemplar®, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu przejmie **80% rynku** dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. **64,5 mln PLN (od 59,2 do 95,2 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 1 roku finansowania; **66,9 mln PLN (od 63,9 do 98,7 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 2 roku oraz **69,9 mln PLN (od 69,6 do 103,1 mln PLN)** w 3 roku finansowania.

Zwiększenie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Zemplar® ze środków publicznych. Wykazane dodatkowe koszty wynikają z przejścia udziałów tańszego leku przez droższy.

Ponadto, mając na względzie możliwe, w chwili obecnej, zawarte pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym preparatu Mimpara (cynakalcet), a podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, umowy podziału ryzyka, **rzeczywisty koszt terapii CIN (bezpośrednio wpływający na wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ) finansowanego w chwili obecnej w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”, może być niższy niż zakładany w powyższych oszacowaniach Agencji, co może wskazywać, iż rzeczywiste wydatki inkrementalne NFZ, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zemplar®, mogą okazać się wyższe, niż oczekiwane.**

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Pkt. 1 Kryteria włączenia ppkt. 4. „Niepowodzenie po uprzednio stosowanej terapii standardowej (alfadiol)”

W powyższym kryterium ograniczono możliwość stosowania parykalcytolu u pacjentów którzy nie uzyskali poprawy w wyniku leczenia Alfadiolem®. Należy zwrócić jednak uwagę, iż nazwa Alfadiol stanowi nazwę handlową preparatu zawierającego substancję czynną alfacalcidolum. W chwili obecnej na wykazach leków

refundowanych (WRL) znajduje się wskazany powyżej preparat zawierający alfakalcydol, niemniej jednak w chwili wpisania na WRL innych preparatów zawierających wspomnianą substancję czynną, wskazany w opisie programu lekowego zapis uniemożliwi, (w przypadku pozytywnej decyzji o kwalifikacji przedmiotowego programu lekowego do koszyka świadczeń gwarantowanych) kwalifikację pacjentów u których nastąpiło niepowodzenie terapii w przypadku innych preparatów zawierających alfakalcydol.

Pkt. 1 Kryteria włączenia ppkt. 5. „Podwyższona powyżej górnego zakresu normy aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (jako dowód przedkładania się podwyższonych stężeń iPTH na zwiększony obrót kostny)”

Należy zwrócić uwagę, iż w różnych źródłach górna granica normy aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy waha się od 70 do nawet 270 IU/L. W związku z powyższym, aby umożliwić równy dostęp pacjentów kwalifikowanych do przedmiotowego programu lekowego, należałoby precyzyjnie zdefiniować „górną granicę normy aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy” w postaci wymiernego parametru.

Uwagi dotyczące określania wymagań dla świadczeniodawców i organizacji udzielania świadczeń w ramach ocenianego programu lekowego:

Wpływ na organizację świadczeń opieki zdrowotnej: W chwili obecnej program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” cynakalcetem, realizowane jest na oddziale nefrologii lub w stacji dializ lub w poradni nefrologicznej – min. 1 dzień w tygodniu. W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu Zemplaru®, z uwagi na sposób dawkowania parykalcytolu podczas hemodializy maks. co 2 dzień, wymogiem obligatoryjnym dla świadczeniodawców powinna być realizacja programu lekowego z udziałem parykalcytolu w stacji dializ dostępnej min. 4 dni w tygodniu.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim. Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, ale tylko w jednej pośrednio mowa jest o parykalcytolu. Rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji obok kalcytriolu, alfakalcydolu w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy.

Tabela 31. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii Polska 2010	rozpoznanie i leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek	rekomendacja wydana na podst. rekomendacji KDIGO	Przy zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeniach PTH w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu: <ul style="list-style-type: none">• kalcytriolu, alfakalcydolu lub <u>aktywnych analogów witaminy D nowej generacji</u>,• kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakiem/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca,• skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (sierpień 2012 r.). Odnaleziono 6 rekomendacji z 4 instytucji, dotyczących finansowania ze środków publicznych parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych.

Wszystkie rekomendacje oprócz szwedzkiej, są negatywne. W uzasadnieniu podaje się niską jakość dowodów naukowych oraz brak dowodów na przewagę nad innymi analogami witaminy D. MTRAC nie rekomenduje stosowania parykalcytolu na poziomie POZ. Rekomendacja TLV jest warunkowa – refundacja jest możliwa po obniżeniu ceny Zemplaru.

Tabela 32. Rekomendacje dot. finansowania parykalcytolu oraz cynakalcetu, stosowanych w ocenianym wskazaniu, ze środków publicznych w innych krajach.

Agencja HTA	PARYKALCYTOL	CYNAKLACET
PBAC (Australia)	<p>PBAC (Australia) 2007, 2009 Finansowanie parykalcytolu u pacjentów z schyłkową niewydolnością nerek (stadium 5.) z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych dializom. Zarówno w pierwszej, jak i ponownej ocenie (2007 i 2009 r.): PBAC odrzucił wniosek z powodu niskiej jakości dowodów naukowych wykazujących wyższość parykalcytolu nad kalcytrolem i opierającej się na wynikach tego porównania niepewnej opłacalności.</p>	<p>PBAC 2005¹⁵, 2006¹⁶, 2007¹⁷ W 2005 i 2006 PBAC wydał <u>rekomendacje negatywne</u>, z uwagi na niepewność wyników efektywności klinicznej i kosztowej. W 2007 po ponownej analizie wydano <u>rekomendację pozytywną</u>: leczenie do 6 mcy, pod nadzorem nefrologa, dla pacjentów w 5 stadium PChN i PTH≥50pmol/l, opornych na terapię konwencjonalną.</p>
MTRAC (UK)	<p>MTRAC (UK) 2008 Stosowanie parykalcytolu i.v. w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Hemodializowani pacjenci są regularnie obserwowani i poddawani leczeniu w ramach leczenia szpitalnego. W kontekście konieczności monitorowania leczenia pacjentów poddawanych terapii parykalcytolem nie zaleca się preskrypcji tego preparatu na poziomie opieki podstawowej.</p>	<p>MTRAC 2005¹⁸ W 2005 MTRAC stwierdził, iż: hemodializowani pacjenci są regularnie obserwowani i poddawani leczeniu w ramach leczenia szpitalnego; w kontekście konieczności monitorowania leczenia pacjentów poddawanych terapii cynakalcetem nie zaleca się preskrypcji tego preparatu na poziomie opieki podstawowej.</p>
SMC (Szkocja)	<p>SMC (Szkocja) 2008, 2006 Finansowanie parykacytolu (preparat Zemplar) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Ponowna ocena (2008 r.): SMC nie rekomenduje użycia parykacytolu (preparat Zemplar) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Korzyści i działania niepożądane są zbliżone do innych analogów witamin y D, z którą był porównywany. Producent nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia wskazującego na efektywność ekonomiczną tego preparatu. Pierwsza ocena (2006 r.): SMC nie rekomenduje użycia parykacytolu (preparat Zemplar) w</p>	<p>SMC (Szkocja) 2005¹⁹ Cynakalcet (Mimpara®) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach ubezpieczenia NHS Scotland w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii. Włączenie cynakalcetu do standardowego leczenia z udziałem preparatów wiążących fosforany i / lub witaminy D wpływało na zmniejszenie stężenia parathormonu i było związane z mniejszym ryzykiem złamań w porównaniu do standardowego leczenia. Niemniej jednak nie została przedstawiona ekonomiczne uzasadnienie zastosowania przedmiotowego preparatu w ocenianym wskazaniu.</p>

¹⁵ [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/90D3784674910BBACA257129001F89B7/\\$File/cinacalcet.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/90D3784674910BBACA257129001F89B7/$File/cinacalcet.pdf)

¹⁶ [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C294127167B0AE97CA257206000BBDE2/\\$File/Cinacalcet.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/C294127167B0AE97CA257206000BBDE2/$File/Cinacalcet.pdf)

¹⁷ [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0E26FD6300DB315FCA2573FB007F0E19/\\$File/Cinacalcet%20SENSIPAR%20Amgen%207.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/0E26FD6300DB315FCA2573FB007F0E19/$File/Cinacalcet%20SENSIPAR%20Amgen%207.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf)

¹⁸ <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/verdict/Cinacalcet.pdf>

¹⁹ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet_Mimpara_169-05.pdf

	zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Korzyści i działania niepożądane są zbliżone do innych analogów witamin y D, z którą był porównywany. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej.	
TLV (Szwecja)	TLV (Szwecja) 2005 Finansowanie Zemplaru (paricalcitol) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Rekomenduje finansowanie u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych hemodializom, pod warunkiem obniżenia ceny.	TLV (Szwecja) 2008 ²⁰ Pozytywna decyzja dot. finansowania preparatu Mimpara® stosowanego we wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych.
NICE (UK)	Brak rekomendacji.	NICE (UK) 2007 ²¹ Cynakalcet nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania we wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii. Cynakalcet jest zalecany w leczeniu odpornej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek tylko u chorych, u których obserwuje się "wysokie niekontrolowane" stężenie w osoczu iPTH (zdefiniowane > 800 pg/ml]), które są odporne na leczenie standardowe i normalne lub wysokie stężenie wapnia w surowicy skorygowanego oraz w przypadku których leczenie chirurgiczne stanowi przeciwwskazanie.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 33. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące parykalcytolu we wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Polska	Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, 2010	+			-
Rekomendacje refundacyjne					
Australia	PBAC 2007, 2009			+	-
UK	MTRAC 2008			+	w ramach podstawowej opieki zdrowotnej

²⁰ http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_050302_mimpara.pdf

²¹ <http://publications.nice.org.uk/cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-end-stage-renal-ta117>

Szkocja	SMC 2006, 2008			+	-
Szwecja	TLV 2005		+		pod warunkiem obniżenia ceny

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka
Austria	Brak na rynku	■	■	■
Belgia	Brak na rynku	■	■	■
Bułgaria	Brak na rynku	■	■	■
Cypr	Brak na rynku	■	■	■
Czechy	Tak	■	■	■
Dania	Tak	■	■	■
Estonia	Brak na rynku	■	■	■
Finlandia	Nie	■	■	■
Francja	Brak na rynku	■	■	■
Grecja	Tak	■	■	■
Hiszpania	Tak	■	■	■
Holandia	Tak	■	■	■
Irlandia	Tak	■	■	■
Islandia	Brak na rynku	■	■	■
Litwa	Brak na rynku	■	■	■
Luksemburg	Brak na rynku	■	■	■
Liechtenstein	Brak na rynku	■	■	■
Łotwa	Brak na rynku	■	■	■
Malta	Brak na rynku	■	■	■
Niemcy	Tak	■	■	■
Norwegia	Brak na rynku	■	■	■
Portugalia	Tak	■	■	■
Rumunia	Tak	■	■	■
Słowacja	Tak	■	■	■
Słowenia	Brak na rynku	■	■	■
Szwajcaria	Tak	■	■	■
Szwecja	Tak	■	■	■
Węgry	Tak	■	■	■
Wielka Brytania	Tak	■	■	■
Włochy	Brak na rynku	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Zemplar jest finansowany w 14 krajach UE i EFTA (na 15, w których jest obecny na rynku).

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*²² (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 3 pozostałych nie jest obecny na rynku.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 35. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Zemplaru w wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDACTED]	W badaniach obserwacyjnych obejmujących duże populacje chorych dializowanych zaznaczył się znamiennej statystycznie związek między nasileniem wtórnej nadczynności przytarczyc a śmiertelnością chorych.	brak	Uważam, że preparat Zemplar (parykalcytol) powinien być technologią refundowaną ze środków publicznych we wskazaniu wtórna nadczynność przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach programu lekowego.
[REDACTED]	<p>Podawanie aktywnych preparatów witaminy D wiąże się z poprawą przeżycia chorych dializowanych. Witamina D wykazuje plejotropowe działanie i jej niedobór w PChN może mieć szereg niekorzystnych efektów. Aktywatory receptora dla witaminy D o działaniu nieselektywnym (jak alfacalcidol) zwiększają wchłanianie Ca i P z przewodu pokarmowego a wywierany efekt hiperkacemizujący może sprzyjać zwapnieniom pozaszkieletowym. Syntetyczne analogi witaminy D mają bardziej selektywne działanie na receptory dla witaminy D na przytarczycach a w znacznie mniejszym stopniu wpływają na jelito i resorpcję kości. Aktywacja receptora VDR na przytarczycach powoduje zahamowanie wydzielania PTH.</p> <p>Badania obserwacyjne i kohortowe wykazały zmniejszoną śmiertelność chorych leczonych parykalcytolem (w porównaniu z calcitriolem). W przeprowadzonych próbach klinicznych parykalcytol skutecznie obniża stężenie PTH u pacjentów hemodializowanych. Wprawdzie brak jest twardych dowodów, że obniżenie PTH zmniejsza śmiertelność sercowo-naczyniową, to jednak badania kohortowe wskazują, że najmniejsza śmiertelność występuje w chorych dializowanych, których wartości PTH znajdują się w przedziale 150-300 ng/ml (zależność w kształcie krzywej U).</p> <p>Dodatkowym argumentem jest postać</p>	brak	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc parykalcytolem u chorych hemodializowanych powinno być finansowane ze środków publicznych. Wtórna nadczynność przytarczyc należy do najczęstszych powikłań przewlekłej choroby nerek (PChN). Cechuje się ona zwiększonym wydzielaniem PTH i postępującym przerostem przytarczyc. [...] PTH jest toksyną mocznicową i niekorzystnie wpływa na gospodarkę mineralną, metabolizm kostny (zwiększony obrót kostny) i układ sercowo naczyniowy (zwapnienia w naczyniach), w konsekwencji przyczyniając się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności pacjentów dializowanych.

²² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

	dożylna leku, która zwiększa dostosowanie pacjentów do zaleceń terapeutycznych. Przyjmowanie codziennie dużej liczby tabletek wiąże się z brakiem adherencji do zaleceń lekarskich.		
--	---	--	--

Opinie ekspertów klinicznych ws. finansowania Zemplaru w programie lekowym dedykowanym wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych są zgodne – obydwój wypowiadają się pozytywnie. Podkreślają wagę obniżania poziomu PTH w tej populacji, co wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności.

zwraca uwagę także na niższe ryzyko hiperkalcemii w porównaniu z nieselektywnymi analogami witaminy D oraz na postać leku poprawiającą stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów: Nie zwracano się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku:

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 09 lipca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15020-144/ISU/12 (data wpływu do AOTM 10 lipca br.) dotyczy wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”.

Problem zdrowotny:

Wtórna nadczynność przytarczyc to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji, najczęściej spotykane u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą postępującą. Związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych oraz wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia, na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładaniu się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca. 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, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji.

We wtórnej nadczynności przytarczyc stosuje się leczenie przyczynowe (leczenie PChN), w którym złotym standardem jest przeszczep nerki, a jeśli nie jest to możliwe - leczenie objawowe, mające na celu normalizację stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi, a co za tym idzie - unormowanie czynności przytarczyc. Postępowanie polega na ograniczeniu fosforanów w diecie, stosowaniu leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, węglanu wapnia i aktywnych metabolitów witaminy D lub jej analogów oraz kalcymimetyków. W przypadku, gdy pomimo zastosowania prawidłowego leczenia farmakologicznego objawy kliniczne ulegają zaostrzeniu, rozważane jest przeprowadzanie operacyjnego usunięcia przytarczyc (całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii).

Alternatywne technologie medyczne:

Jako komparator dla parykalcytolu w populacji z wtórną nadczynnością przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w analizie wnioskodawcy wskazano [redacted]. Jest to jedyny obecnie lek dostępny w Polsce stosowany w II linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc, po niepowodzeniu leczenia alfakalcydolem, i jest refundowany. Jest też produktem zalecanym przez rekomendacje kliniczne w ocenianym wskazaniu. Będzie także prawdopodobnie zastępowany przez parykalcytol w przypadku podjęcia decyzji o refundacji tego drugiego ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna:

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto na porównaniu parykalcytolu i.v. z cynakalcetem, co należy uznać za słuszne w kontekście odnalezionych rekomendacji klinicznych i opinii ekspertów na temat praktyki klinicznej w Polsce.

Jedynie badanie bezpośrednio porównujące PAR i CIN, włączone do przeglądu systematycznego, odznacza się średnią jakością w skali Jadad – 3 punkty. Stwierdzono jednak wiele innych ograniczeń tego badania (m.in. mała liczebność, krótki czas obserwacji, analiza PP i in.), które sprawiają, iż wnioskowanie na podstawie jego wyników jest obarczone dużą niepewnością.

W okresie 28 tygodniowej obserwacji, stwierdzono statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali pożądany poziom iPTH w granicach 150–300 pg/mL w grupie leczonej PAR i.v. w porównaniu do ramienia CIN (RB=1,77, 95%CI: 1,11; 2,81). Znaczącą przewagę PAR i.v. nad CIN obserwowano również pod względem odsetka pacjentów osiągających spadek poziomu iPTH w stosunku do wartości wyjściowych o $\geq 30\%$ (RB=1,73, 95%CI: 1,27; 2,35), jak również o $\geq 50\%$ (RB=2,91; 95%CI: 1,67; 5,08). Także średnia zmiana poziomu iPTH była w analizowanym okresie istotnie wyższa w grupie parykalcytolu (MD = -165,80, 95%CI: -266,69; -64,91).

Odsetek pacjentów doświadczających hiperkalcemii nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, natomiast odsetek pacjentów doświadczających hipokalcemii był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej PAR i.v. w porównaniu z grupą CIN i.v. (RB=0,02 95%CI: 0,001; 0,32). Należy jednak zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść parykalcytolu w zakresie hiperkalcemii prawdopodobnie związanej z leczeniem, raportowanej jako zdarzenie niepożądane (RR=11,35, 95%CI: 0,64; 201,02).

Z uwagi na ograniczenia badania bezpośrednio porównującego PAR i CIN, mimo istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności dla tego pierwszego, autorzy raportu wnioskodawcy zdecydowali się na konserwatywne wnioskowanie na temat wyników analizy klinicznej i uznanie ocenianych technologii za porównywalne.

Autorzy raportu wnioskodawcy nie przeprowadzili porównania pośredniego, z wykorzystaniem badań względem placebo, co uzasadnili znaczną heterogenicznością odnalezionych badań.

Skuteczność praktyczna:

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania:

Na podstawie badania IMPACT SHPT, odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane był zbliżony w obu porównywanych grupach. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ogółem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do utraty z badania, był istotnie statystycznie wyższy w grupie leczonej CIN.

Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała hiperkalcemia (oceniana jako AE – w całym okresie trwania badania), natomiast w grupie cynakalcetu częściej raportowano przypadki hipokalcemii (oceniana jako AE – w całym okresie trwania badania).

Zgodnie z CHPL, często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią PAR są: bóle głowy, zaburzenia smaku, świąd, hiperkalcemia/hiperfosfatemia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa:

Celem analizy minimalizacji kosztów (CMA) wskazanym przez wnioskodawcę było

Z opisu uzgodnionego programu lekowego wynika, iż leczeniem w ramach programu zostaną objęci pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, z poziomem iPTH w zakresie od 500 do 1780 pg/ml, ze średnim stężeniem iPTH na poziomie 965 pg/ml. Wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy wydaje się nieadekwatny do opisu uzgodnionego programu lekowego. W opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało przyjąć założenia dotyczące kluczowych wartości parametrów modelu, które byłyby spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu oraz schematu dawkowania PAR. Ponadto, w opinii analityka AOTM w analizie podstawowej należało uwzględnić zużywanie niepełnych ampulek PAR oraz przyjąć aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN. W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń analizy, wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy obarczone jest dużym stopniem niepewności. W związku z czym, AOTM

zdecydowało się przeprowadzić obliczenia własne, przyjmując w swojej analizie założenia spójne z opisem uzgodnionego programu lekowego.

Wyniki analizy AOTM z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w rocznym horyzoncie czasu wskazują, iż stosowanie PAR zamiast CIN nie generuje oszczędności (na co wskazuje wynik analizy ekonomicznej wnioskodawcy), a wiąże się z dodatkowymi nakładami finansowymi dla płatnika publicznego rzędu 21 280 PLN przypadającymi na przeciętnego pacjenta w skali roku. Obliczenia własne Agencji wskazują, iż cena progowa PAR przy której roczny koszt stosowania PAR jest równy rocznemu kosztowi stosowania CIN wynosi █████ PLN za µg substancji czynnej oraz █████ PLN za opakowanie leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego:

Analiza wpływu na budżet płatnika, przedstawiona przez wnioskodawcę, została przeprowadzona w dwóch wariantach z 50%, jak i 80% przejęciem udziału w rynku przez parykalcytol, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu. Koszty hospitalizacji, jak i hemodializ stanowiły koszty wspólne. Różnice w wydatkach z tytułu realizacji programu „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” opierały się na różnicach w kosztach terapii pomiędzy parykalcytolem i cynaklacetem.

Liczebność populacji docelowej dla parykalcytolu i.v. wyznaczono kompilując dane pochodzące z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce” z lat 2003–2008, opracowanego przez Zespół Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii, oraz dane z badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy nefrologów (w 2009 i 2011 roku).

Wyniki analizy BIA wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar® spowoduje oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wykazane oszczędności wynikały z przejścia udziałów droższego leku przez tańszy, co wynikało z przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej analizy kosztów. **Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej, jak i analizie BIA wnioskodawcy obarczone są dużym stopniem niepewności, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne**, przyjmując założenia dotyczące kosztów terapii opisane w ocenie analizy ekonomicznej (rozdz. 4), jak również przeprowadzono oszacowania własne wielkości populacji docelowej opierając się na aktualnym stanie realizacji przez NFZ programu lekowego z udziałem cynaklacetu oraz opinii Konsultanta Krajowego w dz. nefrologii. Oszacowania przeprowadzono przy założeniu, że przejście rynku przez parykalcytol wyniesie 50% lub 80%, jak przyjęto w analizie wnioskodawcy.

Wyniki oszacowań własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zemplar® w ramach programu lekowego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w przypadku **50% przejęcia** udziału rynku przez preparat Zemplar®, w kwocie ok. **40,3 mln PLN (od 37 do 59,5 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 1 roku finansowania, **41,8 mln PLN (od 40 do 61,7 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 2 roku oraz **43,7 mln PLN (od 43,5 do 64,4 mln PLN)** w 3 roku finansowania. Przy założeniu, że Zemplar®, w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu przejmie **80% rynku** dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą ok. **64,5 mln PLN (od 59,2 do 95,2 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 1 roku finansowania; **66,9 mln PLN (od 63,9 do 98,7 mln PLN w wariantach skrajnych)** w 2 roku oraz **69,9 mln PLN (od 69,6 do 103,1 mln PLN)** w 3 roku finansowania.

Zwiększenie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Zemplar® ze środków publicznych. Wykazane dodatkowe koszty wynikają z przejścia udziałów tańszego leku przez droższy.

Ponadto, mając na względzie możliwe, w chwili obecnej, zawarte pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym preparatu Mimpara (cynakalcet), a podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych, umowy podziału ryzyka, **rzeczywisty koszt terapii CIN** (bezpośrednio wpływający na wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ) **finansowanego w chwili obecnej** w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”, **może być niższy niż zakładany w powyższych oszacowaniach Agencji, co może wskazywać, iż rzeczywiste wydatki inkrementalne NFZ, z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zemplar®, mogą okazać się wyższe, niż oczekiwane.**

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka:

████████████████████.

Uwagi do zapisów programu lekowego:

Jednym z kryterium włączenia do programu jest ograniczenie możliwości stosowania parykalcytolu u pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy w wyniku leczenia Alfadiolem®. Zdaniem analityków bardziej odpowiednie będzie użycie nazwy substancji czynnej „alfakalcydol”, co pozwoli uniknąć dyskwalifikacji pacjentów do programu po niepowodzeniu terapii innym niż Alfadiol® preparatem zawierającym tę substancję czynną.

Zdaniem analityków, kryterium „Podwyższona powyżej górnego zakresu normy aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy (jako dowód przedkładania się podwyższonych stężeń iPTH na zwiększony obrót kostny)” powinno być uzupełnione o wskazanie zakresu normy dla tego badania, gdyż w różnych źródłach górna granica normy aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy waha się od 70 do nawet 270 IU/L.

W chwili obecnej program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” cynakalcetem, realizowane jest na oddziale nefrologii lub w stacji dializ lub w poradni nefrologicznej – min. 1 dzień w tygodniu. W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu Zemplaru®, z uwagi na sposób dawkowania parykalcytolu podczas hemodializy maks. co 2 dzień, wymogiem obligatoryjnym dla świadczeniodawców powinna być realizacja programu lekowego z udziałem parykalcytolu w stacji dializ dostępnej min. 4 dni w tygodniu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej:

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, ale tylko w jednej pośrednio mowa jest o parykalcytolu. Rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji obok kalcytriolu, alfakalcydolu w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy.

Odnaleziono 6 rekomendacji z 4 instytucji, dotyczących finansowania ze środków publicznych parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych: PBAC (Australia) 2007 i 2009, MTRAC (UK) 2008, SMC (Szkocja) 2006 i 2008, TLV (Szwecja) 2005. Wszystkie rekomendacje oprócz szwedzkiej, są negatywne. W uzasadnieniu podaje się niską jakość dowodów naukowych oraz brak dowodów na przewagę nad innymi analogami witaminy D. MTRAC nie rekomenduje stosowania parykalcytolu na poziomie POZ. Rekomendacja TLV jest warunkowa – refundacja jest możliwa po obniżeniu ceny Zemplaru.


Uwagi dodatkowe:

Grupa limitowa: Mając na uwadze zbliżone kryteria włączenia do programów leczenia, z udziałem ocenianego parykalcytolu i.v. oraz obecnie finansowanego cynaklacetu p.o., dotychczasowe odrębne grupy dla każdej z substancji w programie lekowym, nie stanowią przesłanek w rozumieniu rozporządzenia do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej. Wiele argumentów (podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania, te same wskazania refundacyjne, zakładana w analizie ekonomicznej podobna efektywność kliniczna) **przemawia za wspólną grupą limitową z udziałem parykalcytolu i.v. oraz cynaklacetu p.o.** Ponadto, [REDAKTOWANE] „obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne”.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Skrócona nazwa źródła	Referencja:
Blacher 2001	Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. <i>Hypertension</i> . 2001; 38(4):938–942.
Capuano 2009	Capuano A, Serio V, Pota A, et al. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients. <i>Journal of Nephrology</i> . 2009; 22(1):59–68.
Cheng 2012	Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J., Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis, <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2012 Mar;7(3):391-400. Epub 2012 Jan 5; Erratum In <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2012 Jun;7(6):1053
Coladonato 2002	Coladonato JA, Ritz E. Secondary hyperparathyroidism and its therapy as a cardiovascular risk factor among end-stage renal disease patients. <i>Advances in Renal Replacement Therapy</i> . 2002; 9(3):193–199.
FDA 2009	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182225.htm
Goodman 2001	Goodman WG. Vascular calcification in chronic renal failure. <i>Lancet</i> . 2001; 358(9288):1115–1116
Greenbaum 2007	Greenbaum LA, Benador N, Goldstein SL, Paredes A, Melnick JZ, Mattingly S, Amdahl M, Williams LA, Salusky IB, Intravenous paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in children on hemodialysis. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2007 Jun;49(6):814-23.
Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, Polska, 2010	Nowicki M, Rutkowski B, Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek -uaktualnienie 2007. <i>Nefrologia i Dializoterapia Polska</i> . 2007; 11(2):45–52.
Hudson 2006	Hudson JQ. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies. <i>The Annals of Pharmacotherapy</i> . 2006; 40(9):1584–1593.
IMPACT SHPT (Ketteler 2011 i 2012)	Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. <i>Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2011; Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. <i>Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association</i> . 2012;
Joy 2007	Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. <i>Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP</i> . 2007; 13(5):397–411.
KDIGO, 2009	National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. <i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i> . <i>Am. J. Kidney Dis</i> . 2002; 39:51.
Kokot 2000	Kokot F, Ficek R. Regulacja gospodarki wapniowej. Nowe aspekty patofizjologiczne. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2000; 104:621–630
Lindberg 2001	Lindberg J, Martin KJ, González EA, et al. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. <i>Clinical Nephrology</i> . 2001; 56(4):315–323.
Llach 1998	Llach F, Keshav G, Goldblat MV, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2. <i>American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation</i> . 1998; 32(2 Suppl 2):S48–54.
Llach 2001	Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. <i>American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation</i> . 2001; 38(5 Suppl 5):S45–50.
Meissner 2006	Meissner M, Gille J, Kaufmann R. Calciphylaxis: no therapeutic concepts for a poorly understood syndrome? <i>Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG</i> . 2006; 4(12):1037–1044.

Mitsopoulos 2006	Mitsopoulos E, Zanos S, Ginikopoulou E, et al. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2006; 48(1):114–121.
Moe 2001	Moe SM, Zekonis M, Harezlak J, et al. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation. 2001; 38(4):792–802.
MTRAC, (UK), 2008	MTRAC, Midlans Therapeutic Review and Advisory Committee, Verdict & Summary Paracalcitol intravenous formulation (Zemplar®) For The prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism. October 2008.
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). http://www.cdc.gov/nchs/products/elec_prods/subject/nhanes3.htm . http://www.cdc.gov/nchs/products/elec_prods/subject/nhanes3.htm .
NICE, UK, 2007	NICE. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. http://publications.nice.org.uk/cinacalcet-for-the-treatment-of-secondary-hyperparathyroidism-in-patients-with-end-stage-renal-ta117 (5.1.2012).
Nowicki 2009	Nowicki M., Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc, Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 222–226
Palmer 2009	Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF., Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis, Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4)
PBAC (Australia), 2007, 2009	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®, July 2007; http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/3A10A685F4B1D8F0CA2574730000D47C/\$File/pbac-psd-paricalcitol-mar08.pdf ; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, injection, 2 micrograms in 1 mL and 5 micrograms in 1 mL; capsules, 1 microgram, 2 micrograms, Zemplar®, Merch 2009; http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4040A375C280384CA2575D80012EC63/\$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf .
Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce	Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, et al. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008. Gdańsk 2010
Robinson 2005	Robinson DM, Scott LJ. Paricalcitol: a review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism. Drugs. 2005; 65(4):559–576.
Rutkowski 2010	Rutkowski B., Postępy w leczeniu nerkozastępczym w Polsce 67n a świecie, Przew Lek 2010; 2: 64-69
Seeherunvong 2006	Seeherunvong W, Nwobi O, Abitbol CL, et al. Paricalcitol versus calcitriol treatment for hyperparathyroidism in pediatric hemodialysis patients. Pediatric Nephrology (Berlin, Germany). 2006; 21(10):1434–1439.
Sherrard 1993	
SMC (Szkocja), 2008, 2006	SMC; Scottish Medicine Consortium; NHS Scotland; Re-Submission; Paracalcitolparicalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemplar®), 06 June 2008, SMC; Scottish Medicine Consortium; NHS Scotland; Paracalcitolparicalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemplar®), 7 July 2006
STD_35, STD_36, STD_37	Elashoff B. Paricalcitol Injection - FDA Statistical Review. FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/20819_Zemplar.cfm (15.12.2011).
Szczekliak 2011	Szczekliak A., Choroby wewnętrzne - stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna, 2011
TLV (Szwecja), 2005	TLV, LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT, 1620/2005, 2005-11-07, http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2005/BES_051107_zemplar.pdf

Korespondencja:

Lp.	Temat	Znak pisma	Data pisma
1	Zlecenie MZ	MZ-PLA-460-15-20-144/ISU/12	2012-07-10
2	Pismo Abbott ws. uzupełnienia analiz	Nr sekretariatu: 3568	2012-07-13
3	Do MZ – w spr. wymagań minimalnych	AOTM-DS-433-07(3)/MB/2012	2012-07-20
4	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(4)/AW/2012	2012-07-20
5	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(5)/AW/2012	2012-07-20
6	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(6)/AW/2012	2012-07-20
7	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(7)/AW/2012	2012-07-20
8	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(8)/AW/2012	2012-07-20
9	Prośba o opinię - ██████████	AOTM-DS-433-07(9)/AW/2012	2012-07-20
10	Prośba o dane i opinię do NFZ	AOTM-DS-433-07(10)/AW/2012	2012-07-20
11	Pismo MZ – przekazanie aktualizacji raportu	MZ- PLA-460-15020-168/ISU/12	2012-07-19
12	██████████ – brak opinii	Nr sekretariatu: 3823	2012-07-30
13	Pismo MZ - kopia pisma Abbott ws. uzupełnienia o wzmagania min.	MZ-PRL-460-16089-3/MS/12	2012-07-20
14	Pismo Abbott – uzupełnienie analiz HTA	Nr sekretariatu: 3957	2012-08-06
15	Pismo NFZ - odpowiedź	NFZ/CF/DGL/2012/073/0322/W/ 20260/ALA	2012-08-07
16	Pismo MZ – uzupełnienie analiz HTA	MZ- PLA-460-14491-81/MP/12	2012-08-10
17	Prośba do Abbott o materiały źródłowe do analiz	AOTM-DS-433-07(16)/EJ/2012	2012-08-23
18	██████████ - opinia	Nr sekretariatu: 4254	2012-08-22
19	██████████ - opinia	Nr sekretariatu: 4261	2012-08-22
20	Pismo Amgen	Nr sekretariatu: 4392	2012-09-03

14. Załączniki

- Zal. 1. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 2. Analiza kliniczna – Zemplar,
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna – Zemplar,
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet płatnika – Zemplar.