



**Rekomendacja nr 117/2012**  
**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**  
**z dnia 19 listopada 2012 r.**  
**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**  
**przystalczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem**  
**(ICD-10 N25.8)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przystalczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przystalczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”.

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady, iż oceniana interwencja charakteryzuje się porównywalną skutecznością w zakresie skuteczności klinicznej z refundowanym w Polsce w ramach programu terapeutycznego cynakalcetem, stosowanym w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przystalczyc.

Jednocześnie, Prezes Agencji podziela opinię Rady Przejrzystości,<sup>1</sup> iż refundowanie ocenianej technologii medycznej można uznać za niezasadne w świetle zidentyfikowanych sprzeczności między złożonymi analizami wnioskodawcy a projektem programu lekowego w przyjętym kształcie. Jedyne odnalezione badanie dokumentujące skuteczność kliniczną parykalcytolu w przedmiotowym wskazaniu, w bezpośrednim porównaniu do alternatywnej opcji terapeutycznej, różni się w kwestii populacji pacjentów oraz dawkowania od wnioskowanego programu. W badaniu IMPACT SHPT pacjenci z wyjściowym poziomem iPTH w granicach 300-800 pg/ml byli poddawani leczeniu parykalcytolem w początkowej dawce 0,07 mcg/kg m.c. (średnia dawka w badaniu wyniosła 5,5 mcg). Należy zwrócić uwagę, iż z uzgodnionego programu lekowego „leczenia wtórnej nadczynności przystalczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)” wynika, że terapii będą poddawani pacjenci z wyjściowym poziomem iPTH >500 p/ml, a dawkowanie parykalcytolu będzie odbywało się w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zakłada ustalenie dawki początkowej w oparciu o wyjściowy poziom iPTH pacjenta. Dawkowanie to jest znacznie wyższe (np. dla poziomu iPTH=500 wynosi 6,25 mcg, a dla średniego w tej



grupie chorych poziomu 956 pg/ml – 11,95 mcg) od wskazanego przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej oraz wpływu na budżet (średnia dawka 5,5 mcg, za badaniem IMPACT SHPT). Wydaje się to szczególnie istotne w kontekście właściwego oszacowania zużycia leku, a tym samym określenia kosztów rocznych terapii ocenianą technologią.

W świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń wnioskowanie na podstawie wyników przekazanej Agencji analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet obarczone jest dużym stopniem niepewności.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy 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 parikalcytolem (ICD-10 N25.8)”. Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

### **Problem zdrowotny**

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) 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.

WNP 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.

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 przytarczycy do wydzielania PTH. Wpływ na rozwój WNP ma również niedobór kalcytriolu, który hamuje bezpośrednio wydzielanie PTH przez przytarczycy i uwrażliwia je na hamujące działanie wapnia.

Rozpoznanie WNP dokonuje się na podstawie oceny poziomu 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 PTH powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc.

W obrazie klinicznym WNP nie stwierdza się 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. Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, czy zerwania ścięgien. Złogi soli wapnia stwierdzane w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy. Inne typowe miejsca wytrącania

się złożeń wapniowych to ściany naczyń krwionośnych i zastawki serca. WNP 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.

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) m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych. Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca.

WNP występuje zasadniczo u wszystkich osób z GFR  $\leq 60$  ml/min. co odpowiada 3, 4 i 5 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN). Liczba pacjentów poddawanych dializoterapii w Polsce, w 2008 r., wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD), a 1 022 dializą dootrzewnową (DO).

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

- węglanem wapnia lub octanem wapnia (nieдоступny w Polsce),
- aktywnymi metabolitami witaminy D lub jej analogami,
- niewapniowymi związkami chelatującymi fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan sewelameru lub węglan lantanu, wodorotlenek glinu),
- kalcymimetykami (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.

Według danych pochodzących z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce”, na przestrzeni lat 1986-2008, zauważalny był w Polsce wzrost liczby pacjentów poddawanych 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.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Parykalcytol (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwprzytarczycowe, kod ATC: H05BX02), substancja czynna preparatu leczniczego Zemplar, jest syntetycznym analogiem witaminy D, który 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.

Preparat leczniczy Zemplar w Polsce został dopuszczony do obrotu 15 grudnia 2004. Lek został zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: *Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z 5 stadium PChN*. Data zatwierdzenia: 19 kwietnia 1998 r.

Zgodnie ze złożonym wnioskiem, oceniana technologia medyczna powinna być dostępna w ramach programu lekowego: " Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)", którego celem jest 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).

Głównymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego są:

- 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).

Parykalcytol nie może być stosowany u pacjentów z objawami zatrucia witaminą D lub hiperkalcemią (poziom Ca w surowicy >10,5 mg/dl; >2,6 mmol/l).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, stosuje się: kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki, a w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem. Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy.

Obecnie w Polsce w leczeniu II linii WNP u pacjentów hemodializowanych, dostępny jest

### **Skuteczność kliniczna**

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych.

Jej celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. (PAR) i cynakalcetu p.o. (CIN) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom iPTH  $\geq$  500 pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5, u pacjentów hemodializowanych.

Założenia tego nie udało się w pełni zrealizować, gdyż populacja chorych w jedynym odnalezionym badaniu klinicznym, porównującym bezpośrednio oceniane technologie, nie odpowiada założeniom problemu decyzyjnego, tj. zapisom ocenianego programu lekowego w zakresie kryteriów włączenia i dawkowania leku.

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), przy czym pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody ITT, wynikającej z braku dwóch pomiarów iPTH w 21-28 tygodniu obserwacji, dla 16 - 23% pacjentów, w zależności od ramienia.

Należy podkreślić, iż w badaniu IMPACT SHPT, ocenianą populację docelową stanowili pacjenci z poziomem iPTH  $\geq$ 300 pg/ml, a więc do badania zostali włączeni pacjenci z poziomem iPTH niewskazującym na wtórna nadczynność przytarczyc (iPTH  $\leq$ 450 pg/ml). Badanie IMPACT SHPT obejmowało populację pacjentów z poziomem iPTH od 300 do 800 pg/ml (ze średnim poziomem iPTH na poziomie  $509 \pm 147,7$ ), 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 wtórna nadczynnością przytarczyc, długotrwałe leczeni hemodializą z powodu schyłkowej

niewydolności nerek, ze stężeniem iPTH powyżej 500 pg/ml.. W związku z tym należy stwierdzić, iż efekty kliniczne leczenia pacjentów w mniej zaawansowanym stadium choroby (w oparciu o wyniki badania IMPACT SHPT) przypisane zostały pacjentom z bardziej zaawansowaną postacią choroby (którzy stanowią populację docelową do objęcia leczeniem w ramach programu lekowego).

W okresie 28 tygodniowej obserwacji, stwierdzono statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali obniżony, pożądany 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 osiągających 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.

Ponadto zaobserwowano znamienne statystyczną różnicę na niekorzyść PAR i.v. vs CIN przy ocenie zmiany poziomu wapnia (MD =1,20 g/dl, 95% CI 0,92; 1,48]) oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego (MD= 9,10 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, 95% CI 4,67; 13,53). Natomiast odsetek pacjentów doświadczających hiperkalcemii nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, zaś odsetek pacjentów doświadczających hipokalcemii był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej PAR i.v. w porównaniu z grupą CIN i.v.; zmiana poziomu fosforu we krwi była nieistotna statystycznie.

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.

Ponadto, trudno wnioskować na temat efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych w dłuższym okresie obserwacji z uwagi na fakt, iż w analizie efektywności klinicznej nie możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego PAR z CIN dla dłuższych okresów obserwacji. W świetle przedstawionych ograniczeń analizy klinicznej, stwierdzono brak podstaw do wnioskowania na temat przewagi klinicznej jednej z dwóch z ocenianych opcji terapeutycznych i uznano oceniane technologie za porównywalne.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęściej występujące działania niepożądane podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego to: hiperkalcemia, występująca u 4,7% pacjentów. Można ją ograniczać odpowiednio dostosowując dawki produktu leczniczego. Często występującymi działaniami niepożądanymi są: bóle głowy, zaburzenia smaku, świąd, niedoczynność przytarczyc, hiperfosfatemia.

W ChPL zawarto także następujące 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 jego podawanie;
- 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.

Analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy, wykonana wraz z analizą kliniczną wykazała, iż odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek zdarzenie niepożądane, był zbliżony w obu porównywanych grupach (PAR i CIN). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem - ogółem, ciężkich oraz poważnych działaniach 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 mających związek ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała hiperkalcemia, natomiast w grupie cynakalcetu częściej raportowano przypadki hipokalcemii.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Podmiot nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka, ponieważ w ramach analizy wpływu na budżet wykazano, że wprowadzenie Zemplaru do refundacji w ramach programu lekowego, doprowadzi do oszczędności dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Prezes Agencji, mając na względzie informacje przekazane przez wnioskodawcę, uważa za zasadne rozważenie uwzględnienie w złożonym programie lekowym dawkowania wnioskowanego leku zgodnie z badaniami klinicznymi (dawki niższe niż w CHPL). Na słuszność takiego rozwiązania wskazuje również ankieta przeprowadzona wśród klinicystów, którzy wykazali gotowość do stosowania niższej dawki leku.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy ekonomicznej wskazanym przez wnioskodawcę było porównanie kosztów terapii PAR i.v. (Zemplar, roztwór do wstrzykiwań) w porównaniu z CIN (Mimpara, w postaci tabletek) u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (WNP, z poziomem PTH  $\geq 500$  pg/ml) w 5 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) poddawanych hemodializie. Niemniej, należy zwrócić uwagę, iż zakres analizy nie znajduje pokrycia z założonym celem programu.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono

Przyjęte założenia, 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 oraz przyjętym schemacie dawkowania.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta, uwzględniając koszty bezpośrednie medyczne związane z ocenianym problemem zdrowotnym.

Należy nadmienić, iż nie uwzględniono wszystkich, istotnych w kontekście ocenianego problemu decyzyjnego, kategorii kosztów: stosowania leków wiążących fosforany, hospitalizacji związanych z realizacją programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych CIN oraz kosztów leczenia działań niepożądanych.

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 horyzont czasowy należy uznać za zbyt krótki.

Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę wskazują, że różnica kosztów całkowitych stosowania PAR vs CIN z perspektywy płatnika publicznego wynosi 3 918 zł na korzyść PAR. Jedynymi kosztami różniącymi pomiędzy obiema terapiami był koszt samych leków.

Z powodu dużej niepewności wyników analizy wnioskodawcy, związanej z opisanymi powyżej niezgodnościami założeń analiz i programu lekowego, analitycy AOTM podjęli próbę przeprowadzenia obliczeń własnych, wykorzystując model wnioskodawcy, użyty w analizie wrażliwości. Model ten, w przeciwieństwie do modelu zastosowanego w analizie podstawowej, bardziej odpowiadał założeniom uzgodnionego programu lekowego. Dokonano zatem wyboru parametrów wejściowych, uwzględniających:

- populację leczoną określoną na podstawie wyjściowego stężenia iPTH > 500 pg/ml,
- dawkowanie zgodnego z opisem programu, tj. uzależnionego od poziomu iPTH (iPTH/80) lub zgodnie z badaniem IMPACT SHPT, tj. zależne od masy ciała (0,07 mcg/kg m.c.),
- okres dostosowywania dawki leku, który będzie wynosił 24 tyg., a jednorazowa wielkość zmiany dawki to 2  $\mu$ g,

Ponadto w obliczeniach AOTM uwzględniono:

[REDAKCYJNE CZARNIENIE]

Reasumując, w świetle wskazanych przez wnioskodawcę oraz AOTM ograniczeń analizy, wnioskowanie na podstawie wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy obarczone jest dużym stopniem niepewności.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

W opinii Agencji, okoliczności z ww. artykułu nie zachodzą z uwagi na dostępne dowody naukowe (badanie RCT) skuteczności parykalcytolu w przedmiotowym wskazaniu.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena skutków finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zemplar u hemodializowanych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w 5 stadium przewlekłej choroby nerek [REDAKCYJNE CZARNIENIE]

[REDAKCYJNE CZARNIENIE]

[REDAKCYJNE CZARNIENIE]

Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia lekowa będzie stosowana, przy założeniu [REDAKCYJNE CZARNIENIE]

Wyniki wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar spowoduje [REDAKCYJNE CZARNIENIE]

Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej, jak i analizie wpływu na budżet wnioskodawcy obarczone są dużym stopniem niepewności, w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne, z wykorzystaniem kosztów terapii oszacowanych samodzielnie w analizie ekonomicznej oraz alternatywnych oszacowań wielkości populacji docelowej w oparciu o opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii i dane epidemiologiczne. [REDAKCYJNE CZARNIENIE]

Wyniki oszacowań własnych Agencji wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Zemplar w ramach programu lekowego, spowoduje wzrost kosztów NFZ, przy założeniu dawkowania PAR



### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

### Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, ale tylko w jednej pośrednio wymieniany jest parykalcytol.

- Rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (2010), zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji obok kalcytriolu, alfakalcydolu i kalcymimetyku ,w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy. W przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, zaleca się skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem.

Odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczących finansowania ze środków publicznych parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australia 2007 i 2009), *Midlans Therapeutic Review and Advisory Committee* (MTRAC, Wielka Brytania 2008), *Scottish Medicine Consortium* (SMC, Szkocja 2006 i 2008), *LÄKEMEDELSFÖRMÅNSNÄMNDENS BESLUT* (TLV, Szwecja 2005). Wszystkie rekomendacje oprócz szwedzkiej, są negatywne. W uzasadnieniu podaje się niską jakość dowodów naukowych oraz brak dowodów na przewagę leku nad innymi analogami witaminy D. MTRAC nie rekomenduje stosowania parykalcytolu na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej . Rekomendacja TLV jest warunkowa – refundacja możliwa po obniżeniu ceny Zemplaru.

PBAC 2007, 2009 r.- 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 kalcytriolem i opierającej się na wynikach tego porównania niepewnej opłacalności.

MTRAC, 2008 r-. 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.

W pierwszej ocenie SMC (2006 r.) nie rekomendowano użycia parykalcytolu (preparat Zemplar) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Korzyści i działania niepożądane uznano za zbliżone do innych analogów witamin y D, z którą był porównywany. Nie przedstawiono analizy ekonomicznej.

SMC 2008, 2006 r. Ponowna ocena (2008 r.): SMC nie rekomenduje stosowania parykalcytolu (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 witaminy D, z którą lek był porównywany. Producent nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia wskazującego na efektywność kosztową tego preparatu.

TLV 2005, w sprawie finansowania Zemplaru (paracalcitol) w zapobieganiu i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, rekomenduje finansowanie leku u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawanych hemodializom, pod warunkiem obniżenia ceny.

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

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja nr 117/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 r. 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)” została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r. (znak pisma: MZ-PLA-460-15-20-144/ISU/12) z art. art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2012 z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol) we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.
2. DS-433-07-2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

4. Prezentacja wyników analizy weryfikacyjnej DS-433-07-2012: Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom - w ramach programu lekowego