



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

Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol) we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.

Uzasadnienie

Paricalcitol skutecznie obniża stężenie parathormonu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą. Oceniana technologia jest przypuszczalnie porównywalna w zakresie skuteczności klinicznej z refundowanym w Polsce w ramach programu terapeutycznego cynakalcetem, stosowanym w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Przedstawiona przez producenta analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet płatnika publicznego jest mało wiarygodna.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest finansowanie 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)”.

Problem zdrowotny

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

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. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

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 130 osób na milion mieszkańców Polski w 2008 roku.

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 hipokalcjuriyczną) lub blokadą tego receptora przez swoiste przeciwciała.

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. W przypadku, gdy pomimo zastosowania prawidłowego leczenia farmakologicznego objawy kliniczne ulegają zaostrzeniu, rozważane jest operacyjne usunięcie przytarczyc (całkowita lub częściowa paratyreoidektomia).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwprzytarczycowe, kod ATC: H05BX02.

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.

Lek został zarejestrowany przez FDA dnia 19 kwietnia 1998 r. we wskazaniu: Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z 5 stadium PChN. Produkt został dopuszczony do obrotu na terenie Polski 15 grudnia 2004 r. Wnioskowanym wskazaniem jest leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom. Dawka leku wyznaczana jest indywidualnie w zależności od stężenia PTH w organizmie.

Alternatywne technologie medyczne

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 (CIN). W przypadku oporności na farmakoterapię, stosuje się paratyreoidektomię. Parykalcytol lokuje się w II linii leczenia, obok CIN. 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 (CIN). W przypadku braku efektu monoterapii można stosować oba preparaty w połączeniu.

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

Skuteczność kliniczna i skuteczność praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. i [REDACTED]

[REDACTED]. Celem 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 poziomem PTH=300-800, a więc również 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.

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.

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 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 związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała hiperkalcemia, natomiast w grupie cynakalcetu częściej raportowano przypadki hipokalcemii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jej celem było [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] (różnica kosztów wyniosła [REDAKTOWANE] zł). Należy

jednak zauważyć, że wybór wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy wydaje się nieadekwatny do opisu uzgodnionego programu lekowego, przynajmniej w zakresie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu oraz schematu dawkowania PAR. Z tego powodu analitycy AOTM przeprowadzili obliczenia własne wprowadzając do innego modelu (dodatkowo załączonego przez wnioskodawcę) inne wartości wybranych parametrów (m.in. dotyczących dawkowania zgodnego z programem lekowym albo z badaniem IMPACT SHPT). Doprowadziło to do uzyskania innych wyników – przy dawkowaniu zgodnym z programem lekowym nawet do braku opłacalności PAR.

W wyniku przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca oszacował cenę progową PAR, przy której koszty stosowania PAR i [REDAKTOWANE] są porównywalne, na [REDAKTOWANE] zł/opakowanie (w wyniku obliczeń własnych cenę oszacowano

na [REDAKT] zt/opakowanie przy dawkowaniu zgodnym z programem lekowym i [REDAKT] zt/opakowaniem przy dawkowaniu zgodnym z badaniem IMPACT SHPT).

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę było określenie przewidywanych wydatków, które musiały 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 [REDAKT].

[REDAKT]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto założenie, że PAR będzie finansowany przez NFZ począwszy [REDAKT]

[REDAKT]

Analiza wpływu na budżet płatnika została przeprowadzona w dwóch wariantach:

[REDAKT]

Wyniki wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją preparatu Zemplar spowoduje oszczędności podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wynika to z przejęcia udziałów droższego leku przez tańszy, jak wykazano w przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej analizie minimalizacji kosztów.

Należy zauważyć, że w świetle niepewności, jaką obarczone są wyniki analizy ekonomicznej, także wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy nie są pewne. Przyjmując założenia dotyczące dawkowania zgodnego z programem lekowym, jak również nieco inaczej szacując wielkość populacji docelowej (opierając się na opinii Konsultanta Krajowego w dz. Nefrologii i danych o liczbie dializowanych pacjentów) można wykazać, że refundacja PAR doprowadzi do znacznego wzrostu kosztów.

Ponadto, mając na względzie możliwość istnienia umowy podziału ryzyka pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym preparatu Mimpara (cynakalcet) a NFZ, rzeczywisty koszt terapii CIN (bezpośrednio wpływający na wyniki oszacowań wpływu na budżet NFZ) finansowanej obecnie w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” może być niższy niż zakładany w powyższych oszacowaniach Agencji, wskutek czego rzeczywiste wydatki inkrementalne NFZ z tytułu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Zemplar mogą okazać się wyższe niż oczekiwane.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

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 w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji obok kalcytriolu i alfakalcydolu.

Odnaleziono 6 rekomendacji, dotyczących finansowania ze środków publicznych parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych z 4 instytucji: 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.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM- 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”, Warszawa, dnia 13.09.2012 r.