

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer: AOTM-DS-433-07/2012

Tytuł: Zemplar (parykalcytol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, w ramach programu lekowego: leczenie wtórnej nadciśnienia przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Auszra Wronecka

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Zemplar (parykalcytol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, w ramach programu lekowego: leczenie wtórnej nadciśnienia przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy 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.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

Ja, Auszra Wronecka, niniejszym oświadczam, iż na podstawie umowy o pracę wykonuję zajęcia zarobkowe dla spółki Abbvie Polska Sp. z o.o., będącej podmiotem powiązanim kapitałowo z wnioskodawcą, spółką Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.

Jednocześnie oświadczam, że ani ja ani żaden członek mojej rodziny nie posiada żadnych związków z członkami Rady Przejrzystości, ani osobami, którym zlecono przygotowanie ekspertyz i innych opracowań, ani z ich małżonkami, zstępnymi i wstępnymi w linii prostej, ani z osobami, z którymi pozostają we wspólnym pożyciu.

⁴ niepotrzebne skreślić

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl 20.09.2012 Ausera Umoneke

Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy 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.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

ak

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
3. Ocena analizy klinicznej	
Strona 19	<p><i>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.</i></p> <p>Przeszukanie źródeł informacji medycznej pod kątem opracowań wtórnych zostało przeprowadzone w lipcu 2009 roku. Przegląd systematyczny Palmer 2009 opublikowany został w październiku 2009 natomiast Cheng 2012 w marcu 2012. W ramach wyszukiwania, przeprowadzonej w kwietniu 2012 w celu uzupełnienia ważnych danych dotyczących wyników badania IMPACT SHPT, poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych w celu odnalezienia najważniejszych doniesień wpływających na wnioskowanie w ramach opracowanego przeglądu systematycznego w celu porównania bezpośrednio interwencji.</p>
Strona 23 (zastrzeżenie odnośnie wyszukiwania w bazie Cochrane)	<p><i>Nie przedstawiono natomiast strategii wyszukiwania dla bazy Cochrane, ani sposobu powiązania użytych słów kluczowych, co czyni wyszukiwanie niepowtarzalnym i niemożliwym do weryfikacji.</i></p> <p>Słowa kluczowe użyte do przeszukania bazy Cochrane przedstawiono w tabeli 29 a Aneksie (str. 99). Zgodnie z zapisem, słów kluczowych nie łączono operatorami logicznymi – weryfikacji zgodności odnalezionych publikacji z kryteriami włączenia/wykluczenia poddano wszystkie pozycje, wyszukane po zaaplikowaniu określonych słów kluczowych.</p>
Strona 23 (zastrzeżenie odnośnie aktualizacji wyszukiwania)	<p><i>Pierwotnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w lipcu 2009 r., następnie uzupełniono o aktualne wytyczne kliniczne polskie oraz rekomendacje agencji HTA w październiku 2011 r., dodatkowego przeszukania baz informacji medycznej, wyłącznie pod kątem badań RCT porównujących bezpośrednio PAR i.v. z CIN dokonano w kwietniu 2012 r. Nie zaktualizowano przeglądu badań klinicznych porównujących PAR z PLC, na podstawie których dokonano dodatkowej analizy bezpieczeństwa. Nie przeszukano ponownie także dodatkowych źródeł internetowych.</i></p> <p>Strategia wyszukiwania zastosowana w trakcie przeszukania baz informacji medycznej w kwietniu 2012 nakierowana była na odnalezienie wszystkich nowych (opublikowanych od lipca 2009 roku) badań randomizowanych dotyczących zastosowania parykalcytolu w ocenianym problemie zdrowotnym, w tym również badań porównujących PAR z PLC (szczegółowy zapis użytej strategii znajduje się w tabeli 26 w Aneksie Analizy klinicznej). Nie odnaleziono nowych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.</p> <p>W trakcie uzupełniania informacji dla badania IMPACT przeprowadzonej w kwietniu 2012 dokonano przeglądu stron internetowych agencji rządowych (EMA, FDA, URLP) pod kątem alertów bezpieczeństwa. Wyniki wyszukiwania przedstawiono na stronie 78 w rozdziale „Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa parykalcytolu i.v.”.</p>
Strona 23 (uwaga odnośnie populacji)	<p><i>Włączenie dodatkowej populacji (pacjenci z wartością PTH 300 pg/ml i powyżej) do analizy klinicznej uzasadniono zasadą best available evidence 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.</i></p> <p>Populacja włączona do Analizy Klinicznej (wartość PTH powyżej 300 pg/ml) nie stanowi populacji dodatkowej. Jest jedyną dostępną, która w chwili obecnej umożliwia ocenę skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji wśród pacjentów z WNP poddawanych hemodializom. Jednocześnie populacja ta jest identyczna jak dla badań Mimpary gdzie włączano pacjentów z poziomem PTH powyżej 300 pg/ml. Kwestia rozbieżności populacji wnioskowanej i rejestracyjnej została poruszona w rozdziale „Ograniczenia” na stronie 85 Analizy klinicznej.</p>

Strona 25 (uwaga odnośnie ocenianych punktów końcowych)	<p><i>Wymienione punkty końcowe są surogatami; wnioskowanie na ich podstawie o efektywności leku jest obarczone dużą niepewnością.</i></p> <p>Istnieją jednak dowody naukowe wskazujące, że zmiana poziomu wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego i parathormonu to surogaty mające przełożenie na pierwszorzędowe punkty końcowe - zgon (bez względu na przyczynę), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wykazano ponadto, że zmiana poziomu PTH w czasie ma bezpośrednie przełożenie na częstość złamań. W świetle tych dowodów można stwierdzić, że dobra farmakologiczna kontrola poziomu tych surogatów w długim okresie leczenia, ma przełożenie na częstość występowania klinicznie istotnych zdarzeń. Odnośnik do referencji został umieszczony na stronie 79 w rozdziale „Dyskusja” oraz przedstawiono odrębne opracowanie dotyczące wpływu surogatów na pierwszorzędowe punkty końcowe.</p>
Strona 25	<p><i>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.</i></p> <p>Jedna z powszechnie przyjętych definicji analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT) mówi, iż przeprowadzana jest ona wg pierwotnego, losowego przypisania pacjentów do grup(y) badanej i kontrolnej, bez względu na faktycznie zastosowane leczenie. Analiza wyników w badaniu IMPACT SHPT przeprowadzona została w taki właśnie sposób, z zastrzeżeniem, iż dotyczyła wyłącznie pacjentów, którzy spełnili dodatkowe warunki odnośnie liczby pomiarów. Z uwagi na to, określenie „zmodyfikowana analiza ITT” wydaje się właściwe.</p>
Strona 27 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – poziom iPTH)	<p><i>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.</i></p> <p>Przedstawiony sposób oceny poziomu iPTH u pacjentów włączanych do badania, oraz metoda ich prezentacji wynika z protokołu przyjętego przez autorów badania klinicznego.</p>
Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – poziom Ca x P)	<p><i>Wyjściowy poziom iloczynu Ca x P pacjentów włączonych do ramienia prakalcytolu i.v. wynosił ≤ 75 mg²/dL², podczas gdy europejskie wytyczne oraz w europejskiej części badania zakładał ≤ 70 mg²/dL².</i></p> <p>Badanie IMPACT SHPT było próbą kliniczną przeprowadzoną w wielu ośrodkach. Kryteria włączenia pacjentów do badania były zgodne z wytycznymi postępowania obowiązującymi w danym ośrodku, stąd różnice m.in. w wyjściowej wartości poziomu Ca x P pomiędzy pacjentami włączonymi do badania w USA i w UE.</p>
Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – pacjenci z hiperkalcemią)	<p><i>Podano informację, iż 3 pacjentów ze stwierdzoną hiperkalcemią (5 w ramieniu parykalcytolu i.v.) w następstwie, której zastosowano leczenie cynaklacetem 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 parykalcytolu i.v.</i></p> <p>Na stronie 3 publikacji autorzy badania IMPACT podają, że tylko ci 3 pacjenci spełnili wymogi protokołu dot. liczby pomiarów iPTH w określonym czasie.</p>
Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – brak zaślepienia)	<p><i>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.</i></p> <p>Oceniane w badaniu IMPACT SHPT punkty końcowe miały charakter obiektywny (zmiana poziomu markerów biochemicznych we krwi), stąd wpływ braku zaślepienia na wyniki ich pomiarów należy uznać za pomijalny.</p>
Strona 28 (uwaga odnośnie)	<p><i>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</i></p>

<p>konstrukcji badania IMPACT – błąd z utraty)</p>	<p>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).</p> <p>Utrata z badania na poziomie ok. 20% przy 25-procentowej różnicy pomiędzy grupami (57,7% vs 32,7%) prawdopodobnie nie miała istotnego wpływu na uzyskane rezultaty oraz wysnute wnioski.</p>
<p>Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – konstrukcja grupy badanej)</p>	<p>Wątpliwości budzi konstrukcja badania, w którym zaplanowano dwie identyczne grupy otrzymujące CIN doustny w dawce 30 mg, jako grupy kontrolnej dla parykalcytolu podawanego dożylnie i doustnie. Wydaje się, iż bardziej właściwe byłoby zaplanowanie 3 grup: parykalcytol 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.</p> <p>Taka konstrukcja badania wynika ze specyfiki przeprowadzania wielośrodkowej próby klinicznej jaką była IMPACT SHPT – pacjenci w grupie kontrolnej na terenie USA otrzymywali witaminę D w postaci niedostępnej w pozostałych ośrodkach (dokserkalcyferol), stąd konieczność wyodrębnienia „dodatkowej” grupy kontrolnej dla chorych zrandomizowanych poza terenem Stanów Zjednoczonych.</p>
<p>Strona 29</p>	<p>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.</p> <p>Uwaga analityka dotyczy stwierdzenia „Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. i cynakalcetu w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc – poziomem PTH \geq 500 pg/ml, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, wyniki prezentowanej analizy dotyczą nieco szerszej populacji (pacjentów, u których poziom PTH wynosił $>$300 pg/ml), które znajduje się wśród ograniczeń Analizy klinicznej. Ograniczenie to dotyczy wszystkich badań ocenianych w przeglądarce (przede wszystkim badań w porównaniu z placebo), nie tylko do badania IMPACT SHPT.</p>
<p>4. Ocena analizy ekonomicznej</p>	
<p>Rozdz. 4.3 Str. 38 Tab. 17 (cel analizy), także rozdz. 4.2</p>	<p>Nie zidentyfikowano badań H2H w populacji pacjentów ograniczonej do osób ze stężeniem PTH$>$500 pg/ml (zarówno dla parykalcytolu, jak i cynakalcetu). Badanie IMPACT SHPT (źródło danych analizy podstawowej) to jedyne badanie bezpośrednio porównujące oba leki – wskazujące na przewagę parykalcytolu; ze względu na zastrzeżenia do metodyki badania, w analizie założono konserwatywnie brak przewagi parykalcytolu nad cynakalcetem (zakładana jednakowa skuteczność obu leków). Jednakże w analizie uwzględniono wyniki badań z placebo w których porównywano oceniane interwencje u pacjentów z poziomem PTH powyżej 300 pg/ml (średni poziom 689 pg/ml dla parykalcytolu i 643 pg/ml dla cynakalcetu).</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (charakterystyka populacji), także rozdz. 4.2</p>	<p>Najlepsze dostępne dowody naukowe na skuteczność cynakalcetu i parykalcytolu dotyczą populacji z PTH$>$300 pg/ml (689 pg/ml dla parykalcytolu i 643 pg/ml dla cynakalcetu).</p>
<p>Rozdz. 4.2 Str. 33 (zalecane przeprowadzenie analizy przy</p>	<p>W żadnym z odnalezionych badań oceniających skuteczność parykalcytolu lek nie był dawkowany na podstawie schematu zawartego w ChPL. Dawka początkowa leku wyznaczona w oparciu o ChPL jest znacznie wyższa (ok. 12 mcg, przy założeniu stężenia PTH – 965 pg/ml w populacji z PTH$>$500 pg/ml) niż w przypadku badań Klinicznych (Best available evidence) uwzględnionych w modelowaniu wpływu terapii parykalcytolem na</p>

założeniu dawkania parykalcytolu na podstawie ChPL)	stężenie PTH (ok. 3 mcg). Model przedłożony przez Wnioskodawcę wprawdzie umożliwia przeprowadzenie obliczeń dla populacji z PTH>500 pg/ml przy dawkowaniu zgodnym z ChPL, jednak wyniki takiej analizy charakteryzują się dużą niepewnością (opisane poniżej w uwagach do rozdziału 4.3 str 40)
Rozdz. 4.2 Str. 32 (średnie stężenie PTH w populacji z PTH >500 pg/ml)	Wartość średniego stężenia PTH u pacjentów z PTH >500 pg/ml (965 pg/ml) została oszacowana w wyniku kompilacji danych z Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego oraz badania Lindberg 2005. W Raporcie o stanie leczenia nerkozastępczego, wskazywanym przez analityka AOTM jako bezpośrednie źródło danych o średnim stężeniu PTH, przedstawiono jedynie odsetki pacjentów dla poszczególnych przedziałów PTH (<150, 151-300, 301-500, 501-800, >800 pg/ml) – dane te nie umożliwiają dokładnego oszacowania średniego stężenia PTH w populacji pacjentów z PTH >500 pg/ml w Polsce. Wykorzystanie w analizie oszacowanej wartości stężenia PTH (965 pg/ml), ze względu na bezpośredni jej związek z dawką początkową parykalcytolu (i koszty leku) w przypadku dawkowania leku zgodnie z ChPL (wzór iPTH/80), wpływa na obniżenie wiarygodności uzyskiwanych wyników.
Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (horyzont czasowy), także rozdz. 4.2	Dostępne dane nie umożliwiają oszacowania kosztów leków w dłuższym horyzoncie czasowym. Ewentualnie możliwe byłoby przedstawienie kosztów w kolejnych latach przy założeniu średnich dawek jak w badaniu IMPACT SHPT, bądź też, w przypadku modelowania dawek leków, założenie, że dawka leku po zakończeniu okresu dostosowywania utrzymuje się na stałym poziomie w kolejnych latach, jednak takie oszacowania nie wniosłyby wartościowych informacji do analizy (i wiązałyby się z dużym ryzykiem popełnienia błędu);
Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (kategorie kosztowe uwzględnione w analizie), także rozdz. 4.2	<p>Nieuwzględnienie kosztów leków wiążących fosforany – założenie konserwatywne, gdyż leki te w badaniu IMPACT były częściej stosowane w grupie cynakalcetu (jednocześnie w badaniu tym brak jest danych o konkretnych preparatach jakie były stosowane oraz ich dawkowaniu). Wyniki przeprowadzonego wśród nefrologów badania ankietowego wskazują, że w czasie terapii parykalcytolem i.v. / cynakalcetem stosowane są: alfakalcydol, węglan wapnia, wodorotlenek glinu, sewelamer oraz węglan lantanu. Koszt stosowania wszystkich wymienionych leków, z wyjątkiem sewelameru, jest znikomy w odniesieniu do kosztów stosowania parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, kosztów hospitalizacji, czy też kosztów dializ. Sewelamer natomiast stosowany jest w czasie hospitalizacji, a jego koszt uwzględniony jest w wycenie świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego, a zatem stosowanie leku nie generuje dodatkowych kosztów z perspektywy NFZ (czy też NFZ + pacjenci). Powyższe informacje wskazują, że pominięcie kosztów leków dodatkowych w analizie pozostaje bez istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki;</p> <p>Zużywanie niepełnych ampulek Zemplaru – w okresie leczenia podtrzymującego, przy bardzo niskim zapotrzebowaniu na lek, może on być podawany podczas 1 lub 2 hemodializ (podobnie jak ma to miejsce w innych krajach), ponadto, jeżeli będzie takie zapotrzebowanie ze strony NFZ i szpitali, na rynek może być wprowadzona postać leku Zemplaru 2mcg/ml; w Polsce działa ok. 250 stacji dializ, natomiast przy założeniu 50% rozpowszechnienia w populacji docelowej PAR stosować będzie ok. 1 000 pacjentów i istnieje możliwość dzielenia ampulek leku pomiędzy nich.</p> <p>W przeprowadzonej analizie klinicznej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i cynakalcetem odnośnie częstości występowania działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. częściej występowała hiperkalcemia (brak istotnej statystycznie różnicy), natomiast w grupie cynakalcetu częściej raportowano przypadki hipokalcemii (różnica istotna statystycznie). Jak wspomniano wcześniej koszty leczenia hiperkalcemii zostały uwzględnione w analizie (zgodnie z założeniami badania IMPACT SHPT podawany jest wówczas cynakalcet). Ze względu na brak danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie kosztów leczenia hipokalcemii, koszty te nie zostały uwzględnione w analizie (założenie konserwatywne). Nieuwzględnienie kosztów leczenia pozostałych działań niepożądanych, ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy parykalcytolem i.v. i cynakalcetem, pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.</p>
Rozdz. 4.2 Str. 35 (pominięcie kategorii kosztów)	W analizie założono, że cynakalcet wydawany jest podczas wizyt związanych z monitorowaniem programu (te z kolei rozliczane w ramach hemodializ). W związku z tym nie są ponoszone żadne dodatkowe koszty związane z wykonaniem programu. Przedstawiony przez analityka AOTM koszt związany z realizacją programu CIN (45 zł) nie

związanych z realizacją programu CIN)	znajduje odzwierciedlenia w zapisach Zarządzenia 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), na które to zarządzenie powołuje się analityk AOTM wskazując na wspomnianą wartość.
Rozdz. 4.3 Str. 40 Tab. 17 (inne błędy), także rozdz. 4.2	<p>Obliczenia własne AOTM przeprowadzone zostały z uwzględnieniem szeregu niewłaściwych założeń oraz z nieprawidłowym ustawieniem parametrów modelu, a ich wynik nie stanowi wiarygodnego źródła informacji o opłacalności ocenianej interwencji. Błędne założenia analizy przeprowadzonej przez analityka AOTM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba hemodializ / podań parykalcytolu w ciągu roku – 182 (prawidłowa wartość to 156); • Dawkowanie cynakalcetu na podstawie DDD (informacje przedstawione przez analityka AOTM wskazują na dawkowanie leku zgodnie z ChPL, jednak przedstawione wyniki analizy własnej AOTM tego nie potwierdzają). <p>Analiza własna AOTM (zgodnie z informacjami odnośnie intencji analityka AOTM w zakresie jej założeń) powinna ponadto uwzględniać wartość stężenia docelowego PTH (parametr Target PTH) równą 300 pg/ml (zgodnie z treścią PT cynakalcetu i ChPL) – domyślna wartość parametru dla populacji z PTH>500 pg/ml w modelu to 500 pg/ml.</p> <p>Po uwzględnieniu opisanych powyżej zmian wyniki analizy wskazują na niższy koszt terapii parykalcytolem w porównaniu z cynakalcetem. Ze względu na szereg ograniczeń takiej analizy wyniki te charakteryzują się jednak niskim poziomem wiarygodności. Powodem są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Założenie takiej samej skuteczności parykalcytolu pomimo ponad 4-krotnie wyższej dawki leku (ok. 12 mcg zamiast zgodnie z ChPL zamiast ok. 3 mcg zgodnie z badaniami klinicznymi, będącymi źródłem danych wykorzystanych w modelowaniu); • Założenie wyższego stężenia początkowego PTH (965 pg/ml w populacji z PTH>500 pg/ml, zamiast 730 pg/ml (jak w populacji z PTH>300 pg/ml; populacja zgodna z badaniami klinicznymi), przekładające się na większą liczbę zwiększeń dawki cynakalcetu (w modelu zakładane jest niezmiennic tempo spadku stężenia PTH (wyrażone w %) bez względu na stosowaną dawkę cynakalcetu i stężenie początkowe PTH; osiągnięcie docelowego stężenia PTH (300 pg/ml), będące czynnikiem determinującym zaprzestanie zwiększania dawek cynakalcetu, następuje później w przypadku stężenia początkowego 965 pg/ml niż 730 pg/ml).
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Stosowanie cynakalcetu w przypadku hiperkalcemii)	Stosowanie cynakalcetu w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących parykalcytol (uznane przez AOTM za niezasadne w świetle treści projektu PL dla parykalcytolu) – uwzględnione w celu ukazania realnych kosztów poniesionych w badaniu IMPACT SHPT (a więc kosztów, których poniesienie było związane z uzyskaniem odpowiednich wyników zdrowotnych). Brak uwzględnienia wspomnianego kosztu wpłynie na zmniejszenie kosztu terapii parykalcytolem.
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Częstość hemodializ)	Hemodializy wykonywane są 3 razy w tygodniu zgodnie z praktyką lekarską oraz założeniami finansowania przez NFZ, z taką samą częstotliwością podawany jest PAR (156 podań w ciągu 52 tygodni)
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Wycena cynakalcetu)	W analizie wnioskodawcy uwzględniono wycenę CIN na poziomie 0,83 zł za mg – zgodnie z wyceną obowiązującą w momencie złożenia wniosku – luty 2012 r.
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Koszt dializ i hospitalizacji)	<p>W analizie wnioskodawcy uwzględniono nieznacznie niższy koszt hemodializy (402 zł) na podstawie wyceny NFZ z 2011 r. Analityk AOTM wykorzystał bardziej aktualne dane (z 2012 r.). Zmiana pozostaje bez wpływu na wyniki inkrementalne analizy.</p> <p>W analizie wnioskodawcy uwzględniono nieznacznie niższy koszt hospitalizacji (3181 zł) na podstawie średniego kosztu hospitalizacji z 2010 r. Analityk AOTM wykorzystał bardziej aktualne dane (z 2011 r.). Zmiana pozostaje bez wpływu na wyniki inkrementalne analizy.</p>
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Brak walidacji modelu)	Walidacja nie została przeprowadzona, jako że w analizie podstawowej nie przeprowadzono modelowania (oszacowano jedynie koszty na podstawie średniego zużycia leków w badaniu IMPACT SHPT), zgodnie z sugestią w piśmie z dnia minimalnych wymogach.
Rozdz. 4.2 Str. 37 (Brak	Częstość występowania hiperkalcemii wymagającej podania CIN – wartość minimalna (0%) jest wartością skrajną (zgodną z sugestiami analityka AOTM, odnośnie prawidłowej wartości parametru); wartość maksymalna (10,8%) to maksymalna częstość występowania

uzasadnienia ocenianego zakresu zmienności parametrów w AW)	hiperkalcemii w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. w analizie klinicznej (założono, że wszystkie przypadki hiperkalcemii wymagają podania cynakalcetu) <u>Dawka CIN stosowana w przypadku wystąpienia hiperkalcemii</u> – wartość minimalna (30 mg) to minimalna dawka stosowana przez pacjentów (w omawianej sytuacji) w badaniu IMPACT SHPT i jednocześnie najmniejsza dostępna na rynku dawka cynakalcetu; wartość maksymalna to maksymalna dawka stosowana przez pacjentów (w omawianej sytuacji) w badaniu IMPACT SHPT.
Rozdz. 4.2 Str. 37 (Wybór parametrów uwzględnionych w AW)	W ramach AW uwzględniono parametry potencjalnie wpływające na wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie badania IMPACT (uwzględnionego w analizie podstawowej); nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wariantów zakładających dawkowanie leków w oparciu o modelowanie, gdyż warianty te same stanowią warianty analizy wrażliwości (nie przeprowadzono analizy wrażliwości do analizy wrażliwości).
Rozdz. 4.5.3 Str. 42 (Brak informacji o wpływie na wynik końcowy analizy zmian wartości poszczególnego parametru ocenianego w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości)	Wyniki AW przedstawiono w formie tabelarycznej (wyniki analizy podstawowej oraz każdego z uwzględnionych w ramach AW wariantów – wyszczególniono koszty leków oraz koszty łączne dla parykalcytolu, cynakalcetu oraz różnicę kosztów między lekami, przedstawiono ponadto ceny progowe parykalcytolu dla poszczególnych wariantów); dodatkowo w podsumowaniu analizy (rozdział 7 przedłożonej analizy ekonomicznej) wyszczególniono warianty AW, dla których osiągane są skrajne wyniki analizy (wariant optymistyczny i pesymistyczny)
5. Ocena analizy wpływu na budżet	
Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (liczebność populacji)	<p><i>„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”</i></p> <p>Przedstawione oszacowania liczebności populacji docelowej oparte są o chorobowość i obrazują ile przeciętnie osób będzie leczonych w danym roku kalendarzowym (w tym przypadku w 2011). Liczby te są mniejsze niż oszacowania w oparciu o zapadalność (takie dane prezentuje NFZ), gdzie zlicza się każdego pacjenta rozpoczynającego leczenie. W rzeczywistości, w ciągu roku kalendarzowego pojawiają się nowi pacjenci, inni pacjenci przerywają terapię. Oszacowanie populacji przez chorobowość uwzględnia zarówno nowych pacjentów jak i tych, którzy terapię kończą – w przeciwieństwie do danych NFZ gdzie zliczani są wszyscy pacjenci rozpoczynający/kontynuujący terapię. Przy prognozach sprzedaży leków można korzystać z obu metod szacowania liczebności populacji i dojść do zbliżonych wyników. Populacja liczona z zapadalności wymaga na ogół posiadania większej ilości danych i bardziej skomplikowanych obliczeń.</p> <p>Informacje prezentowane przez NFZ pokazują <u>ile osób jest leczonych w ciągu całego roku</u> (niektórzy mogą być leczeni przez bardzo krótki okres czasu, inni tylko rozpoczynają terapię, inni właśnie ją kończą). Informacje zaprezentowane w analizie pokazują <u>ile przeciętnie osób będzie leczonych w danym roku</u> (uwzględniając to, że na miejsce pacjentów przerywających terapię wchodzi nowi pacjenci).</p> <p>Kwestia ta jest poruszona w dyskusji do analizy.</p>
Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (horyzont czasowy)	Horyzont analizy wynosi 3 lata. Biorąc pod uwagę m.in. aspekty wynikające z ustawy refundacyjnej – okres obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej – prognoza wpływu na budżet w dłuższym horyzoncie czasowym jest obciążona dodatkową niepewnością.

<p>Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (leki i ich sposób finansowania)</p>	<p>„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.”</p> <p>Koszty w podstawowej analizie przyjęto, <u>zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz</u>, na podstawie stanu prawnego <u>z dnia złożenia wniosku refundacyjnego</u> (luty 2012).</p> <p>Ze względu na rozbieżność w czasie między złożeniem wniosku a oceną raportu przez AOTM – wynikającą z ustawowych terminów – oraz konieczność spełnienia minimalnych wymagań, <u>nie można zagwarantować, że dane kosztowe będą aktualne na dzień oceny raportu.</u></p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (zmiany w rynku)</p>	<p>„50% - udział w rynku został ustalony arbitralnie. Uzasadniono jedynie zakładany procent udziału PAR w rynku w momencie objęcia refundacją na poziomie 80%. Udział ten przyjęto na podstawie danych sprzedażowych. Udział w rynku PAR w 2009 r. Czechy – 86%; Słowacja – 75% (bez względu na kolejność wprowadzania leku na rynek). „</p> <p>Rozpowszechnienie parykalcytolu ustalono na podstawie danych sprzedażowych z Czech, Słowacji <u>oraz na podstawie opinii ekspertów.</u> Zdaniem ankietowanych lekarzy udział terapii parykalcytolem może wynieść od 20 do 70%.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (zgodność z analizą ekonomiczną)</p>	<p>„analiza kosztów przeprowadzona w ramach przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej, na podstawie, 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 cynakalcetu o ok. 21 000 PLN różnicy na korzyść cynakalcetu.”</p> <p>Komentarze dot. założeń analizy ekonomicznej przedstawiono w części dotyczącej analizy ekonomicznej. <u>Niezależnie od źródła danych o dawkowaniu i założeń dotyczących populacji terapia parykalcytolem jest tańsza od cynakalcetu dla populacji 500-800 pg/ml.</u></p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (zgodność z danymi NFZ)</p>	<p>„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.”</p> <p>Z dyskusji analizy wpływu na budżet: „Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2011 roku wskazuje, iż w pierwszym półroczu 2011 roku 1 907 os. pobrało lek w stacji dializ, 453 os. na oddziale nefrologicznym, 218 os. w poradni nefrologicznej, po 15 os. na oddziale nefrologicznym dla dzieci i oddziale chorób wewnętrznych oraz 2 os. na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii. Z powyższych danych nie można wywnioskować ilu dokładnie pacjentów leczonych było w analizowanym okresie ze względu na brak danych na temat czasu terapii. Można natomiast stwierdzić, że w pierwszym półroczu 2011 r. korzystało z niego od 1 907 do 2 610 osób. Przedstawione w sprawozdaniu dane uwzględniają jednak wszystkich pacjentów, którzy otrzymywali cynakalcet bez względu na okres przez jaki pacjenci ci przyjmowali lek, a więc również takich, których leczenie trwało stosunkowo krótko (z różnych przyczyn). <u>Wskazują zatem ilu różnych pacjentów było leczonych w ramach programu terapeutycznego w okresie styczeń-lipiec 2011 r., nie pokazują natomiast przeciętnej liczby pacjentów objętych programem we wspomnianym okresie.</u> Średnia dzienna dawka cynakalcetu przypadająca na pacjenta, zakładając, że każdy z pacjentów leczony był przez cały uwzględniony w sprawozdaniu okres, wynosi ok. 26 mg (przyjmując, że liczba pacjentów wynosiła 2 610) oraz ok. 35 mg (przyjmując, że liczba pacjentów wynosiła 1 907). Oszacowane dawki leków są znacznie niższe niż średnie dawki uwzględnione w niniejszej analizie, co może wynikać m. in. z niskiego compliance. <u>Informacje przedstawione w sprawozdaniu z działalności NFZ za II kwartał 2011 r. nie dostarczają danych odpowiednich do oszacowania liczebności populacji docelowej, niemniej jednak wydają się być zgodne z oszacowaną w analizie liczebnością</u></p>

	<p><u>populacji docelowej."</u></p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (grupa limitowa)</p>	<p>„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 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 cynakalcetu p.o. Ponadto, wg opinii [REDAKTOWANE] „obie terapie II-liniowe (Mimpara i Zemplar) należy traktować jako równorzędne”.</p> <p>Argumentem na utworzenie odrębnej grupy limitowej są potencjalnie inne kryteria włączenia pacjentów do terapii, które wynikają z przeciwwskazań do stosowania parykalcytolu u pacjentów z hiperkalcemią, co prowadzi do wniosku że <u>populacje</u> (dla cynakalcetu i parykalcytolu) są do siebie zbliżone, a nie identyczne.</p> <p>Grupy limitowe dla leków finansowanych w obecnie funkcjonujących programach lekowych tworzone były w warunkach obowiązywania ustawy refundacyjnej, w szczególności w zakresie kryteriów przydziału leków do tych grup. Każda substancja czynna finansowana w ramach programu lekowego, nawet taka dla której finansowana jest substancja o podobnym działaniu terapeutycznym, zbliżonym mechanizmie działania, podobnej efektywności – została umiejscowiona w odrębnej grupie limitowej. W przypadku interferonu beta 1a utworzono nawet odrębne grupy limitowe na poszczególne dawki. W kwestii uwag przyjętych przez AOTM w przypadku zastosowania jednej grupy limitowej dla obu preparatów pragniemy zwrócić uwagę, że (bez względu na poziom PTH u pacjentów) cena za DDD dla płatnika publicznego za 2 mcg wynosi 32,6152 zł, a za cynakalcet 49,80 zł (1 mg cynakalcetu = 0,83 zł) czy 48,96 zł (1mg = 0,816 zł). Wyliczenie dokładnej wartości terapii będzie się różnić w zależności od czasu terapii i początkowego stężenia PTH. Oszacowanie realnych różnic w terapiach nie jest możliwe, gdyż wnioskodawcy nie jest znany mechanizm podziału ryzyka dla cynakalcetu.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (kategorie kosztowe)</p>	<p>„Nie uwzględniono kosztów stosowania leków dodatkowych, jak leki wiążące fosforany (węglan wapnia, sewelamer, wodorotlenek glinu itd.)”</p> <p>Wyniki przeprowadzonego wśród nefrologów badania ankietowego wskazują, że w czasie terapii parykalcytolem i.v. / cynakalcetem stosowane są: alfa-kalcydol, węglan wapnia, wodorotlenek glinu, sewelamer oraz węglan lantanu. Koszt stosowania wszystkich wymienionych leków, z wyjątkiem sewelameru, jest znikomy w odniesieniu do kosztów parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, kosztów hospitalizacji, czy też kosztów dializ. Sewelamer natomiast stosowany jest w czasie hospitalizacji, a jego koszt uwzględniony jest w wycenie świadczeń z zakresu leczenia szpitalnego, a zatem stosowanie leku nie generuje dodatkowych kosztów z perspektywy NFZ (czy też NFZ + pacjenci). Powyższe informacje wskazują, że <u>pominięcie kosztów leków dodatkowych w analizie pozostaje bez istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki.</u></p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (inne uwagi)</p>	<p>„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).”</p> <p>Do wniosku refundacyjnego załączono komplet analiz przeprowadzonych w oparciu o badanie IMPACT SHPT, jak i w oparciu o badania kontrolowane placebo. Na podstawie badań vs PLC oszacowano wpływ na budżet przy założeniu dawkowania na podstawie ChPL, badań klinicznych, badania ankietowego, DDD. Oszacowania na podstawie IMPACT SHPT stanowiły uzupełnienie przygotowanych analiz, zgodnie z wymaganiami AOTM. Na etapie oceny zgodności raportu z minimalnymi wymaganiami AOTM zasugerowało scalenie wszystkich dokumentów w jeden, w którym główny scenariusz oparty miał być na badaniu IMPACT SHPT, co też uczyniono. Wyniki dla pozostałych wariantów dawkowania przeniesiono do analizy wrażliwości.</p>

ok

	<p><u>We wszystkich wariantach dawkowania parykalcytol (łącznie z oparciem się na danych CHPL) wiąże się z oszczędnościami w wydatkach płatnika publicznego w porównaniu z cynakalcetem – przy analogicznych założeniach dot. dawkowania, np. porównanie DDD Zemplar vs DDD Mimpara; ChPL Zemplar vs ChPL Mimpara.</u></p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary... pkt 1</p>	<p>„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.”</p> <p>Założenie takie zawiąza koszty w scenariuszu nowym, czyli także wydatki inkrementalne.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary... pkt 2</p>	<p>„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 przejścia udziału w rynku PAR i.v. względem aktualnie refundowanego CIN p.o.”</p> <p>W analizie wrażliwości przedstawiono wpływ na wyniki następujących parametrów: liczebność populacji docelowej, dawkowanie parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, cena cynakalcetu. Spośród rozważanych scenariuszy wskazano realistyczny wariant minimalny i maksymalny.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary... pkt 3</p>	<p>„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.”</p> <p>Cenę cynakalcetu przyjęto na poziomie obowiązującym w dniu złożenia wniosku refundacyjnego (zgodnie z Rozporządzeniem o minimalnych wymogach) – określona została w załączniku nr 1h do Zarządzenia nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 roku (cena aktualna na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, tj. w lutym 2012 roku).</p> <p>W podstawowym scenariuszu nie uwzględniano zmiany marży hurtowej dla cynakalcetu, gdyż nie było jasne przy jakim poziomie marży została ona ustalona (cena z rozporządzenia z 2011 roku, obowiązywała także w 2012 roku) i w jaki sposób zmieniłaby się w kolejnych latach.</p> <p>Po opublikowaniu obwieszczenia Ministra Zdrowia z cenami leków jakie będą obowiązywać od lipca 2012 roku, nową cenę cynakalcetu uwzględniono w analizie wrażliwości (także bez zmiany marży w kolejnych latach).</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Inne uwagi... pkt 2</p>	<p>„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 stacja 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.”</p> <p>Hemodializy wykonywane są 3 razy w tygodniu i z taką częstotliwością będzie podawany parykalcytol.</p> <p>W związku z faktem, że parykalcytol powinien być podawany w trakcie hemodializy, warunkiem wymaganym dot. organizacji udzielania świadczeń powinna być realizacja programu w stacji dializ dostępnej min. 3 dni w tygodniu.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2</p>	<p>Obliczenia populacji docelowej w obliczeniach własnych AOTM oparto na liczbie pacjentów</p>

(oszacowania populacji)	<p>leczonych w programie lekowym dla cynakalcetu w okresie od stycznia do sierpnia 2012 roku (2151 pacjentów) zakładając stały procentowy wzrost tej populacji o 8,93%. W opinii wnioskodawcy oszacowania takie są nieprawidłowe z następujących względów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dane NFZ przedstawiają liczbę wszystkich pacjentów leczonych w programie, zarówno tych dopiero rozpoczynających leczenie, jak i kontynuujących terapię z poprzedniego roku; założenie że w miesiącach wrzesień-grudzień terapię rozpocznie liczba pacjentów proporcjonalna do liczby wszystkich osób leczonych w styczniu-sierpniu z dużym prawdopodobieństwem powoduje przeszacowanie liczby leczonych. Obliczenia takie mogłyby być prawidłowe w przypadku, gdyby 2011 rok był pierwszym rokiem funkcjonowania programu. • Zakładany wzrost populacji pacjentów leczonych w programie (8,93%) jest większy niż tempo wzrostu liczby pacjentów hemodializowanych (ok. 4,5% rocznie), podczas gdy z danych o strukturze poziomu PTH nie wynika jakoby przyrost osób z PTH>500 pg/ml był aż tak gwałtowny. • Ponadto, oszacowania na podstawie danych NFZ nie biorą pod uwagę faktu, że część pacjentów przerywa terapię – obliczenia własne AOTM zakładają, że każdy pacjent zarejestrowany w programie kontynuuje terapię przez cały horyzont analizy. Aspekt przerywania terapii jest natomiast uwzględniony w analizach wnioskodawcy, gdzie populacja została oszacowana przez chorobowość, a nie zapadalność (stąd też mniejsza liczba pacjentów – średnioroczna liczba leczonych). • Oszacowania wydatków w scenariuszu aktualnym wg obliczeń własnych AOTM wskazują na wydatki na cynakalcet rzędu 60-100 mln zł (2013 rok), podczas gdy faktyczne koszty refundacji w 2011 roku wynosiły mniej niż 25 mln. W analizach wnioskodawcy wydatki na cynakalcet w 2013 roku zostały oszacowane na 37 mln zł.
Rozdz. 5.3.2 (dawkowanie leków)	<p>Obliczenia własne Agencji dla analizy wpływu na budżet są oparte na obliczeniach własnych dla analizy ekonomicznej. W poprzednich uwagach wskazano błędy w założeniach obliczeń własnych dla analizy ekonomicznej skutkujących nieprawidłowymi i bardzo mało wiarygodnymi wynikami. Opieranie oszacowań wpływu na budżet na takich danych jest niezasadne (szczegółowe komentarze przedstawiono we wcześniejszych uwagach).</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

6. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy 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.)

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

