

Należy zwrócić uwagę, iż poniższe rozbieżności pomiędzy założeniami obliczeń własnych AOTM przedstawionych w analizie weryfikacyjnej Agencji, a wątpliwościami podmiotu wnioskującego co do jakości analizy weryfikacyjnej Agencji i jej jakoby niezgodności z wytycznymi AOTM, wynikają z różnic w przyjętym podejściu do przedmiotowego procesu oceny.

Agencja Oceny Technologii Medycznych stoi na stanowisku, iż ocena zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych produktu leczniczego Zemplar (*paricalcitol*) we wskazaniu wynikającym z wniosku refundacyjnego oraz uzgodnionego projektu opisu programu lekowego, powinna zostać przeprowadzona w oparciu o założenia wynikające z zapisów programu lekowego, określających:

- zasady kwalifikacji pacjentów do programu,
- przyjętego dawkowania,
- jak również innych aspektów dotyczących realizacji ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Podejście podmiotu wnioskującego, w całym obszarze działań związanych z niniejszą oceną, wynika ze stanowiska, iż jedyne dostępne dane dotyczące leczenia preparatem Zemplar w porównaniu do wybranego komparatora pochodzą z jednego randomizowanego badania klinicznego IMPACT SHPT, a co za tym idzie założenia przyjęte w ramach prezentowanych analiz HTA oparte zostały na protokole działań przyjętych w badaniu IMPACT SHPT.

Należy zwrócić uwagę, iż w analizie weryfikacyjnej AWA zdecydowanie podważono powyższe podejście z uwagi na liczne i zasadnicze różnice wynikające z zasad realizacji ocenianego programu lekowego, a protokołem badania IMPACT SHPT.

Ponadto, należy podkreślić, iż etap wstępny oceny technologii medycznych na podstawie art. 35 ustawy o refundacji, polegający na weryfikacji wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań (...) (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388), polega na weryfikacji formalnej wniosku, natomiast weryfikacja merytoryczna w kontekście całego problemu decyzyjnego jest prezentowana przez Agencję na etapie zakończenia dokumentu analizy weryfikacyjnej Agencji.

Treść uwagi		Komentarz AOTM
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</p>	<p>Wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych w ramach analizy klinicznej ma na celu m.in. porównanie założeń, uzyskanych wyników i wniosków pochodzących z tych publikacji z analizą przeprowadzaną samodzielnie.</p> <p>Żaden z przytoczonych przez wnioskodawcę w raporcie przeglądów systematycznych nie odnosił się do porównania PAR vs CIN. Zasadna więc była ponowna próba odnalezienia przeglądów uwzględniających badanie IMPACT SHPT lub też porównanie pośrednie PAR vs CIN.</p>

	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.	
Strona 23 (zastrzeżenia 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>	<p>Na etapie analizy weryfikacyjnej AOTM na podstawie wskazanych w tabeli 29 słów kluczowych przeprowadzono weryfikację w bazie Cochrane analizy klinicznej wnioskodawcy. Otrzymano inne; 3 krotnie pomniejszone wyniki wyszukiwania.</p> <p>Baza Cochrane stanowi jedną z trzech głównych baz bibliograficznych, które należy przeszukać w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych (Wytyczne AOTM).</p> <p>Wymagania minimalne (§ 4. ust. 3 pkt 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388)) jednoznacznie wskazują na konieczność zawarcia w AKL opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych. Brak takiego opisu dla bazy Cochrane został wskazany przez Agencję na etapie sprawdzania raportu wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi dla analiz i nie został uzupełniony.</p>
Strona 23 (zastrzeżenia 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 Lv. z CIN dokonano w kwietniu 2012 r. Nie zaktualizowano przeglądu badań klinicznych porównujących PAR z PLC, na podstawie których dokonano dodatkowej</i></p>	<p>Uwaga częściowo zasadna; wnioskodawca zaktualizował przeszukiwanie baz informacji medycznej (Pubmed i Embase, ale nie Cochrane) pod kątem badań randomizowanych PAR vs CIN oraz PAR vs PLC i CIN vs PLC. Strategia wyszukiwania przedstawiona w tab. 26 i 28 nie obejmuje jednak badań nierandomizowanych, które zgodnie z kryteriami włączenia i wyłączenia (Roz. 5.2.1.) były włączone do dodatkowej analizy</p>

	<p><i>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>	<p>bezpieczeństwa: „Do analizy bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. włączano dodatkowo badania randomizowane, w których pacjenci w grupie badanej i kontrolnej przyjmowali parykalcytol i.v. (np. porównanie różnych dawek), jak również badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej.”</p> <p>Nie przeszukano ponownie dodatkowych źródeł internetowych, w tym także bazy Cochrane, w ramach aktualizacji wyszukiwania.</p>
<p>Strona 23 (uwaga odnośnie populacji)</p>	<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.</p> <p>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>	<p>W kontekście porównania bezpośredniego PAR vs CIN, do AKL włączono badanie obejmujące pacjentów z poziomem wejściowym iPTH w przedziale 300-800, co nie stanowi populacji szerszej do tej uwzględnionej w PL (>500), który nie określa górnej granicy parametru. Została uwzględniona część populacji docelowej: 500-800 oraz dodatkowo: 300-500.</p> <p>Faktem pozostaje ograniczenie AKL, jakim jest niemożliwość bezpośredniego przeniesienia uzyskanych wyników i wniosków AKL do realiów programu lekowego.</p>
<p>Strona 25 (uwaga odnośnie ocenianych punktów końcowych)</p>	<p><i>Wymienione punkty końcowe są surogatami; wnioskowanie na ich podstawie o efektywności leku jest obarczone dużą niepewnością.</i></p>	<p>Sami autorzy AKL wnioskodawcy wskazują ocenę skuteczności w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów) jako ograniczenie analizy (Roz.</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>	<p>12.). Opracowanie dotyczące wpływu surogatów na pierwszorzędowe punkty końcowe nie zostało wskazane jako dokument ostatecznie stanowiący przedmiot oceny Agencji. Wspomniana analiza wykazała istotną statystycznie zależność pomiędzy wzrostem poziomu ocenianych surogatów (wapnia, fosforu, iloczynu wapniowo-fosforanowego, PTH) a wzrostem ryzyka zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz paratyreoidektomii, aczkolwiek nie była ona przez Agencję weryfikowana.</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>	Uwaga zasadna.
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 Lv. 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</i></p>	Stwierdzone ograniczenie badania pozostaje faktem.

	<p>wpływ na ostateczne wyniki badania miała grupa pacjentów w lżejszym stanie klinicznym niż ta kwalifikująca się do programu lekowego.</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>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.</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>	Ograniczenie badania pozostaje faktem.
Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT - pacjenci z hiperkalcemią)	<p>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.</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>	Uwaga zasadna.
Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – brak zaślepienia)	<p>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.</p> <p>Oceniane w badaniu IMPACT SHPT punkty końcowe miały</p>	Wpływ braku zaślepienia na poziom markerów biochemicznych krwi, jak i na pomiar można uznać za pomijalny, niemniej jednak interpretacja wyników wątpliwych / granicznych przez badacza może być nieobiektywna.

	<p>charakter obiektywny (zmiana poziomu markerów biochemicznych we krwi), stąd wpływ braku zaślepienia na wyniki ich pomiarów należy uznać za pomijalny.</p>	
<p>Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT- błąd z utraty)</p>	<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 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).</i></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>Zważywszy na małą liczebność badania (N=128), utrata kolejnych 16,2% pacjentów z grupy badanej i 23,4% z grupy kontrolnej wiąże się ze znacznym osłabieniem siły dowodowej. Zaprzepaszczo także efekt randomizacji – wyjściową równowagę znanych i nieznanymi czynników rokowniczych i zakłócających między grupami.</p>
<p>Strona 28 (uwaga odnośnie konstrukcji badania IMPACT – konstrukcja grupy badanej)</p>	<p><i>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 Lv. 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.</i></p> <p>Taka konstrukcja badania wynika ze specyfiki przeprowadzania wieloośrodkowej 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</p>	<p>Ograniczenie badania pozostaje faktem.</p>

	poza terenem Stanów Zjednoczonych.	
Strona 29	<p><i>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.</i></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 > 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 przeglądzie (przede wszystkim badań w porównaniu z placebo), nie tylko do badania IMPACT SHPT.</p>	Pozostaje faktem, iż wyniki AKL nie mają bezpośredniego przełożenia na populację docelową określoną w PL.
Ocena analizy ekonomicznej		
Rozdz. 4.3 Str. 38 Tab. 17 (cel analizy), także rozdz. 4.2	<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>Należy stwierdzić, iż analiza ekonomiczna nie jest spójna z wnioskiem, mając na uwadze fakt, iż uzgodniony program lekowy na podstawie art. 26 pkt 6 lit g ustawy o refundacji należy traktować jako integralną część wniosku.</p> <p>Z opisu uzgodnionego programu lekowego „leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N 25.8)” wynika, iż leczeniem w ramach programu zostaną objęci pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc, z poziomem iPTH powyżej 500 pg/ml.</p> <p>Cytat z AW: „analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono na podstawie wyników badania IMPACT SHPT, w którym populacja pacjentów ograniczona była do osób, u których stężenie początkowe PTH wynosi od 300 pg/ml do 800 pg/ml, a</p>

		<p>średnia wartość stężenia początkowego PTH w badaniu wyniosła ok. 500 pg/ml”.</p> <p>Populacja oceniana w analizie ekonomicznej określona w oparciu o badanie IMPACT SHPT w sposób istotny różni się od populacji pacjentów, która zostanie objęta leczeniem w ramach programu lekowego.</p> <p>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 (która stanowi populację docelową do objęcia leczeniem w ramach programu lekowego).</p>
Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (charakterystyka populacji), także rozdz. 4.2	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).	j.w.
Rozdz. 4.2 Str. 33 (zalecane przeprowadzenie analizy przy założeniu dawkowania parykalcytolu na podstawie ChPL)	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 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)	<p>Biorąc pod uwagę fakt, iż uzgodniony program lekowy na podstawie art. 26 pkt 6 lit g ustawy o refundacji należy traktować jako integralną część wniosku - AOTM w AWA szczegółowo odniosło się do zapisów programu.</p> <p>Zgodnie z opisem uzgodnionego programu lekowego dawkowanie PAR w programie odbywać się będzie w oparciu o ChPL, a więc dawka PAR ustalona zostanie w oparciu o stężenie natywnego poziomu PTH w surowicy. Należy podkreślić, iż zużycie leku ustalone w oparciu o ChPL w populacji PTH>500 pg/ml, ze średnim stężeniem PTH na poziomie 965 pg/ml, a więc w populacji leczonej w programie, będzie czterokrotnie wyższe względem zużycia PAR określonego w AW opartego na początkowej dawce PAR na poziomie 0,04 kg/mc. W świetle powyższego, koszty rzeczywiste terapii PAR przypadające na przeciętnego pacjenta leczonego w programie, w opinii AOTM, będą istotnie wyższe względem tych wyliczonych w AW.</p>

<p>Rozdz. 4.2 Str. 32 (średnie stężenie PTH w populacji z PTH >500 pg/ml)</p>	<p>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.</p>	<p>Obliczenia własne AOTM przeprowadziło w oparciu o model wnioskodawcy przy uwzględnieniu założeń spójnych / jak najbardziej zbliżonych z opisem uzgodnionego programu lekowego. Nie modyfikowano w modelu średniego stężenia PTH w populacji pacjentów z PTH >500 pg/ml, gdyż nie było takiej możliwości. Należy uznać za zasadną uwagę, iż Raport o stanie leczenia nerko zastępczego nie jest bezpośrednim źródłem danych o średnim stężeniu PTH w populacji pacjentów z PTH >500 pg/ml w Polsce.</p> <p>W opinii AOTM analiza podstawowa wnioskodawcy nie może stanowić podstawy do podjęcia bezpiecznej decyzji w systemie ochrony zdrowia. Wnioskowanie na podstawie AW obarczone jest dużym stopniem niepewności i może wiązać się z istotnym niedoszacowaniem kosztów terapii PAR przypadających na przeciętnego pacjenta leczonego w programie, względem tych, które w rzeczywistości będą ponoszone przez płatnika publicznego.</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (horyzont czasowy), także rozdz. 4.2</p>	<p>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);</p>	<p>Zastrzeżenie wykazane na etapie zgodności z wymaganiami minimalnymi.</p> <p>Zgodnie z danymi z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego z 2008 roku, średni czas dializoterapii wynosi ok. 3 lata, a mediana ponad 2 lata. W związku z czym, przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy należy uznać za zbyt krótki. Ograniczenie to pozostaje więc faktem, pomimo przedstawienia uzasadnionych wyjaśnień</p>
<p>Rozdz. 4.3 Str. 39 Tab. 17 (kategorie kosztowe uwzględnione w analizie), także rozdz. 4.2</p>	<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</p>	<p>Komentarz Wnioskodawcy stanowi podtrzymanie stanowiska zaprezentowanego w AW.</p>

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;

Zużywanie niepełnych ampułek 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 Zemplara 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 ampułek leku pomiędzy nich.

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.	
Rozdz. 4.2 Str. 35 (pominięcie kategorii kosztów związanych z realizacją programu CIN)	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 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 leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), na które to zarządzenie powołuje się analityk AOTM wskazując na wspomnianą wartość.	Na podstawie przytoczonego Zarządzenia NFZ (zał. 1k) można stwierdzić, iż w ramach programu lekowego 03.0000.339.02 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych możliwe jest rozliczenie świadczenia 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu z nadaną wagą punktową równą 9. Co daje łączną wycenę świadczenia NFZ w wysokości 459 zł. Kwota przytoczona w AWA stanowi błąd edytorski i nie zmienia wnioskowania na podstawie uwag analityków Agencji. Pominięcie wspomnianego świadczenia w analizie wnioskodawcy powinno zostać opatrzone właściwym uzasadnieniem.
Rozdz. 4.3 Str. 40 Tab. 17 (inne błędy), także rozdz. 4.2	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: <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). Analizy własna AOTM (zgodnie z informacjami odnośnie intensywności analizy 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. Po uwzględnieniu	Z uwagi na fakt, iż wnioskowanie na podstawie AW obarczone jest dużym stopniem niepewności i może wiązać się z istotnym niedoszacowaniem kosztów terapii PAR przypadających na przeciętnego pacjenta leczonego w programie względem tych, które w rzeczywistości mogą być ponoszone przez płatnika publicznego w wyniku realizacji programu, AOTM zdecydowało się na przeprowadzenie obliczeń własnych. W obliczeniach własnych AOTM przyjęło założenia, które są spójne / najbardziej zbliżone z opisem uzgodnionego programu lekowego odnośnie charakterystyki populacji docelowej pacjentów leczonych w ramach programu (pacjenci ze stężeniem iPTH powyżej 500 pg/ml) oraz schematu dawkowania PAR (początkowa dawka PAR wyliczona w oparciu o stężenie natywnego iPTH na podstawie wzoru zgodnego z ChPL, z uwzględnieniem możliwości dostosowywania dawki PAR), i które były

	<p>opisanych powyżej zmiany wyniku 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 niezmiennione 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). 	<p>możliwe do zaimplementowania w modelu wnioskodawcy (założenia przyjęte przez AOTM szczegółowo zostały opisane w AWA). AOTM nie ingerowało w pozostałe ustawienia modelu przekazane przez wnioskodawcę. Liczba hemodializ / podań parykalcytolu w ciągu roku – 182 stanowi maksymalny możliwy wariant. Dawkowanie cynakalcetu zostało określone na 60 mg / dobę, co jest zgodne zarówno z ChPL, DDD, jak i badaniami po zaokrągleniu do całej tabletki. Co do docelowego poziomu PTH, wnioskodawca nie zaznaczył w opisie modelu, opisie parametrów, ani w opisie parametrów, które mogą być modyfikowane przez użytkownika, iż wraz ze zmianą wyjściowego poziomu PTH, zmienia się także automatycznie wartość docelowa PTH. Korekta tego parametru nie zmienia jednak wyniku w sposób istotny.</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę powody niskiej wiarygodności obliczeń własnych Agencji, wynikają z konstrukcji modelu przedłożonego do oceny. Analityk skorzystał jedynie z możliwości modyfikacji niektórych parametrów początkowych, przybliżając je do zapisów programu lekowego.</p>
<p>Rozdz. 4.4 Str. 40 (Stosowanie cynakalcetu w przypadku hiperkalcemii)</p>	<p>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.</p>	<p>W warunkach programu lekowego, który jest przedmiotem oceny, nie będzie możliwe takie rozwiązanie, co opisano w AWA.</p>
<p>Rozdz. 4.4 Str. 40 (Częstość hemodializ)</p>	<p>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)</p>	<p>Uwaga zasadna.</p>
<p>Rozdz. 4.4 Str. 40 (Wycena cynakalcetu)</p>	<p>W analizie wnioskodawcy uwzględniono wycenę CIN na poziomie 0,83 zł za mg - zgodnie z wyceną obowiązującą w</p>	<p>Należy zwrócić uwagę, iż wniosek refundacyjny dla produktu Zemplar został zaktualizowany w sierpniu 2012</p>

	momencie złożenia wniosku - luty 2012 r.	r. W obliczeniach własnych AOTM przyjęło aktualny poziom wyceny mg substancji czynnej CIN dla dawki 60 mg (stan na sierpień 2012 r.).
Rozdz. 4.4 Str. 40 (Koszt dializ i hospitalizacji)	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. 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.	W obliczeniach własnych AOTM uwzględniło koszt jednostkowy hemodializy na poziomie 414 PLN na podstawie danych z informacji o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w roku 2012, niemniej jednak należy stwierdzić, iż wspomniana wycena była aktualna <u>zarówno w 2011 jak i za 2012 r.</u> <u>Ponadto, źródło, z którego korzystali autorzy analizy wnioskodawcy potwierdza koszt jednostkowy hemodializ na poziomie 414 zł.</u>
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.	Pismem z dnia 20 lipca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-07(3)/MB/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Zemplar względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 20 lipca znak: MZ-PLR-460-16089-3/MS/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Zemplar, firmy Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień w ciągu 14 dni. We wskazanej powyżej korespondencji nie znalazła się żadna sugestia dotycząca „oszacowania kosztów na podstawie średniego zużycia leków w badaniu IMPACT SHPT”.

Rozdz. 4.2 Str. 37 (Brak uzasadnienia ocenianego zakresu zmienności parametrów w AW)	<p><u>Częstość występowania hiperkalcemii wymagającej podania CIN</u> - wartość minimalna (0%) jest wartością skrajną (zgodną z sugestiami analityka AOTM, odnośnie prawidłowej wartości parametru); wartość maksymalna (10,8%) to maksymalna częstość występowania hiperkalcemii w badaniach uwzględnionych w poszerzonej analizie bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. w analizie klinicznej (założono, że wszystkie przypadki hiperkalcemii wymagają podania cynakalcetu)</p> <p><u>Dawka CIN stosowana w przypadku wystąpienia hiperkalcemii</u> -wartość minimalna (30 mq) 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.</p>	Argumentacja zasadna.
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).	Wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy oraz tych ocenianych w ramach jednokierunkowej analizie wrażliwości należy uznać za nieadekwatne w kontekście zapisów uzgodnionego programu lekowego, ocenianego przez AOTM problemu decyzyjnego.
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 osiągnięte są skrajne wyniki analizy (wariant optymistyczny i pesymistyczny)	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera wielokierunkowej analizy wrażliwości (wariantu minimalnego oraz maksymalnego).
Ocena analizy wpływu na budżet		
Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (liczebność populacji)	„ <i>opierając się na rzeczywistych danych z realizacji w chwili obecnej programu leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u</i>	Przyjęto zasadność uwag.

	<p><i>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 ile osób jest leczonych w ciągu całego roku (niektórzy mogą być leczeni przez bardzo krótki okres czasu, inni tylko rozpoczynają terapię, inni właśnie ją kończą). Informacje zaprezentowane w analizie pokazują ile <u>przeciętnie osób będzie leczonych w danym roku</u> (uwzględniając to, że na miejsce pacjentów przerywających terapię wchodzi nowi pacjenci). 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 obarczona dodatkową niepewnością.	Uwaga stanowi podtrzymanie wątpliwości przytoczonych w analizie weryfikacyjnej Agencji.
Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (leki i ich sposób finansowania)	„Analiza podstawowa opiera się na nieaktualnych cenach cynakalctu, kosztach dializ i hospitalizacji. Ponadto, w analizie wrażliwości uwzględniono aktualną na sierpień 2012 r. urzędową cenę zbytu cynakalctu, niemniej jednak bez uwzględnienia marż hurtowych obowiązujących w latach 2013-2015. Do modelu podstawiono zawyżoną wycenę preparatu	W przypadku interwencji ocenianej, preparatu Zemplar przyjęto cenę hurtową brutto z uwzględnieniem marż hurtowych obowiązujących w latach 2013-2015, nie uwzględniono powyższego założenia w wycenie komparatora (cynakalctu). Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż przepisy refundacji

	<p><i>Zemplar w stosunku do deklarowanej CZN we wniosku refundacyjnym."</i></p> <p>Koszty w podstawowej analizie przyjęto, zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz, na podstawie stanu prawnego z dnia <u>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>regulujące wysokość marż hurtowych w kolejnych latach analizy 2013, 2014, 2015 zostały opisane w aktach prawnych przed datą złożenia wniosku refundacyjnego. Z perspektywy płatnika istotne jest uwzględnienie wpływu obowiązujących regulacji prawnych.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (zmiany w rynku)</p>	<p><i>„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).„</i></p> <p>Rozpowszechnienie parykalcytolu ustalono na podstawie danych sprzedażowych z Czech, Słowacji oraz na podstawie <u>opinii ekspertów</u>. Zdaniem ankietowanych lekarzy udział terapii parykalcytolem może wynieść od 20 do 70%.</p>	<p>Uznano argumentację za wiarygodną, niemniej jednak należy podkreślić duży zakres niepewności co do wyboru wariantu najbardziej prawdopodobnego.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 47 Tab. 22 (zgodność z analizą ekonomiczną)</p>	<p><i>„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 cynakalcezu o ok. 21 000 PLN różnicy na korzyść cynakalcezu."</i></p> <p>Komentarze dot. założeń analizy ekonomicznej przedstawiono w części dotyczącej analizy ekonomicznej. Niezależnie od źródła danych o dawkowaniu i założeń dotyczących populacji</p>	<p>Komentarz Agencji w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej.</p>

	<p>terapia parykalcytolem jest tańsza od cynakalcetu dla populacji 500-800 pg/ml.</p>	
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (zgodność z danymi NFZ)</p>	<p><i>„Aktualna wielkość populacji chorych objęta leczeniem w ramach programu „Leczenia wtórnej nadciśnienia przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”, przyjęta w niniejszej analizie BI A jest niższa niż ta raportowana w bazach rozliczeniowych NFZ.”</i></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 <u>w pierwszym półroczu 2011 r. korzystało z niego od 1 907 do 2 610 osób.</u> 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</u></p>	<p>Przyjęto zasadność uwag.</p>

	oszacowaną w analizie liczebnością populacji docelowej."	
Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (grupa limitowa)	<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 ██████████ „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 populacje (dla cynakalcetu i parykalcytolu) <u>są do siebie zbliżone, a nie identyczne.</u></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</p>	Przytoczona argumentacja wnioskodawcy, jak również uwag przytaczanych w analizie weryfikacyjnej Agencji stanowi informację dla decydenta w kontekście podjęcia właściwej decyzji refundacyjnej.

	<p>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><i>„Nie uwzględniono kosztów stosowania leków dodatkowych, jak leki wiążące fosforany (węglan wapnia, sewelamer, wodorotlenek glinu itd.)”</i></p> <p>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 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>pominiecie kosztów leków dodatkowych w analizie pozostaje bez istotnego wpływu na uzyskiwane wyniki.</u></p>	<p>Komentarz Agencji w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej.</p>
<p>Rozdz. 5.2 Str. 48 Tab. 22 (inne uwagi)</p>	<p><i>„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).”</i></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</p>	<p>Komentarz Agencji w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej.</p>

	<p>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> <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>	
Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary pkt 1	<p><i>„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.”</i></p> <p>Założenie takie zawyża koszty w scenariuszu nowym, czyli także wydatki inkrementalne.</p>	W obliczeniach własnych Agencji przyjęto poprawne założenie, zgodne z zapisami opisu programu lekowego.
Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary pkt 2	<p><i>„autorzy analizy BI A 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 przejęcia udziału w rynku PAR i.v. względem aktualnie refundowanego CIN p.o.”</i></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>	W analizie BIA wnioskodawcy nie projektowano procesu analitycznego <i>a priori</i> dla analizowanych scenariuszy przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego, przedstawiono jedynie skrajne wartości wydatków inkrementalnych otrzymanych w wyniku jednokierunkowej analizy wrażliwości.
Rozdz. 5.2 Str. 48 Zidentyfikowane obszary pkt 3	<p><i>„w analizie podstawowej cenę CIN przyjęto na poziomie 0,83 PLN za 1 mg substancji. Aktualna na chwilę obecną cena</i></p>	Uwaga Agencji odnosząca się do aktualności ceny cynakalcetu nie stanowi stwierdzenia braku zgodności z

	<p><i>hurtowa brutto CIN finansowana w ramach programu lekowego wynosi 0,816 PLN/mg substancji. Cena ta w analizie BI A została uwzględniona w analizie wrażliwości i była stała w kolejnych 3 latach (2013, 2014, 2015).</i></p> <p><i>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 BI A wnioskodawcy, powinna wynieść w 2013 r. - 0,809 PLN oraz w 2014 r. i 2015 r. - 0,801 PLN."</i></p> <p>Cenę cynakalcecu 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 cynakalcecu, 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. Po opublikowaniu obwieszczenia Ministra Zdrowia z cenami leków jakie będą obowiązywać od lipca 2012 roku, nową cenę cynakalcecu uwzględniono w analizie wrażliwości (także bez zmiany marży w kolejnych latach).</p>	<p>Rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach jakie muszą spełniać analizy.</p> <p>Jest to informacja dla decydenta wskazująca, iż wyniki analizy BIA należy rozpatrywać w kontekście aktualnego stanu finansowania, w przypadku którego poprawne założenia testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy.</p> <p>Uwaga Agencji odnosząca się do aktualności marż hurtowych w kolejnych latach analizy dla cynakalcecu, zgodnie z obowiązującymi obecnie przepisami prawa - w analizie BIA przedstawionej przez wnioskodawcę nie przedstawiono przyczyny nie uwzględnienia degressywnych marż w kolejnych latach analizy.</p> <p>Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż obwieszczenie MZ, gdzie przedstawiono obowiązującą w chwili obecnej urzędową cenę zbytu i cenę hurtową od 1 lipca 2012 r. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy została zakończona w sierpniu 2012 r.</p> <p>Jest to istotna informacja dla decydenta wskazująca na ograniczenia wynikające z pominięcia jednego z założeń analizy, nie przedstawiono również oceny wpływu pominięcia wspomnianego złożenia na wyniki analizy BIA.</p>
Rozdz. 5.2 Str. 48 Inne uwagi pkt 2	<p><i>„wpływ na organizację świadczeń opieki zdrowotnej: W chwili obecnej program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” cynakalceciem, realizowane jest na oddziale nefrologii lub w stacja dializ lub w poradni nefrologicznej - min. 1 dzień w tygodniu.</i></p> <p><i>W przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu Zemplaru®, z uwagi na sposób dawkowania parykalcytolu podczas hemodializy maks. co 2 dzień, wymogiem obligatoryjnym dla</i></p>	Przyjęto zasadność uwag.

	<p><i>świadczeniodawców powinna być realizacja programu lekowego z udziałem parykalcytolu w stacji dializ dostępnej min. 4 dni w tygodniu."</i></p> <p>Hemodializy wykonywane są 3 razy w tygodniu i z taką częstotliwością będzie podawany parykalcytol. 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 (oszacowania populacji)</p>	<p>Obliczenia populacji docelowej w obliczeniach własnych AOTM oparto na liczbie pacjentów 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 	<p>W analizie wnioskodawcy przyjęto stałą liczbę pacjentów bez uwzględnienia wariantów skrajnych najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego. Za wariant najbardziej prawdopodobny przyjęto dane dot. wielkości populacji docelowej przedstawione przez ██████████ według danych zebranych ze stacji dializ przy założeniu 20% odsetka chorych na WNP z wysokim obrotem kosztym mimo standardowego leczenia alfadiolem. Wielkość populacji docelowej w tym wariantcie oszacowano w oparciu o prognozy liczby pacjentów przewlekle hemodializowanych w Polsce, przeprowadzone przez autorów analizy BIA przedstawionej przez wnioskodawcę. W wariantcie minimalnym należy przyjąć wielkość populacji docelowej na poziomie 1 978 w 2013 r. oraz kolejno 2 069 i 2161 w kolejnych latach.</p>

	<p>(stąd też mniejsza liczba pacjentów - średnioroczna liczba leczonych).</p> <ul style="list-style-type: none"> Oszacowania wydatków w scenariuszu aktualnym wg obliczeń własnych AOTM wskazują na wydatki na cynakalceć 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 cynakalceć 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>	<p>Komentarz Agencji w części dotyczącej oceny analizy ekonomicznej.</p>