



## Rekomendacja nr 262/2014

z dnia 22 grudnia 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:  
Paricalcitol Fresenius, paricalcitolium, 5 µg/ml, roztwór do  
wstrzykiwań, 5 fiolek à 1 ml, w ramach uzgodnionego programu  
lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów  
hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego: Paricalcitol Fresenius, paricalcitolium, 5 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek à 1 ml, EAN: 5909990942060, we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”, w odrębnej grupie limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, wyłącznie pod warunkiem ustanowienia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego: Paricalcitol Fresenius, zawierającego substancję czynną parykalcytol, w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów poddawanych dializom.

Zgodnie z opiniami ekspertów, w tym konsultantów krajowych w dziedzinie nefrologii i endokrynologii, objęcie refundacją parykalcytolu obok cynakalcetu poszerzy zakres opcji terapeutycznych i umożliwi dobór optymalnej terapii dla pacjenta wymagającego leczenia obniżającego poziom parathormonu.

Dodatkowo, w ocenie Prezesa wprowadzenie do programu opcji terapeutycznej dla wnioskowanej populacji powinno umożliwić konkurencję cenową, a tym samym wpłynąć na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego.



W polskich, brytyjskich i amerykańskich wytycznych postępowania klinicznego w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc, zaleca się parykalcytol jako opcję terapeutyczną w II linii leczenia.

W randomizowanym badaniu IMPACT SHPT, wykazano istotną statystycznie przewagę parykalcytolu i.v. nad cynakalcetem w odniesieniu do pierwszorzędnego surogatowego punktu końcowego, tj. odsetka chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH między 150–300 pg/ml. Ponadto skuteczność parykalcytolu i.v. została potwierdzona istotnie statystycznie wyższym odsetkiem chorych, u których osiągnięto redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 21-28 tygodni, a także poprzez istotnie wyższą średnią zmianę poziomu iPTH w analizowanym okresie. Należy mieć na uwadze że badanie posiada wiele ograniczeń i przeprowadzono je w grupie chorych hemodializowanych w 5 stadium niewydolności nerek z wtórną nadczynnością przytarczyc, charakteryzujących się wyjściowym iPTH na poziomie 300-800 (średnia 526,3), a więc nie w pełni odpowiadających kryteriom włączenia do ocenianego programu lekowego (wymagane iPTH >500 pg/ml), nie odnaleziono jednak wysokiej jakości badań dla populacji całkowicie zgodnej.

W badaniach o niższej jakości, z grupą kontrolną, w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, dotyczących oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych, wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i.v. oraz cynakalcetem w czasie 18 miesięcy. Ponadto wykazano, że częstość przeprowadzania paratyreidektomii była istotnie statystycznie niższa w grupie parykalcytolu w porównaniu do grupy cynakalcetu.

Zarówno analiza ekonomiczna, jak i wpływu na budżet płatnika publicznego wskazuje na opłacalność stosowania i finansowania parykalcytolu we wnioskowanej populacji, jednak duża niepewność co do zastosowanego w oszacowaniach sposobu dawkowania leku (schematu dostosowywania leku, wielkość dawki podtrzymującej), ogranicza wiarygodność wnioskowania na ich podstawie. Biorąc pod uwagę, iż dawkowanie jest parametrem wysoce niepewnym, trudnym do ustalenia, który w największym stopniu wpływa na wysokość wydatków budżetowych, konieczne jest zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka celem przeciwdziałania nieuzasadnionemu wzrostowi wydatków publicznych, nieujętych w przedstawionych analizach.

Prezes, przechylając się do zdania Rady, uważa za zasadne, proponowane przez ekspertów i znajdujące odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych, zmiany w zapisach programu lekowego: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”, dotyczące rozróżnienia sytuacji klinicznych podawania parykalcytolu i cynakalcetu w zależności od stężenia wapnia w surowicy, możliwości stosowania terapii skojarzonej parykalcytolem i cynakalcetem oraz objęcia leczeniem także pacjentów dializowanych otrzewnowo.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Paricalcitol Fresenius, paricalcitolum, 5 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek à 1 ml, EAN: 5909990942060, w ramach programu lekowego: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius obejmują:

- proponowaną cenę zbytu netto w wysokości [redacted] PLN za opakowanie,

- ustalenie kategorii odpłatności „bezpłatny”,
- utworzenie nowej grupy limitowej,
- propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

### Problem zdrowotny

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. Stan ten występuje wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc spowodowanego obniżeniem stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

WNP występuje w zasadzie u wszystkich osób z GFR  $\leq 60$  ml/min, co odpowiada 3, 4 i 5 stadium **przewlekłej choroby nerek (PChN)**. Liczba pacjentów w Polsce w 2008 poddawanych dializoterapii wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD) a 1 022 dializą dootrzewnową (DO). Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują, że jedynie 24% chorych dializowanych ma pożądane wartości PTH, natomiast około 30% pacjentów miało istotnie podwyższone wartości parathormonu ( $>500$  pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc.

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc dokonuje się na podstawie oceny poziomu parathormonu (PTH) w surowicy. Prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium przewlekłej choroby nerek. Dla stadium 5 zalecany zakres mieści się w granicach 150-300 pg/ml. Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. Zgodnie z wytycznymi Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), u pacjentów w 5 stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializom zaleca się utrzymywanie poziomu PTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy.

Wtórna nadczynność przytarczyc nie ma specyficznych objawów. Podobne dolegliwości mogą występować w osteodystrofii nerkowej z wolną przemianą kostną (adynamiczna choroba kości). Chorzy skarżą się na bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśniowej (manifestujące się zwłaszcza trudnościami w chodzeniu), niekiedy uporczywy świąd. Ponadto ocenia się, że w przebiegu WNP u 10-20% chorych występują patologiczne złamania kości. Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien. Złogi soli wapnia stwierdzane w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy.

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

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

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

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

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

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych oraz wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia, na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładaniu się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych. Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca. Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego kalibru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D. Wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (VDR) w przytarczycach oraz receptory wrażliwe na wapń (CaSR). Parykalcytol hamuje proliferację w przytarczycach oraz zmniejsza syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH) przez co zmniejsza stężenie PTH bez znaczącego wpływu na stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Paricalcitol Fresenius jest wskazany do stosowania w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym (PL) „*Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)*”, do leczenia parykalcytolem kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający następujące kryteria:

- Wtórna nadczynność przytarczyc;
- Długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek;
- Przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii);
- Stężenie iPTH > 500pg/ml.

Leczenie parykalcytolem w ramach programu ma trwać, zgodnie z założeniami, do osiągnięcia normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation), przeszczepienia nerki, wystąpienia nadwrażliwości na lek lub substancje pomocnicze lub też wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.

### Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, stosuje się kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji oraz kalcymimetyki.

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, według ekspertów klinicznych, opiera się w I linii na metabolitach witaminy D (alfakalcydol oraz kalcytriol) i preparatach wiążących fosfor, w II linii zaś na cynakalcetie. W przypadku oporności na farmakoterapię, stosuje się paratyroidektomię, czyli chirurgiczne usunięcie przytarczyc (III linia).

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

Jako komparator dla parykalcytolu w populacji z wtórną nadczynnością przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, w analizie wnioskodawcy wskazano cynakalcet; wybór uznano za zasadny.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. (PAR) i cynakalcetu (CIN) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (poziom PTH  $\geq$  500 pg/ml) w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5, u pacjentów hemodializowanych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT, porównujące bezpośrednio oceniane technologie (IMPACT SHPT/ Ketteler 2012), dotyczące pacjentów z iPTH=300-800 pg/ml, a więc, przynajmniej częściowo, w mniej zaawansowanym stadium choroby.

Badanie IMPACT SHPT było randomizowaną próbą kliniczną bez zaślepienia, obejmowało zaledwie 126 pacjentów, a okres obserwacji wynosił 28 tygodni. Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów), przy czym pierwszorzędowy punkt końcowy oceniono z wykorzystaniem zmodyfikowanej metody ITT, w wyniku czego nie wzięto wyników dla 16-23% pacjentów, w zależności od ramienia, z powodu braku dwóch pomiarów stężenia iPTH w 21-28 tygodniu obserwacji dla każdego pacjenta.

W okresie 28-tygodniowej obserwacji, wykazano istotną statystycznie przewagę PAR nad CIN w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odsetka chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH między 150–300 pg/ml (OR=2,81 [1,25; 6,33], NNT=4 [3; 17]). Ponadto skuteczność PAR została potwierdzona istotnie statystycznie wyższym odsetkiem chorych, u których osiągnięto redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie 21-28 tygodni (OR=5,73 [2,24; 14,65], NNT=3 [2; 6] oraz OR=6,53 [2,70; 15,75], NNT=3 [2; 4], a także poprzez istotnie wyższą średnią zmianę poziomu iPTH w analizowanym okresie (MD=-165,80 [-266,69; -64,91]).

Jednocześnie zaobserwowano znamienne statystycznie różnice na niekorzyść PAR względem CIN przy ocenie zmiany poziomu wapnia (MD=1,20 [0,92; 1,48]) oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego (MD=9,10 [4,67; 13,53]). Różnice w zmianie stężenia fosforu były nieistotne statystycznie.

Odsetek pacjentów doświadczających hiperkalcemii nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, zaś odsetek pacjentów doświadczających hipokalcemii był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej PAR w porównaniu z grupą CIN (OR=0,01 [0,03; 0,18], NNT=3 [2; 4]). Należy jednak zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść parykalcytolu w zakresie hiperkalcemii prawdopodobnie związanej z leczeniem.

### **Skuteczność praktyczna**

Do analizy skuteczności praktycznej włączono: 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (Brancaccio 2011 oraz Schumock 2011) w odniesieniu do dłuższych okresów obserwacji oraz 7 badań jednoramiennych (Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001, Tonbul 2012). Ponadto włączono 2 badania typu switch: Mittman 2006 (publikacja Mittman 2010) oraz Vulpio 2011.

W zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, dotyczących oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie Brancaccio 2011) wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i.v. oraz cynakalcetem w czasie 18 miesięcy. Ponadto wykazano, że częstość przeprowadzania paratyreidektomii jest istotnie statystycznie niższa w grupie PAR w porównaniu do grupy CIN (o 74%), natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami (Schumock 2011).

## Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki uzyskane na podstawie badania IMPACT SHPT wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych profil bezpieczeństwa PAR i.v. oraz CIN p.o. nie wykazuje istotnych statystycznie różnic. Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu i.v. istotnie częściej występowała hiperkalcemia, natomiast w grupie cynakalcetu istotnie częściej raportowano przypadki hipokalcemii a także nudności.

Ocena bezpieczeństwa parykalcytolu dokonana na podstawie badań jednoramiennych, dla okresu obserwacji wynoszącego 6 - 13 miesięcy, wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych utrzymywała się w zakresie od 21 do 26% chorych, a ciężkich zdarzeń niepożądanych na poziomie 12% chorych. Działania niepożądane odnotowano u 13% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a ciężkie działania niepożądane u 4% chorych. Wśród działań niepożądanych odnotowanych u ponad 1% chorych wskazano jedynie pogłębienie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, często ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) występującymi działaniami niepożdanymi związanymi z terapią PAR są: zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność przytarczyc), hiperkalcemia/hiperfosfatemia, bóle głowy, zaburzenia smaku, świąd.

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków, które uzupełniałyby informacje o bezpieczeństwie stosowania

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie.

Z uwagi na ograniczenia badania IMPACT SHPT, mimo istotnej statystycznie przewagi w wynikach skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, wnioskodawca zdecydował się na konserwatywne wnioskowanie na temat wyników analizy klinicznej i uznanie ocenianych technologii za porównywalne. Na podstawie AKL można wnioskować, że stosowanie PAR wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją stężenia iPTH niż stosowanie CIN, jednak nie można na tej podstawie wnioskować o zyskanych latach życia lub zwiększeniu jakości życia pacjentów. Pacjenci leczeni PAR oraz pacjenci leczeni CIN docelowo będą znajdowali się w podobnych przedziałach stężeń iPTH, dlatego ryzyko zgonu dla obydwu grup powinno być jednakowe lub zbliżone. W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (równoznacznej z perspektywą wspólną), w 3-letnim horyzoncie czasowym, odpowiadającym średniemu okresowi trwania dializoterapii. Uwzględniono jedynie koszty leków, pozostałe koszty uznając za nieróżnicujące.

Wyniki wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy wskazują, że stosowanie PAR wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie CIN. Koszt całkowity stosowania PAR w wariantcie z RSS oszacowano na [REDACTED] PLN, w wariantcie bez RSS na [REDACTED] PLN, z kolei koszt całkowity stosowania CIN na ok. 47 tys. PLN. Koszt inkrementalny w wariantcie podstawowym z RSS oszacowano na [REDACTED], a w wariantcie bez RSS na [REDACTED]. Maksymalną cenę PAR, przy której całkowity koszt stosowania PAR zrównuje się z całkowitym kosztem stosowania CIN, w wariantcie podstawowym i bez uwzględniania RSS oszacowano na 293,92 PLN, a w wariantcie uwzględniającym RSS na [REDACTED].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, wnioskodawca przetestował takie parametry jak: stopa dyskontowa kosztów, horyzont czasowy, średnia dawka PAR, średnie początkowe stężenie iPTH. Wnioskowanie o opłacalności PAR względem CIN zmieniło się w sytuacji, gdy testowano wartość dla średniej dawki PAR, wyznaczonej na podstawie opinii ekspertów – wartość ta jest większa niż w analizie podstawowej (0,0070 mg vs: 0,0079 mg). Zmiana wniosku nastąpiła również w sytuacji, gdy horyzont czasowy analizy skrócono do 1 roku, co wiąże się z faktem, że dawka PAR jest stopniowo zmniejszana w 1 roku podawania, natomiast dawka CIN jest stopniowo zwiększana.

Podstawowym zastrzeżeniem do analizy wnioskodawcy jest brak przetestowania w ramach analizy wrażliwości innych sposobów i okresów dostosowywania dawki oraz ustalania dawki na podstawie innych źródeł danych. Wartości dawek inicjujących, dawek podtrzymujących oraz średnich dawek raportowanych w badaniach (*Llach 2001, Barton 2003, Mitsopoulos 2006, Tonbul 2012*) nie są spójne, w tym również pomiędzy badaniami o zbliżonych wartościach wyjściowego iPTH. Ponieważ zmiany schematu dawkowania PAR w sposób istotny wpływają na wyniki analizy, to wnioski na temat opłacalności PAR względem CIN na podstawie analizy wnioskodawcy obarczone jest znaczną niepewnością.

W ramach obliczeń własnych Agencji dodano wariant analizy wrażliwości z wykorzystaniem wartości górnego zakresu dawki wskazanej przez ekspertów (9,2 µg) jako wartości dawki podtrzymującej. Koszt inkrementalny dla wariantu z RSS i bez RSS wyniósł odpowiednio [redacted] PLN oraz 14 955,70 PLN, a cena maksymalna [redacted] PLN oraz 220,46 PLN.

Przeprowadzono także obliczenia przy wykorzystaniu dawki podtrzymującej z badania Mitsopoulos 2006 (4,1 µg). Ponieważ testowana dawka podtrzymująca jest niższa od tej przyjętej w analizie podstawowej wnioskodawcy to i koszt inkrementalny jest znacznie niższy [redacted].

Rozszerzenie analizy wrażliwości o inne warianty miało na celu pokazanie, że niewielkie zmiany założeń odnośnie do dawkowania PAR istotnie wpływają na wyniki analizy.

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

Ponieważ w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano badanie kliniczne z randomizacją, w którym wykazano przewagę PAR nad CIN w zakresie redukcji iPTH, to należy uznać, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius) stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach Wykazu leków refundowanych, w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w programie lekowym. Wnioskodawca założył utworzenie nowej odrębnej grupy limitowej. Analiza została wykonana w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej).

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z Polskiego Rejestru Nefrologicznego, badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych oraz danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia. Ze względu na brak różnic w kryteriach włączenia pomiędzy obecnie obowiązującym Programem lekowym, a projektem Programu lekowego uznano, że populacja, która będzie stosować parykalcytol, jest tożsama z liczbą

chorych już leczonych cynakalcetem, a w ramach populacji docelowej chorym dobrana zostanie odpowiednia terapia, co skutkuje podziałem rynku pomiędzy parykalcytol a cynakalcet (udział parykalcytolu: 23% w I roku, 45% w II roku i 68% w III roku, na podstawie opinii ekspertów klinicznych). Na podstawie powyższego oszacowano, iż w I roku leczeniem zostanie objętych 375 (370 - 440) pacjentów, w II roku - 774 (759 - 988), w III roku - 1191 (1160 - 1645).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące, tj. jedynie koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc (PAR i CIT). Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Realizacja scenariusza nowego, w porównaniu do sytuacji obecnej, spowoduje, według wnioskodawcy, obniżenie wydatków z perspektywy płatnika publicznego (oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej) w wersji bez RSS, w wariantcie prawdopodobnym, o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,25 mln PLN w roku 2016 oraz 0,38 mln PLN w roku 2017, natomiast w wersji z RSS:

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane wyłącznie z refundacją ceny leku Paricalcitol Fresenius w populacji docelowej, w wariantcie prawdopodobnym,

W wariantcie minimalnym, w wersji bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika publicznego obniżą się o 0,12 mln PLN w roku 2015, 0,24 mln PLN w roku 2016 oraz 0,37 mln PLN w roku 2017, natomiast w wersji

W wariantcie maksymalnym natomiast, w wersji bez RSS, inkrementalne wydatki płatnika publicznego obniżą się o 0,14 mln PLN w roku 2015, 0,32 mln PLN w roku 2016 oraz 0,53 mln PLN w roku 2017, natomiast w wersji

Na podstawie obliczeń weryfikacyjnych w Agencji stwierdzono, iż w największym stopniu na wyniki BIA wpływa dawkowanie, a jest parametrem niepewnym. Z tego względu wykonano obliczenia własne uwzględniając dwie różne dawki podtrzymujące: dawkę podtrzymującą stanowiącą średnią z górnego zakresu dawkowania wskazanego przez ekspertów tj. 9,2 µg (wariant ten jest spójny z wartościami raportowanymi w badaniu Barton 2003 [średnie iPTH 705±423 pg/ml] o 18-miesięcznym okresie obserwacji, gdzie średnia dawka na podanie wynosiła ok. 9,5 µg) oraz dawkę podtrzymującą z publikacji Mitsopoulos 2006 tj. 4,1 µg. Przy wykonywaniu obliczeń własnych zaktualizowano również dane historyczne dotyczące refundacji leków stosowanych obecnie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia (wnioskodawca oparł się na danych do stycznia 2014 r. natomiast w obliczeniach Agencji wykorzystano dane do sierpnia 2014 r.).

W zależności od przyjętego dawkowania łączne inkrementalne koszty wahają się w wariantcie bez RSS od -2,23 mln PLN w roku 2015, -4,56 mln PLN w roku 2016 oraz -7,07 mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki podtrzymującej z publikacji Mitsopoulos 2006) do 1,94 mln PLN w roku 2015, 4,00 mln PLN w roku 2016 oraz 6,14 mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki stanowiącej górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów), natomiast w wariantcie z RSS koszty wahają się od PLN w roku 2015, mln PLN w roku 2016 oraz mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki podtrzymującej z publikacji Mitsopoulos 2006) do mln PLN w roku 2015, mln PLN w roku 2016 oraz mln PLN w roku 2017 (przyjęcie dawki stanowiącej górny zakres dawkowania wskazany przez ekspertów).

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Agencja nie zgłasza uwag do zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. Biorąc jednak pod uwagę, iż dawkowanie jest parametrem wysoce niepewnym i który w największym stopniu wpływa na wysokość wydatków budżetowych, konieczne jest zaproponowanie dodatkowego instrumentu



dzielenia ryzyka, polegającego, na przykład, na porozumieniu cenowo-wolumenowym. Takie porozumienie ograniczy ryzyko płatnika związane z niepewnością dotyczącą dawkowania.

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

Ekspertki kliniczni, którzy przekazali Agencji swoje opinie, zwracają uwagę na pewne elementy opisu programu, które wymagałyby doprecyzowania lub modyfikacji:

- przy początkowym wyborze terapii II-liniowej, według konsultanta krajowego (KK), należy uwzględnić stężenie wapnia w surowicy: u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8,5 – 9,5 mg/dl) stosować z wyboru paricalcitolowi, natomiast przy wartościach wapnia w górnej połowie zakresu normy (9,6 – 10,5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii rozpocząć terapię II-liniową od cynakalctu;
- z treści programu wynika, że nie jest przewidziane stosowanie obydwu preparatów, tj. parykalcytolu i cynakalctu, u tego samego pacjenta; niemniej jednak, zarówno ogólnowsiatkowe wytyczne postępowania w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (KDIGO 2009) oraz badanie kliniczne z randomizacją IMPACT SHPT, zakładają możliwość stosowania tych preparatów w połączeniu, w uzasadnionych klinicznie przypadkach;
- według KK w dz. nefrologii, nie jest merytorycznie zasadne ograniczanie programu do chorych hemodializowanych; taki sam dostęp do leczenia powinni mieć chorzy dializowani otrzewnowo, zwłaszcza, że jest to grupa małoliczna.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) nie wykazała, według wnioskodawcy, wzrostu kosztów refundacji, nie złożył on analizy racjonalizacyjnej.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego wskazania (Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii 2010; Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2009; Japanese Society for Dialysis Therapy, JSdT, 2008; National Institute of Clinical Excellence, NICE 2007; The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI 2003 i 2005), ale tylko w trzech mowa jest o parykalcytolu.

NICE 2007 i NKF KDOQI 2003 wymieniają parykalcytol jako opcję terapeutyczną dla pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc, obok kalcytriolu, alfakalcydolu lub dokserkalcyferolu. Podobnie, polskie rekomendacje Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z 2010 roku zalecają stosowanie aktywnych analogów witaminy D nowej generacji (parykalcytol) obok kalcytriolu, alfakalcydolu w przypadku zwiększonych ponad zakres lub szybko zwiększających się stężeń PTH w surowicy.

Parykalcytol otrzymał pozytywną rekomendację jedynie od szwedzkiego TLV (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency) w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych, pod warunkiem obniżenia ceny leku. Parykalcytol nie był przedmiotem oceny NICE. Pozostałe odnalezione rekomendacje (tj. All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2009, Scottish Medicine Consortium, SMC 2008, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC 2011) dla tego leku były negatywne, a kluczowym argumentem była niepewność co do efektywności klinicznej i kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Paricalcitol Fresenius jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), tj. w Austrii oraz Portugalii. Lek jest rozliczany w ramach procedury szpitalnej, nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka. Rozpatrywany lek jest dostępny w 1 z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*, tj. w Portugalii.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.10.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-18-2/AD14, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum), 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek, kod EAN: 5909990942060; we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 368/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Paricalcitol Fresenius (paricalcitolum) (EAN: 5909990942060) w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 368/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie oceny leku Paricalcitol Fresenius (paricalcitolum) (EAN: 5909990942060) w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”
2. Raport nr AOTM-OT-4351-33/2014 Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego. Analiza weryfikacyjna.