



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mimpara (Cinacalcetum)

w ramach programu lekowego „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)”

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania
ze środków publicznych leków we wskazaniach
innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu
Leczniczego

Opracowanie: AOTM-OT-434-31/2014

Warszawa, 23 grudnia 2014 r.

Wykaz skrótów

<p>AAM – (ang. – <i>Aggressive Angiomyxoma</i>) naczyńniakośluzak agresywny</p> <p>ACSS – American Cancer Society Study</p> <p>AOTM / Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>BMD - mineralna gęstość kości, (ang. bone mineral density).</p> <p>Ca – wapń,</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności</p> <p>CIN - cynakalcet</p> <p>CO-I – Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie</p> <p>DMBA – dimetylobenzatracen</p> <p>ESMO – (ang. – <i>European Society for Medical Oncology</i>) Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</p> <p>ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage renal disease)</p> <p>FDA – (ang. – <i>Food and Drug Administration</i>) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków</p> <p>GFR – współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated <i>glomerular filtration rate</i>)</p> <p>GnRH – (ang. – <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>) hormon uwalniający gonadotropinę</p> <p>HPT – (ang. <i>hyperparathyroidism</i>) nadczynność przytarczyc</p> <p>HTA – (ang. – <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>iPTH – natywny parathormon (ang. <i>intact Parathyroid Hormone</i>),</p> <p>KTx – przeszczep nerki</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>LPR – leuprorelina</p> <p>MRI – (ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i>) rezonans magnetyczny</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>PChN – przewlekła choroba nerek</p> <p>PNN – przewlekła niewydolność nerek (5. Stadium PChN),</p> <p>PTH - parathormon (ang. <i>Parathyroid Hormone</i>),</p> <p>RCT – (ang. – <i>Randomized Controlled Trial</i>) badanie kontrolowane z randomizacją</p> <p>RK – Rada Konsultacyjna</p> <p>RP – Rada Przejrzystości</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>UCa/Cr – wskaźnik wapniowo-kreatyninowy (ang. urinary calcium to creatinine ratio), wskazuje stabilność funkcji nerkowych</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>WNP - Wtórna nadczynność przytarczyc</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p>

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	6
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	7
2.2.1. Interwencja oceniana	7
2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	7
2.2.2. Opis proponowanego programu lekowego	8
2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	8
2.3. Komparatory.....	9
2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	9
2.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję	10
2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	10
w Polsce	10
2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	10
w Polsce	10
2.4. Opis świadczeń alternatywnych	11
2.5. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
3. Opinie ekspertów.....	12
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	14
4.1. Rekomendacje kliniczne	14
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
5. Finansowanie ze środków publicznych	18
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	18
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce.....	19
6. Analiza kliniczna	21
6.1. Metodologia analizy klinicznej.....	21
6.2. Wyniki analizy klinicznej.....	22
6.3. Bezpieczeństwo	27
1. Podsumowanie	28
1.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	28
1.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania	28
2. Piśmiennictwo.....	32
3. Załączniki.....	32
3.1. Strategia wyszukiwania publikacji	32
3.2. Diagram PRISMA.....	34

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RR)
i znak pisma zlecającego

17-12-14
MZ-PLA-4610-180(1)/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 30 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016297, Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 60 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016341, Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 90 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016389 w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)” – wskazanie pozarejestrycyjne.

Typ zlecenia: art. 40 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.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Podstawa zlecenia:

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Mimpara (Cinacalcetum)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)” – wskazanie pozarejestrycyjne

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-180(1)/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy *leków*:

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 30 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016297,

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 60 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016341,

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 90 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016389

w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)” – wskazanie pozarejestacyjne.

Wraz ze zleceniem MZ do AOTM przekazano również projekt programu lekowego „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)”

[Źródło: korespondencja MZ]

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Wykazano, że po transplantacji nerki (KTx, *kidney transplantation*) u większości chorych, nawet tych, u których usunięto ze schematu leczenia immunosupresyjnego glikokortykosteroidy, występuje postępująca utrata masy kostnej, a jej głównym wyznacznikiem jest nasilenie zaburzeń gospodarki mineralnej, w tym zwłaszcza trzeciorzędowa nadczynności przytarczyc (TNP) [Rutkowski 2014]. TNP to pojawienie się hiperkalcemii u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc, czyli odwracalnym stanem zwiększonego wydzielania parathormonu przez wtórnie przerośnięte przytarczycy wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc [Gajewski 2014].

Epidemiologia

Ocenia się, że w pierwszych 12 miesiącach po KTx u około 50% chorych występują zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym u 1/4 chorych z prawidłową czynnością graftu [Rutkowski 2014].

Etiologia i patogeneza

Do zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej dochodzi najczęściej w następstwie przetrwałej nadczynności przytarczyc, która przybiera postać autonomiczną (tzw. trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc). Rzadziej pojawiają się one *de novo* wskutek zaburzeń czynności wydalniczej graftu, występującej albo wkrótce po przeszczepieniu, gdy przeszczepiony narząd nie podejmuje jeszcze funkcji, albo w odległym okresie w następstwie przewlekłej, postępującej dysfunkcji przeszczepu. Ten drugi rodzaj zaburzeń wykazuje tendencję do stopniowego ustępowania, jeśli doszło do poprawy czynności przeszczepu i dlatego stanowi problem jedynie w pierwszym okresie po przeszczepieniu [Rutkowski 2014].

Obraz kliniczny

Hiperkalcemia stanowi najczęstszą manifestację laboratoryjną trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc. Występuje ona u ponad połowy biorców przeszczepu w okresie pierwszych 3 miesięcy od zabiegu transplantacji. Typowym zaburzeniem biochemicznym, obserwowanym we wczesnym okresie po przeszczepieniu, jest także hipofosfatemia. Jej nasilenie jest tym większe, im bardziej zaawansowane były zaburzenia mineralne i kostne przed przeszczepieniem. W tego rodzaju zaburzeniach obserwuje się również podwyższone stężenie PTH w surowicy [Rutkowski 2014].

Diagnostyka

Diagnostyka TNP opiera się na badaniach laboratoryjnych mających na celu stwierdzenie: hipokalcemii, hipofosfatemii, zwiększonego stężenia PTH (10-krotne przekroczenie górnej granicy normy), zwiększonego stężenia wskaźników obrotu kostnego (osteolizy i osteogenezy) oraz badań obrazowych ujawniających powiększenie przytarczyc [Gajewski 2014].

Leczenie

Nie opracowano do tej pory skutecznej strategii leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych występujących po KTx. U tych chorych możliwości stosowania leków, które wpływają na zwiększenie masy kostnej (np. bisfosfonianów), są bardzo ograniczone z uwagi na podwyższone ryzyko działań niepożądanych oraz brak wystarczających doświadczeń klinicznych. Pozytywne efekty przynosi stosowanie chlorowodoru cynakalcetu.

U ponad 10% chorych po KTx przetrwała nadczynność przytarczyc wymaga chirurgicznego usunięcia przytarczyc [Rutkowski 2014].

Rokowanie

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej po KTx mają niekorzystne następstwa kliniczne. Hiperkalcemia sprzyja deponowaniu związków wapnia w obrębie graftu (nefrokalcynoza) i w układzie naczyniowym, przez co wpływa niekorzystnie na czynność przeszczepionej nerki, może być przyczyną zaburzeń rytmu serca i czynności przewodu pokarmowego oraz wpływa na wystąpienie objawów neurologicznych i psychiatrycznych. Hipofosfatemia przyczynia się do zaburzeń mineralizacji kości i ich złamań. U biorców przeszczepu ryzyko złamań kości, zwłaszcza kompresyjnych złamań kręgow, jest 4-krotnie większe niż w populacji ogólnej. W części badań wykazano też związek pomiędzy zwiększonym ryzykiem utraty czynności nerki przeszczepionej ze zwiększonym stężeniem PTH w surowicy po przeszczepieniu [Rutkowski 2014].

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia – wg. opinii ekspertów klinicznych.

Skutek	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński - Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	
przedwczesny zgon	Hiperkalcemia może prowadzić do przełomu hiperkalcemicznego, który jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Dla oceny ryzyka przełomu hiperkalcemicznego, bardzo ważna jest wartość stężenia wapnia jak i stopień jego narastania. Hiperkalcemia może przyczyniać się także do wytrącania się nierozpuszczalnych soli wapnia w cewkach oraz mięszu nerek, co komplikować może czynność przeszczepionego narządu
niezdolność do samodzielnej egzystencji	Hiperkalcemia wywołuje wiele objawów ze strony różnych narządów, jednak w małym stopniu przyczynia się do niezdolności do samodzielnej egzystencji
niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa)	Choroba podstawowa (choroba nerek) w największym stopniu determinuje zdolność do podjęcia pracy. Hiperkalcemia jak i inne zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, pogłębiają objawy choroby podstawowej
przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Zaburzenia mają charakter zaburzeń przewlekłych
obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej	Hiperkalcemia obniża jakość życia, gdyż może być powodem wielu objawów ze strony wielu narządów
Prof. dr hab. Marian Klinger - Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	
przedwczesny zgon	Utrzymywanie się hiperkalcemii i nadczynności przytarczyc sprzyja pogorszeniu funkcji przeszczepu nerki i rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych, w efekcie stwarza zagrożenie przedwczesnym zgonem.
Prof. dr hab. Lech Cierpka - Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	
przedwczesny zgon	Następstwa zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej: <ul style="list-style-type: none"> • Utrata masy kostnej z ryzykiem złamań kości • Zaburzenia rytmu serca • Zaburzenia przewodopokarmowego • Utrata nerki przeszczepionej

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 2. Oceniana interwencja – Mimpara (cinacalcetum)

Substancja czynna	Cinacalcetum
Kod ATC	H05BX01
Grupa farmakoterapeutyczna	substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwprzytarczycowe
Wnioskowane postacie i drogi podania cinacalcetu	Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 30 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016297, Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 60 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016341, Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 90 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016389

[Źródło: ChPL Mimpara]

Mechanizm działania:

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

[Źródło: ChPL Mimpara]

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Mimpara jest zarejestrowany następujących wskazaniach:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. *hyperparathyroidism* - HPT) u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwale dializą.
- Produkt Mimpara może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne.
- Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:
 1. z rakiem przytarczyc.
 2. z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

[Źródło: ChPL Mimpara]

Mimpara® firmy Amgen otrzymała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 22 października 2004 (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2009) [ChPL Mimpara]. Obecnie podmiotem odpowiedzialnym na terenie RP dla przedmiotowej technologii medycznej jest firma Amgen Europe B.V. Natomiast Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na dopuszczenie cynakalcetu (pod nazwą handlową **Sensipar®**; firmy Amgen) do obrotu na terenie USA w marcu 2004 r.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021688s20_21_22lbl.pdf]

2.2.2. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 3. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> pacjenci po przeszczepieniu nerki z zachowaną czynnością graftu; hiperkalcemia ze stężeniem wapnia całkowitego powyżej 11 mg/ml (2,75 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach w ciągu miesiąca; stężenie iPTH powyżej 120 ng/l; brak przeciwwskazań do zastosowania leczenia cynakalcetem; wiek powyżej 18 lat. <p>Kryteria muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej w wyniku niewydolności przeszczepu; Nadwrażliwość na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą; Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia; Stężenie iPTH poniżej 65 ng/l; Stężenie wapnia całkowitego w surowicy poniżej 8,4 mg/ml.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> stężenie wapnia całkowitego w surowicy (dwukrotny pomiar w ciągu miesiąca); stężenie fosforanów w surowicy; stężenie iPTH w surowicy.
Dawkowanie i sposób podawania	<p><u>Dawkowanie cynakalcetu</u></p> <ol style="list-style-type: none"> zalecana dawka początkowa cynakalcetu wynosi 30 mg raz na dobę; Dawkę można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia normalizacji stężeń wapnia i PTH
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> Badania wykonywane w okresie pierwszych 3 msc leczenia: <ol style="list-style-type: none"> stężenie wapnia całkowitego w surowicy - co 4 tygodnie; stężenie fosforanów w surowicy - co 4 tygodnie; stężenie iPTH w surowicy - co 3 miesiące Badania wykonywane od 4 msc leczenia: <ol style="list-style-type: none"> stężenie wapnia całkowitego w surowicy - co 2 miesiące; stężenie fosforanów w surowicy - co 2 miesiące; stężenie iPTH w surowicy - co 3 miesiące.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> Gromadzenie dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów NFZ; Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
Określenie czasu trwania w programie	<ol style="list-style-type: none"> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjentów z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3. W przypadku uzyskania sześciomiesięcznej normalizacji stężenia wapnia w surowicy w zakresie wartości prawidłowych (8,5-10,5 mg/dl) należy dokonać próby odstawienia cynakalcetu. Jeżeli stężenie wapnia wzrośnie powyżej 11 mg/dl, należy włączyć chorego ponownie do programu.

2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W poniższej tabeli zebrano informacje o stanowiskach Agencji w zakresie finansowania przedmiotowej technologii ze środków publicznych. Cynakalcet nie był oceniany wcześniej w rozważanym wskazaniu. Należy zwrócić uwagę, że pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości dotyczą stosowania cynakalcetu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 N25.8 (leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych) oraz w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa.

Tabela 4. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa AOTM, dotyczące przedmiotowej technologii.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Mimpara (cynakalcet)			
Zmiana warunków realizacji świadczenia,	Stawisko RK nr. 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009	<u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne <u>zakwalifikowanie</u> programów zdrowotnych: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów	<u>Zalecenie:</u> rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego, <u>Uzasadnienie:</u>

terapeutyczny program zdrowotny „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowa”	r. Rekomendacja nr 43/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r.	hemodializowanych....” <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.	Przyjęcie proponowanych zmian warunków realizacji świadczenia może spowodować poprawę dostępności do leczenia onkologicznego dla chorych wymagających niestandardowej terapii substancjami, które nie znajdują się w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.
Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.	Stanowisko RK nr. 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych cynakalcetu (Mimpara) <u>Uzasadnienie:</u> Cynakalcet skutecznie obniża poziom parathormonu, fosforanów i wapnia u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i w przypadku niemożności usunięcia przytarczyc jest jedyną opcją terapeutyczną. Jednakże jego stosowanie wymaga ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowania, głównie ze względu na częste występowanie obniżonego poziomu wapnia we krwi i możliwość zbyt dużego spadku stężenia PTH we krwi. Dostępne dowody naukowe nie wykazują efektywności leczenia cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Wpływ terapii na ryzyko zgonu był nieistotny statystycznie i klinicznie. Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niewiarygodna i nie pozwala na wyciągnięcie nawet szacunkowych wniosków na temat kosztowej efektywności terapii cynakalcetem. <u>Dodatkowe uwagi Rady:</u> Zdaniem Rady celowe mogłoby być rozważenie możliwości finansowania ze środków publicznych leczenia cynakalcetem w przypadkach, w których jest to jedyna opcja terapeutyczna, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewniłby ścisłe przestrzeganie wskazań oraz monitorowanie terapii.	Brak
Świadczenie odrębnie kontraktowane w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą.	Uchwała RK nr. 38/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych cynakalcetu (Mimpara®) <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano, że cynakalcet istotnie zmniejszał ryzyko paratyroidektomii, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złamań w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Wpływał także na obniżenie poziomu parathormonu, wapnia i fosforu we krwi. Pomimo wątpliwości dotyczących wiarygodności i precyzji kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość (prawdopodobne znaczne niedoszacowanie kosztów inkrementalnego efektu zdrowotnego mierzonego za pomocą QALY) Rada Konsultacyjna uznała, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą są dobrze udokumentowane i na tyle istotne, że uzasadniają finansowanie ze środków publicznych.	Brak

[Źródło: opracowanie własne AOTM]

2.3. Komparatory

2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela 5. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu – wg. opinii ekspertów.

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
--------------------------	--------

Prof. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Nie ma technologii medycznych, które mogłyby być stosowane w omawianym wskazaniu. Pewną rolę, acz bardzo ograniczoną, w leczeniu hiperkalcemii mogą mieć takie leki jak bisfosfoniny czy denosumab - ograniczenia wynikają z faktu, iż leki te obniżają „obrot kostny”, co u pewnej grupy osób z osteodystrofią nerkową (m.in. adynamiczną chorobą kości) jest niekorzystne.
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Obecnie w sytuacji klinicznej utrzymywania się nadczynności przytarczyc po przeszczepie nerki z towarzyszącą hiperkalcemią nie jest dostępne postępowanie terapeutyczne nakierowane na obniżenie stężenia parathormonu i normalizację kalcemii. Praktykowana jest obserwacja, z dbałością o właściwe nawodnienie. Przy narastaniu zaburzeń następuje kwalifikacja do paratyreoidektomii .
Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Alternatywnym leczeniem jest usunięcie przytarczyc. Podaje się wyższość terapii cynacalcetem nad usunięciem przytarczyc: możliwość dostosowywania dawki do uzyskania optymalnych stężeń, możliwość leczenia prep. wit. D bez ryzyka wystąpienia hiperkalcemii oraz uniknięcie następstw samego zabiegu sunięcia przytarczyc.

2.3.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję

Tabela 6. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zastąpią wnioskowaną interwencję – wg. opinii ekspertów.

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	W chwili obecnej nie ma alternatywy dla omawianej technologii.
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Obecnie nie jest dostępne postępowanie terapeutyczne nakierowane na obniżenie stężenia parathormonu i normalizację kalcemii. Praktykowana jest obserwacja, z dbałością o właściwe nawodnienie.
Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Alternatywą pozostaje wycięcie przytarczyc

2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 7. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce – wg. opinii ekspertów.

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Nie ma alternatywy dla zachowawczej metody zmniejszenia PTH przez przytarczycę. Działaniem alternatywnym w leczeniu hiperkalcemii mogą być leki wspomniane wcześniej (bisfosfoniany, denosumab).
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Obecnie nie jest dostępne postępowanie terapeutyczne nakierowane na obniżenie stężenia parathormonu i normalizację kalcemii.
Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Usunięcie gruczołka przytarczyc

2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela 8. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce – wg. opinii ekspertów.

Imię i nazwisko eksperta	Opinia
Prof. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Brak porównania

Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Obecnie nie jest dostępne postępowanie terapeutyczne nakierowane na obniżenie stężenia parathormonu i normalizację kalcemii
Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Usunięcie gruczołka przytarczyc

2.4. Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie opinii ekspertów, które wpłynęły do Agencji oraz odnalezionych rekomendacji dot. zaburzeń gospodarki mineralnej po przeszczepie nerki, leczenie hiperkalcemii w przebiegu nadczynności przytarczyc opiera się na podawaniu bisfosfonianów, wit. D i jej aktywnych analogów oraz kalcytoniny. Jednak wymienione wyżej opcje terapeutyczne posiadają szereg ograniczeń. Podstawową formą leczenia pacjentów po przeszczepieniu nerki z hiperkalcemią (poziom wapnia powyżej 11,5 mg/ml) w przebiegu przewlekłej nadczynności przytarczyc jest więc ich usunięcie chirurgicznie. Zabieg paratyreidektomii może powodować uszkodzenie funkcji przeszczepionego organu (NDT 2008; 2013).

Optymalne wydaje się stosowanie terapii *off-label* (cynakalcetu), dla której trudno wskazać alternatywę w przedmiotowym wskazaniu, można więc stwierdzić, że brak jest świadczeń alternatywnych.

Cynakalcet jest już finansowany ze środków publicznych w Polsce, wykaz leków zawierających wnioskowaną substancję (Mimpara®), aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego (ICD-10 N25.8) zamieszczono w rozdziale 5.3. niniejszego opracowania.

2.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 9. Oszacowania populacji wg opinii ekspertów

Imię i nazwisko eksperta	Liczebność populacji wnioskowanej
Prof. dr hab. Marian Klinger Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	Częstość utrzymującej się po przeszczepieniu nadczynności przytarczyc należy ocenić na 10% populacji przeszczepionych . W Polsce z przeszczepioną nerką żyje ok. 11 tysięcy chorych, wielkość populacji kwalifikowanej do programu można szacować na 1 100 chorych .
Prof. dr hab. Lech Cierpka Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej	Według danych dostępnych z piśmiennictwa przetrwała nadczynność przytarczyc dotyczy 20–75% (średnio 50%) pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Według danych dostępnych w biuletynach Poltransplantu w ostatnich latach ilość przeszczepów wynosi 1000 – 1150 rocznie.

Według informacji znajdujących się w stanowisku polskich ekspertów (Rutkowski 2014), „przetrwała nadczynność przytarczyc dotyczy 20–75% (średnio 50%) pacjentów po przeszczepieniu nerki, przy czym hiperkalcemię obserwuje się u 15–20% badanych, hipofosfatemię — u 10–30% oraz podwyższone stężenie PTH w surowicy — u 30–75% chorych. Duży rozrzut w tym zakresie zależy od braku ustalonych jednorodnych kryteriów diagnostycznych”. Wykorzystując powyższe informacje oraz informacje o ilości transplantacji nerki można stwierdzić, iż rocznie będzie przybywać ok 75-86 pacjentów po przeszczepie nerki, z przetrwałą nadczynnością przytarczyc oraz hiperkalcemią.

Nie można dokładnie oszacować liczebności populacji ze względu na brak danych odnośnie parametrów opisanych w kryteriach włączenia do programu.

3. Opinie ekspertów

Agencja wystąpiła z prośbą o opinię ekspercką do trzech konsultantów krajowych tj. konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, endokrynologii oraz transplantologii. Otrzymano opinię od 3 konsultantów krajowych: w dziedzinie endokrynologii - prof. Andrzeja Lewińskiego, w dziedzinie transplantologii - prof. dr hab. Lecha Cierpkę oraz w dziedzinie nefrologii - prof. dr hab. Mariana Klingera.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. Andrzej Lewiński</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p><i>Leki z grupy kalcymimetyków, których przedstawicielem jest Cinacalcetum (Mimpara) naśladują działanie wapnia w stosunku do receptora wapniowo-wrażliwego (Ca-sensing receptor - CaSR). Można je określić mianem czynnościowych agonistów receptora CaSR, gdyż pod wpływem zmian w konformacji przestrzennej CaSR, receptor jest „uwrażliwiony” na jon wapniowy (Ca⁺⁺). Zatem ich działanie na CaSR przyczynia się do takiej reakcji komórek, jaką obserwuje się w hiperkalcemii. W przypadku przytarczyc prowadzi to do hamowania wytwarzania i sekrecji parathormonu (PTH). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stwierdza się, m.in. zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej (hipokalcemia, hiperfosfatemia, upośledzona przemiana witaminy D), których konsekwencją jest wzrost wydzielania PTH przez przytarczycę (wtórna nadczynność przytarczyc). W takich przypadkach, podawanie Cinacalcetum (Mimpara) u chorych dializowanych, ma na celu hamowanie wydzielania PTH przez przytarczycę i zapobieganie konieczności przeprowadzenia paratyreoidektomii. Jest to najczęstsze wskazanie do leczenia tym lekiem. Warto przy tym zaznaczyć, że u tych chorych stwierdza się często hipokalcemię bądź wartości wapnia oscylujące wokół dolnej wartości normy, co może doprowadzić do jeszcze większego obniżenia stężenia wapnia w surowicy krwi. Ponadto przytarczycę wydzielają PTH nie tylko w odpowiedzi na hipokalcemię, ale także w pod wpływem hiperfosfatemii oraz hipowitaminy D. Być może właśnie dlatego dotychczasowe obserwacje chorych leczonych Cinacalcetem nie pozwalają stwierdzić, czy lek ten zmniejsza ryzyko śmierci z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [1]. U chorych dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek po transplantacji nerek mogą wystąpić 2 rodzaje zaburzeń przebiegających z hiperkalcemią: - hiperkalcemia w pierwszych kilku miesiącach, która po pewnym czasie ustępuje, a jest wynikiem przetrwałego działania PTH wydzielanego przez przytarczycę przed transplantacją. Hiperkalcemia ta częściej występuje u osób, które przyjmowały Cinacalcetum w trakcie dializoterapii; - hiperkalcemia wynikająca z trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc (wtórnie pierwotna nadczynność przytarczyc). Hiperkalcemia może przyczynić się do nieprawidłowego funkcjonowania nerki przeszczepionej, gdyż zwiększa się ryzyko kalcyfikacji w mięszu i cewkach nerkowych. Najlepszym sposobem obniżenia stężenia wapnia u takich chorych jest stosowanie Cinacalcetum. Jest to zatem terapia z wyboru i - częściowo - kontynuacja leczenia zapoczątkowana w okresie dializoterapii. Warto tutaj przytoczyć jeszcze inne wskazania dla podawania Cinacalcetum, tj. hiperkalcemia w przebiegu raka przytarczyc oraz pierwotną nadczynność przytarczyc u osób, u których nie można wykonać paratyreoidektomii. Mechanizm wykorzystywany przy użyciu Cinacalcetum w tych wskazaniach jest podobny to tego, jaki zachodzi u chorych po przeszczepie nerki, u których występuje utrzymująca się hiperkalcemia.</i></p>	<p>Nie stwierdzam</p>	<p><i>Podawanie Cinacalcetu chorym po przeszczepie nerki, u których wystąpiła hiperkalcemia, może być uznane za naturalną kontynuację podjętego wcześniej leczenia (w trakcie dializoterapii) - zmieniają się nieznacznie wskazania; w okresie dializ była to prewencja nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc poprzez hamujący wpływ na przytarczycę; w okresie po transplantacji - leczenie hiperkalcemii poprzez hamowanie wydzielania PTH. U większości chorych, hiperkalcemia ma charakter przemijający, co może skutkować wycofaniem się z prowadzonego leczenia. W przypadku pewnej grupy chorych, leczenie ma charakter bardziej przewlekły, a być może bardziej trwałe. Zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej u pacjentów z chorobami nerek prowadzą do wielu następstw klinicznych (wytrącanie się nierozpuszczalnych soli wapnia i fosforu w naczyniach). Cinacalcetum jest lekiem, dzięki któremu można dość efektywnie wpłynąć na wydzielanie PTH przez przytarczycę, dlatego jest to ważne narzędzie w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u osób po przeszczepie nerki.</i></p>

<p>Prof. dr hab. Marian Klinger</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> utrzymująca się po przeszczepieniu nerki nadczynność przytarczyc z hiperkalcemią sprzyja odkładaniu złogów wapnia w ścianie naczyniowej i przeszczepionym narządzie, z następstwami w postaci zwiększenia zagrożeń powikłaniami sercowo-naczyniowymi i pogorszeniem czynności przeszczepionego narządu; nadczynność przytarczyc u biorców przeszczepu nerki nasila destrukcyjny wpływ leczenia immunosupresyjnego na tkankę kostną, nasilając tendencję do złamań kości; paratyreoidektomia jako alternatywa leczenia cynacalcetem oznacza poddanie chorych trudnemu zabiegowi operacyjnemu i naraża na dodatkowe związane z nim powikłania. 	<p>Brak badań z randomizacją dowodzących, że interwencja terapeutyczna w postaci stosowania cynacalcetu przedłuża przeżycie chorych. Jest to jednak ograniczenie dotyczące wszystkich postępowań terapeutycznych w zakresie zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek, w których ze względu na zbyt krótki okres obserwacji i niedostateczną liczebność badanych grup nie udało się ostatecznie potwierdzić, że poprawa wskaźników biochemicznych przenosi się na najtwardszy punkt końcowy – śmiertelność.</p>	<p>Uważam, że argumenty za finansowaniem uzasadniają udostępnienie biorcom przeszczepu nerki możliwości leczenia cynacalcetem w programie lekowym. Rozwinięcie opinii znajduje się w stanowisku ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego i Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego z 2014 r. Po publikacji przywoływanego stanowiska ukazały się omawiane w nim wyniki badania z randomizacją oceniające efekty leczenia hiperkalcemii u biorców przeszczepu nerki. Wykazano w nim wysoką skuteczność cynacalcetu w obniżaniu hiperkalcemii ($p < 0,001$) vs PLC. Nie było natomiast między obiema grupami różnicy w gęstości tkanki kostnej, która w 13. msc obserwacji nie uległa w żadnej z grup wyraźnemu pogorszeniu.</p>
<p>Prof. dr hab. Lech Cierpka</p> <p>Konsultant Krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej</p>	<p>Cynacalcet okazał się bezpiecznym i skutecznym lekiem w leczeniu przetrwałych zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych po transplantacji nerki.</p> <p>Cynacalcet jest z powodzeniem stosowany u pacjentów po transplantacji nerki z przetrwałymi zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej we Francji, Norwegii, Hiszpanii, Grecji, Holandii, Szwajcarii.</p>	<p>Brak odpowiedzi.</p>	<p>U części pacjentów po przeszczepie nerki wykazano związek pomiędzy zwiększonym ryzykiem utraty nerki z zwiększonym PTH po przeszczepieniu. Lek daje możliwość kontrolowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u chorych po przeszczepieniu nerki.</p>

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym 2 polskie oraz 4 zagraniczne. Jedynie polska rekomendacja z 2014 r. odnosi się bezpośrednio do rozpatrywanego wskazania oraz do ocenianej interwencji - cynakalcetu. Pozostałe rekomendacje odnoszą się do szerszego problemu, jakim są choroby nerek, w tym do populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których m.in. występują zaburzenia gospodarki mineralnej lub/ oraz ryzyko chorób kości. W czterech z nich (Zespół ekspertów PTN i PTT 2014, Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu KK 2010, KDIGO 2009, NDT 2008) wymieniane są kalcymimetyki lub też bezpośrednio cynakalcet, jako jedna z interwencji terapeutycznych w leczeniu nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki. Ponadto istotne jest leczenie nadczynności przytarczyc we wczesnej fazie po przeszczepieniu nerki (NDT 2008).

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce, według opinii polskich ekspertów z 2014 r., opiera się na leczeniu zaburzeń gospodarki mineralnej po przeszczepie nerki (bisfosfoniany, witamina D i jej aktywne analogi, kalcytonina czy też chirurgiczne usunięcie przytarczyc) jednak posiadają one szereg ograniczeń, dlatego nie stanowią one skutecznej strategii leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych w rozpatrywanej populacji pacjentów. Natomiast denosumab, teryparatyd stanowiły przedmiot jedynie pojedynczych badań. Według stanowiska ekspertów stosowanie cynakalcetu u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc (TPTH) po przeszczepieniu nerki, daje obiecujące nadzieje. Zasadnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia CIN jest obecność hiperkalcemii ($Ca \geq 11$ mg/dl, 2,75 mmol/l tj. w załączonym programie lekowym) utrzymująca się w okresie powyżej 3 miesięcy od transplantacji (wykluczenie innych przyczyn niż przetrwałe zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz poziom iPTH ≥ 120 ng/l). Terapię należy rozpoczynać od 30 mg/dobę, dążąc do ustalenia docelowej dawki podtrzymującej na podstawie aktualnych stężeń wapnia i PTH w surowicy, nie przekraczając 180 mg leku /dobę. Po 6 msc utrzymywania się stężenia wapnia w surowicy w zakresie wartości prawidłowych należy podjąć próbę odstawienia cynakalcetu. Natomiast według polskich wytycznych z 2010 r. opartych na wytycznych KDIGO 2009 zasady postępowania farmakologicznego są takie same jak w PChN stadium 3 i 4, gdzie stosowane są kalcymimetyki oraz aktywne postacie witaminy D.

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii w przebiegu przewlekłej nadczynności przytarczyc wiele skutecznych metod ma szereg ograniczeń (bisfosfoniany w przypadku znacznej niewydolności nerek, $GFR < 30$ ml/min; witaminy D i jej analogi - hiperkalcemia jest przeciwwskazaniem do ich stosowania), dlatego paratyreidektomia wydaje się być jedyną opcją terapeutyczną. Według trzech odnalezionych rekomendacji (NDT 2008, 2013, NKF KDOQI 2003) w przypadku występowania nadczynności przytarczyc (poziom wapnia powyżej 11,5 mg/ml) zaleca się paratyreidektomię, jednak może powodować ona uszkodzenie funkcji przeszczepionego organu (NDT 2008; 2013). Natomiast potencjalna wyższość terapii cynakalcetem nad paratyreidektomią polega na możliwości doboru dawki leku dla uzyskania optymalnych stężeń wapnia i PTH w surowicy; uniknięciu powikłań związanych z PTx jak również stworzeniu możliwości leczenia witaminą D bez ryzyka wywołania hiperkalcemii (Zespół ekspertów PTN i PTT 2014). Wyniki wyszukiwania opisano w poniższej tabeli.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Stanowisko ekspertów Rutkowski 2014	<p>Istnieje kilka możliwych sposobów leczenia zaburzeń gospodarki mineralnej po przeszczepie nerki tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfoniany, które wpływają na zwiększenie masy kostnej - mają ograniczone zastosowanie ze względu na podwyższone ryzyko działań niepożądanych oraz brak wyników z doświadczeń klinicznych u chorych z upośledzoną czynnością nerek; • Witamina D i jej aktywne analogi – powodują jednak ryzyko hiperkalcemii i hiperfosfatemii, co w następstwie może nasilać wystąpienie zwapnień; • Kalcytonina, denosumab, teryparatyd (stanowiły przedmiot jedynie pojedynczych badań) • 10% chorych po przeszczepie wymaga chirurgicznego usunięcia przytarczyc (ryzyko powikłań oraz hipokalcemii lub również pogorszenie czynności nerki). <p>Według opinii ekspertów nie opracowano do tej pory skutecznej strategii leczenia zaburzeń mineralnych i kostnych w rozpatrywanej populacji pacjentów.</p> <p>Jednak stosowanie CIN u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc (TPTH) po przeszczepieniu nerki, daje obiecujące nadzieje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cynakalcet okazał się bezpiecznym i skutecznym lekiem w terapii zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej (hiperkalcemii) u chorych po KTx, co wykazano w licznych badaniach prospektywnych i retrospektywnych badań (Cohen 2012 - metaanaliza 21 badań, łącznie 411 pacjentów) oraz w badaniu RCT vs. placebo (Evenepoel 2014). W badaniu wykazano dużą skuteczność cynakalcetu w obniżeniu hiperkalcemii oraz w podwyższeniu stężenia fosforanów i obniżeniu stężenia PTH w surowicy. Jednocześnie wyniki tego badania wykazały, iż stosowanie cynakalcetu nie wpłynęło ujemnie na funkcję przeszczepionego narządu oraz na częstość występowania ostrego odrzucania. • Potencjalna wyższość terapii cynakalcetem nad paratyreoidektomią (PTX) polega na: <ul style="list-style-type: none"> ✓ możliwości doboru dawki leku dla uzyskania optymalnych stężeń wapnia i PTH w surowicy; ✓ uniknięciu powikłań związanych z nieskutecznym zabiegiem PTx lub też następstwami radykalnego usunięcia przytarczyc (ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości); ✓ stworzeniu możliwości leczenia przy pomocy witaminy D bez ryzyka wywołania hiperkalcemii. • Zasadnym wskazaniem do rozpoczęcia leczenia CIN jest obecność hiperkalcemii (Ca \geq 11 mg/dl, 2,75 mmol/l), utrzymująca się w okresie powyżej 3 miesięcy od transplantacji, (wykluczenie innych przyczyn niż przetrwałe zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, iPTH \geq 120 ng/l). Terapię należy rozpoczynać od dawki cynakalcetu 30 mg/dobę, dążąc do ustalenia docelowej dawki podtrzymującej. Nie powinno się przekraczać dawki leku 180 mg/dobę. • Dawka CIN powinna być dostosowana do aktualnych stężeń wapnia i PTH w surowicy. Co 3 miesiące należy określać stężenie iPTH w surowicy. • Terapię należy monitorować poprzez określanie co 4 tyg. (pierwsze 3 msc leczenia), a następnie co 8 tygodni odnośnie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy. Po 6 msc utrzymywania się stężenia wapnia w surowicy w zakresie wartości prawidłowych należy podjąć próbę odstawienia cynakalcetu. Zaleca się ocenę gęstości mineralnej kości na początku leczenia oraz co 12 miesięcy. • Ponadto CIN jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej po przeszczepie, jako lek <i>off-label</i>, w wielu krajach europejskich, tj.: Francja, Norwegia, Hiszpania, Grecja, Holandia czy Szwajcaria (Cohen 2012). <p>Zdaniem ekspertów w Polsce rozpowszechnienie informacji dotyczących wyników i potwierdzonej skuteczności stosowania cynakalcetu u osób po przeszczepie z hiperkalcemią a także wszczęcie starań o wprowadzenie dostępności CIN jako leku refundowanego na zasadzie wskazań <i>off-label</i> są uzasadnione.</p>
Europa	NDT 2013	<p>Paratyreoidektomia przeprowadzona przed przeszczepieniem nerki u pacjentów z nadczynnością przytarczyc redukuje ryzyko zgonu trzy razy, gdy paratyreoidektomia po przeszczepieniu nerki wydaje się powiązana z pogorszeniem funkcji zrazików nerkowych.</p>
Polska	Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu KK w dz. Nefrologii dot. rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych PChN, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku przeszczepienia nerki przy przetrwałej (trzeciorzędowej) nadczynności przytarczyc zasady postępowania farmakologicznego takie same jak w PChN stadium 3 i 4, tzn. kalcymimetyki oraz aktywne postaci witaminy D. Aktywne postaci wit. D nowej generacji (parikalcytol, dokserkalcyferol i inne) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż kalcytriol lub alfakalcydol. W przypadku nieskuteczności zaleca się paratyreoidektomię. W tej grupie chorych nie ustalono wskazań do podawania kalcymimetyków. • W stadium 1.-5.T PChN wskazane jest oznaczenie stężenia 25(OH)D i, w razie stwierdzenia jej niedoboru, wyrównanie go przy pomocy preparatów witaminy D lub, w razie ich nieskuteczności, zastosowanie jej aktywnych postaci. • po przeszczepieniu nerki istotne jest monitorowanie biochemicznych wskaźników gospodarki mineralnej, powinno być prowadzone z odpowiednią częstością. Inne zalecane oznaczenia obejmuje stężenie 25(OH)D w surowicy jednorazowo przy stwierdzeniu choroby, powtarzane zależnie od jej przebiegu i dla monitorowania skuteczności wyrównywania ewentualnych niedoborów. • Do pozostałych metod leczenia stosowanych w PChN-PMK: przy podawaniu steroidów w czasie pierwszych 3 msc po zabiegu przeszczepienia nerki należy dokonać oceny gęstości mineralnej kości, a w razie jej obniżenia, rozważyć podawanie witaminy D i bisfosfonianów. Przed podaniem bisfosfonianów wskazane jest wykonanie biopsji kości dla wykluczenia adynamicznej choroby kości.
Światowe wytyczne	KDIGO, 2009	<p>Choroby kości po przeszczepieniu nerki:</p> <p>W przypadku przeszczepienia nerki gdy występują zaburzenia biochemiczne to zasady postępowania farmakologicznego takie same jak w PChN stadium 3 -5 oraz zwiększyć częstość monitorowania skuteczności terapii oraz występowania działań niepożądanych. Zaleca się kontrolę poziomu 25(OH)D (2C).</p>

		<p>W ciągu 12 msc wybór metody leczenia (m.in. wit. D, kalcitriol/alfakalcidol oraz bisfosfoniany) powinien być podyktowany występowaniem lub też nie zaburzeń poziomu wapnia, fosforu, PTH, AP oraz 25(OH)D (2C). Rozsądne uważa się przeprowadzenie biopsji kości, szczególnie przed użyciem bisfosfonianów (gdy GFR > 30 ml/min) z powodu wysokiej częstości występowania adynamicznej choroby kości.</p> <p>U pacjentów z CKD 4–5 po przeszczepieniu nerek z niskim wskaźn kami biochemicznymi sugeruje się stosowanie algorytmu leczenia dla pacjentów z CKD 4-5 nie poddawanych dializom(2C).</p>															
Europa	NDT 2008 (na podstawie European Best Practice Guidelines)	<p>Prewencja oraz terapia chorób kości po przeszczepieniu nerki - powodem występowania chorób kości jest terapia immunosupresyjna, szczególnie wysokie dawki steroidów, w ciągu pierwszych 3 - 6 msc po przeszczepieniu. Według European Best Practice Guidelines 2002¹ zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wit. D - kalcitriol w dawce 0,25 – 0,5 µg/dz. lub cholekaciferol - 600 jednostek/dz. (hiperkalcemia jest przeciwwskazaniem); • wapno w dawce 1000 mg/dz. lub 1500 mg/dz u kobiet w okresie pomenopauzalny; • bisfosfoniany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem złamań, w przypadku dobrej funkcji przeszczepionej nerki (GFR > 60 ml/min). Wytyczne K/DOQI ograniczają stosowanie bisfosfonianów od wartości T-score > -2 SD². W tabeli poniżej przedstawiono dawkowanie bisfosfonianów po przeszczepieniu nerki. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Substancja czynna</th> <th>Nazwa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Coco 2003³</td> <td>Pamidronian 30 mg <i>i.v.</i> po 1, 2, 3, 6 msc</td> <td>Aredia®</td> </tr> <tr> <td>Grotz 2001⁴</td> <td>Ibadronian – 2 mg <i>i.v.</i> po 3, 6, 9 msc</td> <td>Bondro</td> </tr> <tr> <td>Kovac 2000⁵</td> <td>Alendronian 70 mg jeden raz w tyg. <i>p.o.</i></td> <td>Fosamc</td> </tr> <tr> <td>Nowacka-Cieciura 2006⁶</td> <td>Risendronian</td> <td>Actonel</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • unikanie stosowania diuretyków pętlowych; • hormonalna terapia zastępcza; • użycie kalcytoniny; • aktywność fizyczna, unikanie palenia nikoty; • leczenie nadczynności przytarczyc (obok hipofosfatemii oraz hipomagnezemii). Leczenie chorób kości u pacjentów po przeszczepieniu nerki z nadczynnością przytarczyc stanowi szczególne wyzwanie, ponieważ udowodniona terapia (wit. D oraz suplementacja wapnem) po wykonanym przeszczepie jest przeciwwskazana z powodu występowania hiperkalcemii a bisfosfoniany hamując resorpcję z kości ulegają akumulacji w kościach. Jeśli poziom PTH nie ulegnie normalizacji konieczna będzie paratyreidektomia, wtedy użycie bisfosfonianów może być związane z rozwojem adynamicznej choroby kości. Ważne jest leczenie nadczynności przytarczyc we wczesnej fazie po przeszczepieniu nerki poprzez przeprowadzenie paratyreidektomii lub stosowanie kalcyminetyków. Paratyreidektomia może mieć negatywny wpływ na przeszczepiony narząd. Natomiast stosowanie cynakalcetu w wielu badaniach wykazało spadek poziomu wapnia w surowicy oraz fosforu obok obniżenia poziomu PTH. • Ponadto zaleca się stosowanie (kontynuowanie) cynakalcetu od razu po przeszczepieniu nerki by uniknąć wystąpienia nadczynności przytarczyc, który wydaje się bardzo interesującą opcją terapeutyczną. • Zwraca się uwagę na brak wytycznych definiujących normalne stężenie PTH u pacjentów po przeszczepieniu nerki, dlatego też często używa się zakresu stężeń PTH dla pacjentów z chorobami nerek. 	Badanie	Substancja czynna	Nazwa	Coco 2003 ³	Pamidronian 30 mg <i>i.v.</i> po 1, 2, 3, 6 msc	Aredia®	Grotz 2001 ⁴	Ibadronian – 2 mg <i>i.v.</i> po 3, 6, 9 msc	Bondro	Kovac 2000 ⁵	Alendronian 70 mg jeden raz w tyg. <i>p.o.</i>	Fosamc	Nowacka-Cieciura 2006 ⁶	Risendronian	Actonel
Badanie	Substancja czynna	Nazwa															
Coco 2003 ³	Pamidronian 30 mg <i>i.v.</i> po 1, 2, 3, 6 msc	Aredia®															
Grotz 2001 ⁴	Ibadronian – 2 mg <i>i.v.</i> po 3, 6, 9 msc	Bondro															
Kovac 2000 ⁵	Alendronian 70 mg jeden raz w tyg. <i>p.o.</i>	Fosamc															
Nowacka-Cieciura 2006 ⁶	Risendronian	Actonel															
USA	NKF KDOQI 2003	<p>Paratyreidektomia, całkowita lub częściowa, może być zalecana w przypadku przewlekłej hiperkalcemii szczególnie gdy poziom wapnia $\geq 11,5$ mg/ml; 2,87 mmol/l) u pacjentów po przeszczepieniu nerki z nadczynnością przytarczyc jak również autotransplantacja tkanek przytarczyc .</p>															

¹ European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 4): 20–21.

² K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1–266.

³ Coco M, Glicklich D, Faugere MC *et al.* Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2669–2676

⁴ Grotz W, Nagel C, Poeschel D *et al.* Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1530–1537

⁵ Kovac D, Lindic J, Kandus A *et al.* Prevention of bone loss with alendronate in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2000; 70: 1542–1543

⁶ Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Baczkowska T *et al.* Bisphosphonates are effective prophylactic of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 165–167

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania cynakalcetu w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych (leczenie hiperkalcemii w przebiegu przewlekłej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence;
- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania cynakalcetu we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu przewlekłej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Jednakże, według polskiej rekomendacji klinicznej z 2014 r. (Rutkowski 2014) cynakalcet jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej po przeszczepieniu nerki, jako lek *off label*, w wielu krajach europejskich, takich jak: Francja, Norwegia, Hiszpania, Grecja, Holandia czy Szwajcaria. W źródle (Cohen 2012), do którego odwołują się autorzy tej rekomendacji nie odnaleziono danych potwierdzających tego stwierdzenia.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania ocenianego produktu leczniczego ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Finansowanie produktu leczniczego Mimpara w ramach obowiązującego Obwieszczenia MZ.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy											
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	5909990016297	1058,0, Cinacalcet	643,68	675,86	-	675,86	B.39.*	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. powł., 60 mg	28 tabl.	5909990016341		1281,96	1346,06	-	1346,06	B.39.*	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. powł., 90 mg	28 tabl.	5909990016389		1924,56	2020,79	-	2020,79	B.39.*	bezpłatne	0

* program lekowy: LECZENIE WTÓRNEJ NADCZYNNOCI PRZYTARCZY U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH (ICD-10 N25.8)

[Źródło: Załącznik do obwieszczenia DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.42 z dnia 22 października 2014 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.>]

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli znajdują się informacje dotyczące zrefundowanej liczby opakowań leku Mimpara oraz kwota refundacji. Poniższe dane otrzymano analizując informacje zamieszczone w komunikatach DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. Obecnie lek Mimpara refundowana jest w ramach programu lekowego „LECZENIE WTÓRNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH (ICD-10 N25.8)”.

Tabela 13. Liczba zrefundowanych opakowań oraz kwota refundacji produktu leczniczego Mimpara.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji
2013			
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 30 mg	17 562,37	12 026 216,29
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 60 mg	6 632,97	9 283 692,90
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 90 mg	2 316,62	5 120 882,14
Suma		26 511,96	26 430 791,32
2014 (styczeń - sierpień)			
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 30 mg	11 690,52	7 874 532,73
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 60 mg	4 725,85	6 433 362,36
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. powl., 90 mg	1 709,75	3 617 157,36
Suma		18 126,12	17 925 052,45

[Źródło: Komunikaty DGL NFZ]

Analiza ekonomiczna

Na podstawie badania Evenepoel 2014 próbowano oszacować wartość wskaźnika CER dla pierwszorzędnego punktu końcowego z tego badania tj. osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L).

Obliczono ilość dawek na jednego pacjenta jaka była potrzebna w całym badaniu wykorzystując dane opisane w Tabeli 2 badania Evenepoel 2014 oraz w poniższej tabeli.

Sumę dawek na jednego pacjenta obliczono mnożąc średnią ważoną dawkę w danym okresie, długość okresu (w tygodniach) oraz liczbę dni w tygodniu. Tak obliczoną sumę dawek na jednego pacjenta obliczono dla każdego okresu a następnie zsumowano wszystkie okresy.

Tabela 14. Dawkowanie na podst. badania Evenepoel 2014

Dawka [mg]/tydzień	20	26	52
30	17	15	17
60	21	19	17
90	11	10	11
120	5	3	3
180	3	5	5
Suma na jednego pacjenta w okresie	9578,95	3028,84	12980,38
ilość mg jaką przyjął jeden pacjent w ciągu całego badania (52 tygodnie leczenia)			25588,17

Biorąc pod uwagę średnią cenę za mg cynacalcetu tj. 0,803 PLN (obliczoną jako średnia z cen poszczególnych opakowań Mimparę ważona ich udziałem w rynku) obliczono ile kosztują roczny koszt terapii jednego pacjenta tj. **20 547,30 zł**.

Jako efekt przyjęto osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L) podczas fazy oceny skuteczności leku w grupie pacjentów z poziomem skorygowanego stężenia wapnia w osoczu >11,2 mg/dL czyli dla populacji bliższej wnioskowanej. Według badania 73,5% pacjentów osiągnęło ten punkt końcowy. Założono, że aby osiągnąć ten punkt końcowy należy ponieść roczne koszty terapii.

Tabela 15. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Parametr	Wartość
koszty	20 547,30 zł
efekty	0,735
CER	27 955,51 zł

Oznacza to, iż należy zapłacić ok. 28 tyś. aby u pacjentów z początkowym poziomem skorygowanego stężenia wapnia w osoczu >11,2 mg/dL, aby w ciągu roku osiągnąć spadek tego stężenia do wartości <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L).

Należy zauważyć, iż powyższe obliczenia mają charakter informacyjny gdyż wiążą się z dużymi ograniczeniami. Wnioskowanie na ich podstawie wiąże się z dużą dozą niepewności.

Analiza wpływu na budżet

W opinii eksperta klinicznego wskazano, iż populacja docelowa będzie wynosić ok. 1100 pacjentów.

Do obliczeń analizy wpływu na budżet wykorzystano ilość pacjentów wskazaną przez eksperta klinicznego jak również dwa warianty dawkowania również wskazane przez eksperta klinicznego. Dodatkowo przedstawiono wariant, w którym wykorzystano dawkowanie z badania

Tabela 16. Podsumowanie analizy wpływu na budżet.

Ekspert wersja podstawowa		
Dawka	Ilość pacjentów	Roczny koszt stosowania
30	500	4 384 380,00 zł
60	500	8 768 760,00 zł
135	100	3 945 942,00 zł
Suma		17 099 082,00 zł
Ekspert wersja minimalna		
Dawka	Ilość pacjentów	Roczny koszt stosowania
30	500	4 384 380,00 zł
60	500	8 768 760,00 zł
90	100	2 630 628,00 zł
Suma		15 783 768,00 zł
Dawkowanie na podst. badania Evenepoel 2014		
Ilość mg potrzebna na leczenie jednego pacjenta w ciągu roku	Roczny koszt stosowania	
25588,17	22 602 031,34 zł	

Wprowadzenie cynakalcetu w ramach proponowanego programu lekowego będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami refundacji cynakalcetu w wysokości od 15,8 mln do 22,6 mln PLN.

Należy zauważyć, iż powyższe obliczenia mają charakter informacyjny gdyż wiążą się z dużymi ograniczeniami. Wnioskowanie na ich podstawie wiąże się z dużą dozą niepewności.

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia opracowań pierwotnych i wtórnych dotyczących cynacalcetu stosowanego u pacjentów po przeszczepieniu nerki z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc Agencja przeprowadziła w dniu 19 grudnia 2014 r. wyszukiwanie w bazach:

- Medline via Pubmed,
- Embase via Ovid,
- The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono z użyciem następujących słów kluczowych: "cinacalcet", "mimpara", "hypercalcemia", "hyperparathyroidism", "transplant", "transplantation".

Dodatkowo, w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej, przeszukano strony internetowe: EMA, URPL i FDA. Wyszukiwanie przeprowadzono przy wykorzystaniu słów kluczowych uwzględniających wyłącznie wnioskowaną interwencję (nazwa substancji czynnej oraz nazwa handlowa).

Tabela 17. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego

parametr	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	pacjenci po przeszczepieniu nerki z hiperkalcemią w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc	Inne niż kryteria włączenia
Interwencja	Cinacalcet	Inne substancje lecznicze niż cinacalcet
Komparator	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Punkty końcowe	Nie ograniczono czułości wyszukiwania w tym obszarze znaczeniowym	
Metodyka	Badania wtórne: Metaanaliza, przegląd systematyczny; Badania pierwotne: badania RCT, w przypadku braku odnalezienia badań RCT - badania eksperymentalne z/bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne z/bez grupy kontrolnej, publikacje w postaci pełnych tekstów w języku polskim, angielskim oraz niemieckim.	Publikacje w postaci abstraktów, posterów i abstraktów konferencyjnych; publikacje w języku innym niż polski, angielski lub niemiecki, opisy serii przypadków, opisy przypadków, rejestry.

6.2. Wyniki analizy klinicznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 1 przegląd systematyczny: Cohen 2012,
- 1 RCT dla porównania CIN vs PLC.

Z uwagi na odnaleziony przegląd systematyczny Cohen 2012, odpowiadający ocenianemu problemowi decyzyjnemu w niniejszym opracowaniu opisano wyłącznie wyniki dla pojedynczych badań nieuwzględnionych w odnalezionym przeglądzie systematycznym. Z uwagi na odnalezione badanie RCT w poniższej analizie klinicznej nie uwzględniano badań o niższej jakości.

W poniższych tabelach zawarto charakterystykę i wyniki włączonych do analizy opracowań pierwotnych i wtórnych.

Tabela 18 Opis opracowań wtórnych włączonych do analizy dla cynakalcetu.

Publikacja	Rodzaj badania i metodologia	Kryteria włączenia i wyłączenia	Wyniki
Przeglądy systematyczne			
Cohen 2012 Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów ani źródeł finansowania	<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny i met analiza (analiza ilościowa i jakościowa), • okres objęty badaniem: 2004 do 26 stycznia 2012, • baza objęta wyszukiwaniem: MEDLINE oraz abstrakty the American Society of Nephrology Renal Week 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania RCT, prospektywne i retrospektywne, • populacja pacjentów z przeszczepem nerek i nadczynnością przytarczyc, • zastosowane interwencje: cynakalcet, • ocena w badaniu zmian w osoczym stężeniu wapnia i dodatkowo co najmniej jednego z parametrów: PTH, fosfor i kreatynina. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja inna niż pacjenci po przeszczepie nerki, • populacja badania <5 pacjentów, • czas leczenia <3 mies., • niewystarczające raportowanie wyników, • artykuły przeglądowe, badania 	<p>Do przeglądu włączono 21 badań z łączną populacją pacjentów N=411 po przeszczepie nerek z nadczynnością przytarczyc leczonych cynakalcetem, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 badań prospektywnych: Kruse 2005, Apostolou 2006, Leca 2006, Szwarz 2006, Bergua 2007, Serra 2007, Bergua 2008, Kamar 2008, Carrasco 2008, Lopez 2009, Moutzouris 2009, Toro 2009, Borstnar 2010, Guerra 2011, Schwarz 2011. • 6 badań retrospektywnych: Srinivas 2006, El-Amm 2007, Gomez 2008, Borchardt 2010, Copley 2010, Pinho 2011. <p>Żadne z badań nie było randomizowane.</p> <p>Długość leczenia cynakalcetem wahała się od 3 do 24 miesięcy, stosowane dawki wahały się w granicach 30-180 mg/dziennie. Gdzie było to raportowane, mediana wieku pacjentów wyniosła 54 lata, 56% pacjentów stanowili mężczyźni. Średnia czasu dializowania przed przeszczepem nerki wynosiła 75 miesięcy. W momencie włączenia do badania, średni czas po przeszczepie nerki wynosił 36 miesięcy.</p> <p><u>Wyniki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • istotne statystycznie zmniejszenie osocznego stężenia wapnia o 1,14 mg/dl (95% CI: -1,00; -1,28), • stężenie fosforu w surowicy istotnie statystycznie wzrosło o 0,46 mg/dL (95% CI: 0,28-0,64), • stężenie parathormonu istotnie statystycznie zmniejszyło się o 102 pg/mL (95% CI: -69; -134).

Publikacja	Rodzaj badania i metodologia	Kryteria włączenia i wyłączenia	Wyniki
		farmakokinetyczne.	<p>Przeprowadzono także analizę w podgrupach, w celu oceny związku:</p> <ul style="list-style-type: none"> wyjściowego stężenia osocznego wapnia > 10.5 mg/dL na końcowy wyn k PTH - wyższa wyjściowa wartość stężenia osocznego wapnia skorelowana była z większym zmniejszeniem końcowego PTH (zmniejszenie o 113 mg/dL w porównaniu do zmniejszenia o 52 mg/dL), wyjściowej wartości PTH > 300 pg/dL na końcowy wynik PTH – wyższa wyjściowa wartość PTH skorelowana była z większym zmniejszeniem końcowego PTH (zmniejszenie o 195 mg/Dl w porównaniu do zmniejszenia o 55 mg/dL), wyjściowej wartości kreatyniny > 1.5 mg/dL na końcowy wynik PTH - wyższa wyjściowa wartość kreatyniny skorelowana była z większym zmniejszeniem końcowego PTH (zmniejszenie o 109 mg/dL w porównaniu do zmniejszenia o 58 mg/dL). <p>Wiele badań oceniało efekt cynakalcetu na kalcynurię jako 24-godzinne wydalanie wapnia lub frakcjonowane wydalanie wapnia. Jedno z badań wykazało istotny statystycznie wzrost kalcynurii, dwa badania nie wykazały istotnego statystycznie zwiększenia się kalcynurii, cztery badania wykazały nieistotne statystycznie zmniejszenie kalcynurii, a dwa badania raportowały brak znaczących zmian bez raportowania ilościowych danych. Nerkowa ekskrecja fosforu była oceniana w sześciu badaniach (jako 24-godzinne wydalanie fosforu lub frakcjonowane wydalanie fosforu i obserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie ekskrecji fosforu.</p> <p>W trzech badaniach raportowano mineralna gęstość kości, przy czym w dwóch wykazano istotną statystycznie poprawę w gęstości mineralnej kości a w jednym nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano w 19 badaniach. Osoczowa kreatynina raportowana była w 14 badaniach, nie wykazano istotnej statystycznie zmiany w stężeniu kreatyniny: 0,02 mg/Dl (95% CI: -0,09; 0,06). Dwóch pacjentów zostało wycofanych z jednego badania z powodu pogorszenia funkcjonowania przeszczepu – nie określono, czy miał na to wpływ cynakalcet. Cynakalcet powodował hipokalcemię u siedmiu pacjentów, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym (5,8% pacjentów) było nietolerancja ze strony układu żołądkowo-jelitowego (nudności, wymioty, dyskomfort, biegunka). W większości przypadków zaburzenia te były łagodne i nie wymagały przerwania leczenia.</p> <p><u>Wnioski autorów przeglądu:</u> na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych, cynakalcet wydaje się bezpieczną i efektywną terapią w potransplantacyjnej nadczynności przytarczyc.</p>

Tabela 19 Charakterystyka badań włączonych do analizy dla cynakalcetu

Publikacja	Rodzaj badania	Kryteria włączenia i wyłączenia	Zastosowana interwencja	Charakterystyka włączonych pacjentów
Badania prospektywne				
Evenepoel 2014	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe badanie III fazy</p> <p>Randomizacja 1:1. Stratyfikacja randomizacji przez podstawowe skorygowane stężenia wapnia w osoczu ($\leq 11,2$ mg/dL [2,80 mmol/L] lub $> 11,2$ mg/dL [2,80 mmol/L]).</p> <p>Badanie typu <i>superiority</i>.</p> <p>Kontrolę pacjentów przeprowadzano według określonego protokołem interwału</p> <ul style="list-style-type: none"> • podczas fazy titracji (1 dzień, tyg.: 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18 oraz 20), • podczas fazy oceny skuteczności (tyg. 22,24,26), • podczas fazy leczenia podtrzymującego (tyg. 34,42 oraz 52), • <i>follow-up</i> po zakończeniu leczenia (tydz. 56). <p>Ocena wg skali Jadad: 3/5</p> <p>Źródło finansowania: Amgen Inc.</p>	<p>Kryteria włączenia do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq • pacjenci z pierwszym lub kolejnym przeszczepem nerek na ≥ 9 tygodni i ≤ 24 miesięcy przed pierwszą dawką leku w badaniu, • funkcjonujący, stabilny przeszczep nerki zdefiniowany jako GFR (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m² (przewlekła choroba nerek w stadium 3 lub lepszym), • skorygowane całkowite stężenie wapnia w osoczu $> 10,5$ mg/dL (2,63 mmol/L), zdefiniowane jako średnia dwóch wartości otrzymanych w wyniku skriningu, • oznaczenie <i>intact PTH</i> (iPTH) > 100 pg/mL (10,6 pmol/L), • 4 tygodniowy okres wypłukiwania w przypadku otrzymywania cynakalcetu przez dłużej niż 14 dni po przeszczepie, • pisemna zgoda na udział w badaniu, • niedozwolone było stosowanie podczas badania: bisfosfonianów, analogów witaminy D, suplementów wapnia, leków wiążących fosforany lub 	<p>Cynakalcet vs placebo</p> <p>Podawanie cynakalcetu rozpoczęto od dawki startowej 30 mg/dzień (doustnie). Cynakalcet lub placebo były titrowane co 4 tygodnie podczas faz titracji dawki oraz podtrzymującej (dawka maksymalna 180mg/dzień) na podstawie poziomu iPTH, skorygowanego stężenia wapnia w surowicy oraz oceny bezpieczeństwa terapii. Badacze byli poinformowani o konieczności zmniejszenia dawki leku jeżeli dwie kolejne wartości skorygowanego stężenia wapnia w osoczu wyniosą $< 8,4$ mg/dL (2,1 mmol/L) lub jeżeli trzy kolejne pomiary iPTH < 35 pg/mL (3,7 pmol/L) lub jeżeli pacjent doświadczy zdarzeń niepożądanych wymagających redukcji dawki. Za wyjątkiem leków wymienionych jako niedozwolone, dodatkowe leki były dozwolone w celu kontroli zdarzeń niepożądanych i przetrwałej HPT zgodnie z lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej.</p> <p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu $< 10,2$ mg/dL (2,55 mmol/L) podczas fazy oceny skuteczności leku. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana lub zmiana procentowa w porównaniu do stanu początkowego odnośnie parametrów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gęstości mineralnej kości (BMD, ang. <i>bone mineral density</i>), ▪ średnie całkowite stężenie wapnia we krwi, (ang. <i>mean total serum calcium</i>), ▪ stężenie iPTH, fosforu w surowicy ▪ funkcjonowanie przeszczepu nerki (eGFR) podczas fazy oceny leku, lub w tyg. 52. 	<p>Do badania zrandomizowano 114 pacjentów, w tym 57 do grupy cynakalcetu oraz 57 do grupy placebo. Badanie ukończyło 104 pacjentów (91,2%). 10 pacjentów przerwało udział w badaniu, w tym 5 pacjentów w grupie cynakalcetu.</p> <p>Wśród włączonych pacjentów, mediana wieku wyniosła 52,3. Odsetek mężczyzn wyniósł 55,3%. Średni czas od pierwszej dializy do przeszczepienia nerki (ang. <i>dialysis vintage</i>) wyniósł 62,4 (SD=40,1) miesięcy a mediana wieku przeszczepu wyniosła 7,2 (SD=4,5) miesiąca.</p> <p>Średnia dawka dzienna (SD) dla badanej substancji oraz dla PLC wynosi odpowiednio 61,6 (31,2) mg 129,5 (29,1) mg.</p>

Publikacja	Rodzaj badania	Kryteria włączenia i wyłączenia	Zastosowana interwencja	Charakterystyka włączonych pacjentów
		diuretyków tiazydowych,		

Należy zauważyć, że populacja z badania RCT nie do końca odpowiada tej, która będzie włączana do programu lekowego. Przede wszystkim różnice dotyczą kryteriów kwalifikacji do programu oraz do badania RCT. Kryterium włączenia do badania Evenepoel 2014 dot. całkowitego stężenia wapnia w surowicy ($\geq 10,5$ mg/ml) oraz stężenia iPTH w surowicy (> 100 pg/ml) jest niższe niż w PL (odpowiednio wynosi powyżej 11,0 mg/ml oraz powyżej 1200,0 mg/ml), dlatego populacja z badania charakteryzuje się lżejszym stanem klinicznym i nie do końca odpowiada populacji, która będzie włączana do PL. Stanowi to ograniczenie co do przeniesienia wyników badania dot. skuteczności dla populacji o cięższym stanie klinicznym.

Tabela 20 Wyniki porównania CIN vs PLC na podstawie badania Evenepoel 2014 dla zmiennych dyskretnych

Punkt końcowy	CIN		PLC		CIN vs PLC	
	N/N	%	n/N	%	Różnica w odsetkach osób [95% CI]	OR [95% CI]
Osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L) podczas fazy oceny skuteczności leku	45/57	78,9	2/57	3,5	75,4% [63,8; 87,1], p<0,001	91,41* [18,76; 445,41]
Osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L) podczas fazy oceny skuteczności leku w grupie pacjentów z poziomem skorygowanego stężenia wapnia w osoczu ≤11,2 mg/dL	20/23	87,0	2/22	9,1	77,9% [59,6; 96,1]	66,67 [10,04; 442,86]
Osiągnięcie średniego skorygowanego stężenia wapnia w osoczu <10,2 mg/dL (2,55 mmol/L) podczas fazy oceny skuteczności leku w grupie pacjentów z poziomem skorygowanego stężenia wapnia w osoczu >11,2 mg/dL	25/34	73,5	0/35	0	73,5% [58,7; 88,4]	190,58 [10,6; 3425,79]

* wyniki otrzymane podczas procesu analitycznego Agencji różnią się od wyników otrzymanych z publikacji, wynik z obliczeń Agencji OR= 103,13 (95% CI 21,93; 484,88)

Tabela 21 Wyniki porównania CIN vs PLC na podstawie badania Evenepoel 2014 dla zmiennych ciągłych - BMD

Punkt końcowy		CIN		PLC	
		n	Średnia BMD (SE) [g/cm ²]/%	n	Średnia BMD (SE) [g/cm ²]/%
BMD szyjki kości udowej	Wyjściowa	56	0,737 (0,023)	57	0,732 (0,022)
	Tydz. 52	52	0,751 (0,024)	49	0,728 (0,024)
	% zmiana	52	2,16 (1,07)	49	0,73 (0,63)
BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa	Wyjściowa	56	0,985 (0,021)	55	0,966 (0,029)
	Tydz. 52	52	0,991 (0,021)	48	0,963 (0,031)
	% zmiana	52	0,598 (0,827)	48	1,172 (0,766)
BMD w 1/3 dł. kości promieniowej	Wyjściowa	53	0,653 (0,010)	56	0,622 (0,016)
	Tydz. 52	48	0,641 (0,012)	46	0,602 (0,018)
	% zmiana	47	-2,714 (0,781)	46	-1,992 (0,591)

Różnica w procentowych średnich zmianach BMD dla porównania cynakalcetu i placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosi 1,41% (95% CI: -1,10; 3,93).

Skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy uległo zmniejszeniu od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności – średnia zmiana wyniosła dla cynakalcetu -1,53 mg/dL (SE=0,10) oraz -0,14 mg/dL (SE=0,07) dla placebo. Różnica średnich zmian dla porównania CIN vs PLC (analiza ANCOVA) wyniosła -1,39 mg/dL (95% CI: -1,62, -1,16) p<0,001.

Średnia zmiana w stężeniu fosforu w surowicy od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności wynosiła 0,52 mg/dL (SE=0,07) dla cynakalcetu oraz 0,07 mg/dL (SE=0,06) dla placebo. Różnica w absolutnych zmianach fosforu w surowicy od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności dla porównania cynakalcetu i placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosi 0,45 mg/dL (95% CI: 0,26; 0,64), p<0,001. Z uwagi na to, iż różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami dla pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych – BMD - były nieistotne statystycznie, drugi z drugorzędowych punktów końcowych nie był testowany statystycznie. Wskaźnik prawdopodobieństwa (p) został uznany za wartość nominalną.

Stężenie iPTH w surowicy (ang. *intact parathyroid hormone*) zmniejszyło się od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności – średnia zmiana wyniosła -127,9 (SE=33,7) pg/mL w grupie cynakalcetu oraz -10,6 (SE=14,1) pg/mL w grupie placebo. Analiza ANCOVA wykazała różnicę -117,2 pg/mL (95% CI: -189,9, -44,6), p= 0,002. Średnia zmiana FGF-23 (ang. *fibroblast growth factor-23*) od wartości wyjściowej do pomiaru w tyg. 26 wyniosła -3,54 (2,19) pg/mL dla cynakalcetu oraz 0,20 (2,48) pg/mL dla placebo (na podstawie wyników dla pacjentów, dla których dostępne były wyniki zarówno w

momencie wyjściowym oraz w 26 tyg. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tygodniu wynosi -7,06 (2,06) pg/mL dla cynakalcetu oraz -1,18 (4,25) pg/mL dla placebo.

Różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tygodniu dla eGFR (ang. *estimated GFR*, wskaźnika stabilności funkcji nerkowych) dla porównania CUN vs PLC wyniosła (the ANCOVA) -0,40 mL/min/1,73m² (95% CI: -4,37, 3,57) p=0,842. Średnie wartości wskaźnika wapniowo-kreatyninowego (ang. urinary calcium to creatinine ratio, UCa/Cr⁷), badanego na czczo (po 12h) w porannej próbce moczu wyniosły 0,17 (0,02) mg/mg dla cynakalcetu oraz 0,13 (0,01) mg/mg dla placebo w momencie pomiaru wyjściowego. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tyg. wyniosła -0,03 (0,02) mg/mg dla cynakalcetu oraz 0,01 (0,02) mg/mg dla placebo.

6.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo na podstawie badania Evenepoel 2014

W badaniu Evenepoel 2014 dwoje pacjentów (3.5%) w grupie cynakalcetu oraz troje pacjentów (5.3%) w grupie placebo przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była biegunka: w grupie cynakalcetu (n=9, 15.8%) vs PLC (n=3, 5,3%). U jednego z pacjentów w grupie cynakalcetu wystąpiło śmiertelne zdarzenie niepożądane – pacjent zmarł z powodu przerzutowego raka płuc (adenocarcinoma). Z powodu historii medycznej pacjenta, badacze raportowali, iż nie ma związku pomiędzy zdarzeniem śmiertelnym a badanym lekiem. Dodatkowo, jeden pacjent z grupy cynakalcetu doznał złamania stopy, a w grupie placebo u dwóch pacjentów wystąpiło złamanie kości szyjki udowej oraz kręgow.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Mimpara w poniższej tabeli wymieniono najczęściej występujące działania niepożądane na podstawie kontrolowanych badań klinicznych oraz zgłoszeń obserwowanych po wprowadzeniu do obrotu ocenianego produktu lub innych produktów leczniczych zawierających cynakalcet. Należy podkreślić, że substancja ta stosowana jest w kilku wskazaniach (pierwotna i wtórna nadczynność przytarczyc, rak przytarczyc), dlatego też istnieje wiele populacji pacjentów stosujących tę substancję. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty (≥1/10) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, o przemijającym charakterze.

Tabela 22. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktów leczniczych zawierających cynakalcet

Układ/narząd	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu Immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	Drgawki*, zawroty głowy, parestezje, ból głowy
Zaburzenia serca	Nasilenie niewydolności serca, wydłużenie odstępu QT i komorowe zaburzenie rytmu serca w wyniku hipokalcemii** (częstość nieznana)
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty , niestrawność, ból brzucha, ból w górnej części brzucha, niestrawność, zaparcia, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, pleców, skurcze mięśni

⁷ http://www.wple.net/plek/numery_2011/numer-2-2011/107-113.pdf

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie
Badania diagnostyczne	Hipokalcemia, hiperkalcemia, zmniejszenie stężenia testosteronu

[Źródło: ChPL Mimpara]

Inne odnalezione informacje

Sensipar®, preparat zawierający cynakalcet, inna nazwa handlowa tego samego producenta (Ameryka Północna oraz Australia), został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w marcu 2004 r. W 2011 oraz 2014 r. FDA dokonała zmiany w charakterystyce produktu leczniczego Sensipar®, dodano następujące informacje w rozdziale:

1) Działania niepożądane:

– hipokalcemia (2014 r.); pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem stężenia wapnia w surowicy podczas leczenia. Raportowano zagrażające życiu oraz śmiertelne wyniki związane z wystąpieniem hipokalcemii u pacjentów leczonych preparatem Sensipar, włączając populację pediatryczną. Objawy hipokalcemii obejmują: parastezje, mialgie, skurcze mięśni, tężyczka hipokalcemiczna czy też konwulsje. U pacjentów z chorobami nerek niepoddanych jeszcze dializom włączonych do badania klinicznego raportowano wzrost ryzyka dla hipokalcemii w porównaniu do pacjentów dializowanych, co może być związane z niższym wyjściowym poziomem wapnia w surowicy.

– drgawki (2011 r.) – u 1,4% chorych (13/910) leczonych cynakalcetem vs 0,7% (5/641) chorych PLC we wszystkich zakończonych badaniach kontrolowanych placebo.

2) Ostrzeżenia i środki ostrożności:

– hipokalcemia (2014 r.) – w badaniu trwającym 26. tyg. z udziałem pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc oraz chorobą nerek, poddawanych dializom, 66% chorych przyjmujący Sensipar vs 25% PLC miało przynajmniej jeden raz wartość stężenia wapnia w surowicy poniżej 8,4 mg/ml, w tym 29% chorych przyjmujących Sensipar vs 11% PLC poniżej 7,5mg/ml. Mniej niż 1% chorych w każdym ramieniu zaprzestało na stałe przyjmowania cynakalcetu właśnie z powodu hipokalcemii;

– drgawki (2011 r.) – głównie uogólnione lub toniczno-kloniczne zaobserwowano u 1,4% (43/3049) przyjmujących Sensipar vs 0,7% (5/687) PLC. Chociaż przyczyna różnic w częstotliwości nie jest jasna, to próg wystąpienia drgawek jest niższy przy znaczącej redukcji stężenia wapnia w surowicy. Dlatego też poziom stężenia wapnia powinien być ściśle monitorowany, szczególnie u pacjentów z historią padaczki.

[Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm268351.htm>]

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim 3 K0nsultantów Krajowych (Prof. Andrzej Lewiński, Prof. dr hab. Marian Klinger, Prof. dr hab. Lech Cierpka) finansowanie cynakalcetu w ramach programu lekowego „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)” jest uzasadnione.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z opracowania

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.12.2014 r. znak MZ-PLA-4610-180(1)/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r.

Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie. Jednocześnie Minister Zdrowia zlecił Prezesowi AOTM przygotowanie materiałów analitycznych w przedmiotowym zakresie zgodnych z wytycznymi HTA.

Zlecenie przekazano w trybie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Niniejsze opracowanie dotyczy leków:

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 30 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016297,

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 60 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016341,

Mimpara (Cinacalcetum), tabl. powł., 90 mg, 28 tabl., kod EAN 5909990016389

w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)” – wskazanie pozarejestrycyjne.

Wraz ze zleceniem MZ do AOTM przekazano również projekt programu lekowego „Leczenie hiperkalcemii w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki (ICD-10 Z94.0)”

Problem zdrowotny

Wykazano, że po transplantacji nerki (KTx, *kidney transplantation*) u większości chorych, nawet tych, u których usunięto ze schematu leczenia immunosupresyjnego glikokortykosteroidy, występuje postępująca utrata masy kostnej, a jej głównym wyznacznikiem jest nasilenie zaburzeń gospodarki mineralnej, w tym zwłaszcza trzeciorzędowa nadczynności przytarczyc (TNP) [Rutkowski 2014]. TNP to pojawienie się hiperkalcemii u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc, czyli odwracalnym stanem zwiększonego wydzielania parathormonu przez wtórnie przerośnięte przytarczycy wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc [Gajewski 2014]. U ponad 10% chorych po KTx przetrwała nadczynność przytarczyc wymaga chirurgicznego usunięcia przytarczyc [Rutkowski 2014].

Ocenia się, że w pierwszych 12 miesiącach po KTx u około 50% chorych występują zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym u 1/4 chorych z prawidłową czynnością greftu [Rutkowski 2014]. Typowym zaburzeniem biochemicznym, obserwowanym we wczesnym okresie po przeszczepieniu, jest także hipofosfatemia. Jej nasilenie jest tym większe, im bardziej zaawansowane były zaburzenia mineralne i kostne przed przeszczepieniem. W tego rodzaju zaburzeniach obserwuje się również podwyższone stężenie PTH w surowicy [Rutkowski 2014].

Opis ocenianej technologii

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu.

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie opinii ekspertów brak świadczeń alternatywnych. Leczenie hiperkalcemii w przebiegu nadczynności przytarczyc może opierać się na podawaniu bisfosfonianów, wit. D i jej aktywnych analogów oraz kalcytoniny lub paratyreidektomia (poziom wapnia powyżej 11,5 mg/ml). Jednak wymienione wyżej opcje terapeutyczne posiadają szereg ograniczeń.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Podczas przeprowadzonego w AOTM przeglądu systematycznego odnaleziono 1 PS oraz 1 badanie RCT o dobrej jakości (3/5 pkt) poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanych wskazaniach.

W badaniu Evenepoel 2014 różnica w procentowych średnich zmianach BMD dla porównania cynakalcetu i placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosi 1,41% (95% CI: -1,10; 3,93).

Skorygowane całkowite stężenie wapnia w surowicy uległo zmniejszeniu od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności – średnia zmiana wyniosła dla cynakalcetu -1,53 mg/dL (SE=0,10) oraz -0,14 mg/dL (SE=0,07) dla placebo. Różnica średnich zmian dla porównania CIN vs PLC (analiza ANCOVA) wyniosła -1,39 mg/dL (95% CI: -1,62, -1,16) p<0,001.

Średnia zmiana w stężeniu fosforu w surowicy od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności wyniosła 0,52 mg/dL (SE=0,07) dla cynakalcetu oraz 0,07 mg/dL (SE=0,06) dla placebo. Różnica w absolutnych zmianach fosforu w surowicy od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności dla porównania cynakalcetu i placebo obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosi 0,45 mg/dL (95% CI: 0,26; 0,64), p<0,001. Z uwagi na to, iż różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami dla pierwszego z drugorzędowych punktów końcowych – BMD - były nieistotne statystycznie, drugi z drugorzędowych punktów końcowych nie był testowany statystycznie. Wskaźnik prawdopodobieństwa (p) został uznany za wartość nominalną.

Stężenie iPTH w surowicy (ang. *intact parathyroid hormone*) zmniejszyło się od wartości wyjściowej do etapu oceny skuteczności – średnia zmiana wyniosła -127,9 (SE=33,7) pg/mL w grupie cynakalcetu oraz -10,6 (SE=14,1) pg/mL w grupie placebo. Analiza ANCOVA wykazała różnicę -117,2 pg/mL (95% CI: -189,9, -44,6), p= 0,002. Średnia zmiana FGF-23 (ang. *fibroblast growth factor-23*) od wartości wyjściowej do pomiaru w tyg. 26 wyniosła -3,54 (2,19) pg/mL dla cynakalcetu oraz 0,20 (2,48) pg/mL dla placebo (na podstawie wyników dla pacjentów, dla których dostępne były wyniki zarówno w momencie wyjściowym oraz w 26 tyg. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tygodniu wynosi -7,06 (2,06) pg/mL dla cynakalcetu oraz -1,18 (4,25) pg/mL dla placebo.

Różnica w średnich zmianach od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tygodniu dla eGFR (ang. *estimated GFR*, wskaźnika stabilności funkcji nerkowych) dla porównania CIN vs PLC wyniosła (the ANCOVA) -0,40 mL/min/1,73m² (95% CI: -4,37, 3,57) p=0,842. Średnie wartości wskaźnika wapniowo-kreatyninowego (ang. urinary calcium to creatinine ratio, UCa/Cr⁸), badanego na czczo (po 12h) w porannej próbce moczu wyniosły 0,17 (0,02) mg/mg dla cynakalcetu oraz 0,13 (0,01) mg/mg dla placebo w momencie pomiaru wyjściowego. Średnia zmiana od wartości wyjściowej do pomiaru w 52 tyg. wyniosła -0,03 (0,02) mg/mg dla cynakalcetu oraz 0,01 (0,02) mg/mg dla placebo.

Bezpieczeństwo

W badaniu Evenepoel 2014 dwoje pacjentów (3,5%) w grupie CIN oraz troje pacjentów (5,3%) w grupie PLC przerwało udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem była biegunka: CIN (n=9, 15,8%) vs PLC (n=3, 5,3%). U jednego z pacjentów w grupie CIN wystąpiło śmiertelne zdarzenie niepożądane – pacjent zmarł z powodu przerzutowego raka płuc (adenocarcinoma), brak związku pomiędzy zdarzeniem śmiertelnym a badanym lekiem.

Natomiast na podstawie ChPL Mimpara najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty (≥1/10) o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, o przemijającym charakterze. Odnaleziono na stronie FDA informacje o zmianie ChPL preparatu zawierającego cynakalcet (Sensipar®), dodano nowe działania niepożądane tj. hipokalcemia oraz drgawki.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym 2 polskie oraz 4 zagraniczne. Jedynie polska rekomendacja z 2014 r. odnosi się bezpośrednio do rozpatrywanego wskazania oraz do ocenianej interwencji - cynakalcetu. Pozostałe rekomendacje odnoszą się do szerszego problemu, jakim są choroby nerek, w tym do populacji pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których m.in. występują zaburzenia gospodarki mineralnej lub/ oraz ryzyko chorób kości. W czterech z nich (Zespół ekspertów PTN i PTT 2014, Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu KK 2010, KDIGO 2009, NDT 2008) wymieniane są kalcymimetyki lub też bezpośrednio cynakalcet, jako jedna z interwencji terapeutycznych w leczeniu nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania cynakalcetu we wskazaniu: hiperkalcemia w przebiegu przetrwałej nadczynności przytarczyc u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Jednakże, według polskiej rekomendacji klinicznej z 2014 r. (Rutkowski 2014) cynakalcet jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej po przeszczepieniu nerki, jako lek *off label*, w wielu krajach europejskich, takich jak: Francja, Norwegia, Hiszpania, Grecja, Holandia czy Szwajcaria. W źródle (Cohen 2012), do którego odwołują się autorzy tej rekomendacji nie odnaleziono danych potwierdzających tego stwierdzenia.

Aktualnie cynakalcet jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.

8. Piśmiennictwo

Evenepoel 2014	Evenepoel P., Cooper K., Holdaas H. i wsp. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism <i>American Journal of Transplantation</i> 2014; 14: 2545–2555, Wiley Periodicals Inc.
KDIGO 2009	KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). <i>Kidney Int.</i> 2009; 76 (supl. 113): 100–110.
Cohen 2012	Cohen J.B., Balk E.M., Francis J.M. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. <i>Transplantation</i> 2012; 94: 1041–1048.
Stanowisko ekspertów Rutkowski 2014	Rutkowski B. Durlak M. Nowicki N. Więcek A. w imieniu połączonych Grup Ekspertów Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące stosowania cynakalcetu u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przetrwalej nadczynności przytarczyc po przeszczepieniu nerki, <i>Forum Nefrologiczne</i> 2014, tom 7, nr 1, 33–37, 2014 Via Medica
ChPL Mimpara	http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf
ChPL Sensipar	http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021688s20_21_22.bl.pdf
NKF KDOQI 2003	National Kidney Foundation, <i>KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease</i> , http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm (data dostępu: 21.04.2014 r.)
EBPGRT 2002	European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2002; 17(Suppl 4): 20–21.
K/DOQI 2002	K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. <i>Am J Kidney Dis</i> 2002; 39: S1–266.
Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii 2010	Nowicki M, Rutkowski B, Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek -uaktualnienie 2007. <i>Nefrologia i Dializoterapia Polska</i> . 2007; 11(2):45–52.
NDT 2008	Kunzendorf U, Kramer B.K, Arns W, Braun J, Grossmann J, Pietruck F, Schmidt-Gayk H, Schwarz A. Disease after renal transplantation, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2008) 23: 450–458.
NDT 2013	Guideline 2013, <i>Nephrol Dial Transplant</i> 28: ii1–ii71
Gajewski 2014 -	Gajewski 2014 - Gajewski P (red). <i>Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych</i> 2014. Kokot F., Franek E., <i>Choroby przytarczyc</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 1249-1250

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 23. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline (via PubMed) – 14.12.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
#12	Search #3 and #11	70
#11	Search #7 or #10	504
#10	Search #8 and #9	504
#9	Search transplant or transplantation	641499
#8	Search Hypercalcemia and Hyperparathyroidism	5288
#7	Search #4 and #5 and #6	175
#6	Search "Transplants"[Mesh] OR "Transplantation"[Mesh]	419052
#5	Search "Hyperparathyroidism"[Mesh]	20513
#4	Search "Hypercalcemia"[Mesh]	11275
#3	Search #1 or #2	863
#2	Search cinacalcet or mimpara	863
#1	Search "cinacalcet" [Supplementary Concept]	627

Tabela 24. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie the Cochrane Library – 14.12.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
#12	#1 and #11	6
#11	#7 or #10	21
#10	#8 and #9	21
#9	transplant or transplantation	22937
#8	Hypercalcemia and Hyperparathyroidism	149
#7	#2 and #3 and #6	2
#6	#4 or #5	10548
#5	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	10512
#4	MeSH descriptor: [Transplants] explode all trees	60
#3	MeSH descriptor: [Hyperparathyroidism] explode all trees	454
#2	MeSH descriptor: [Hypercalcemia] explode all trees	187
#1	cinacalcet or mimpara	145

Tabela 25. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid) – 14.12.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
#13	#3 and #12	132
#12	#7 or #11	451
#11	#8 and #9 and #10	451
#10	(transplant or transplantation).af.	588478
#9	Hyperparathyroidism.af.	23060
#8	Hypercalcemia.af.	18546
#7	#4 and #5 and #6	31
#6	transplantation/	99586
#5	hyperparathyroidism/ or tertiary hyperparathyroidism/	9739
#4	hypercalcemia/	15979
#3	#1 or #2	2101
#2	(cinacalcet or mimpara).af.	2101
#1	cinacalcet/	2026

9.2. Diagram PRISMA

Diagram włączenia publikacji do analizy dla technologii we wnioskowanym wskazaniu na podstawie abstraktów i pełnych tekstów.

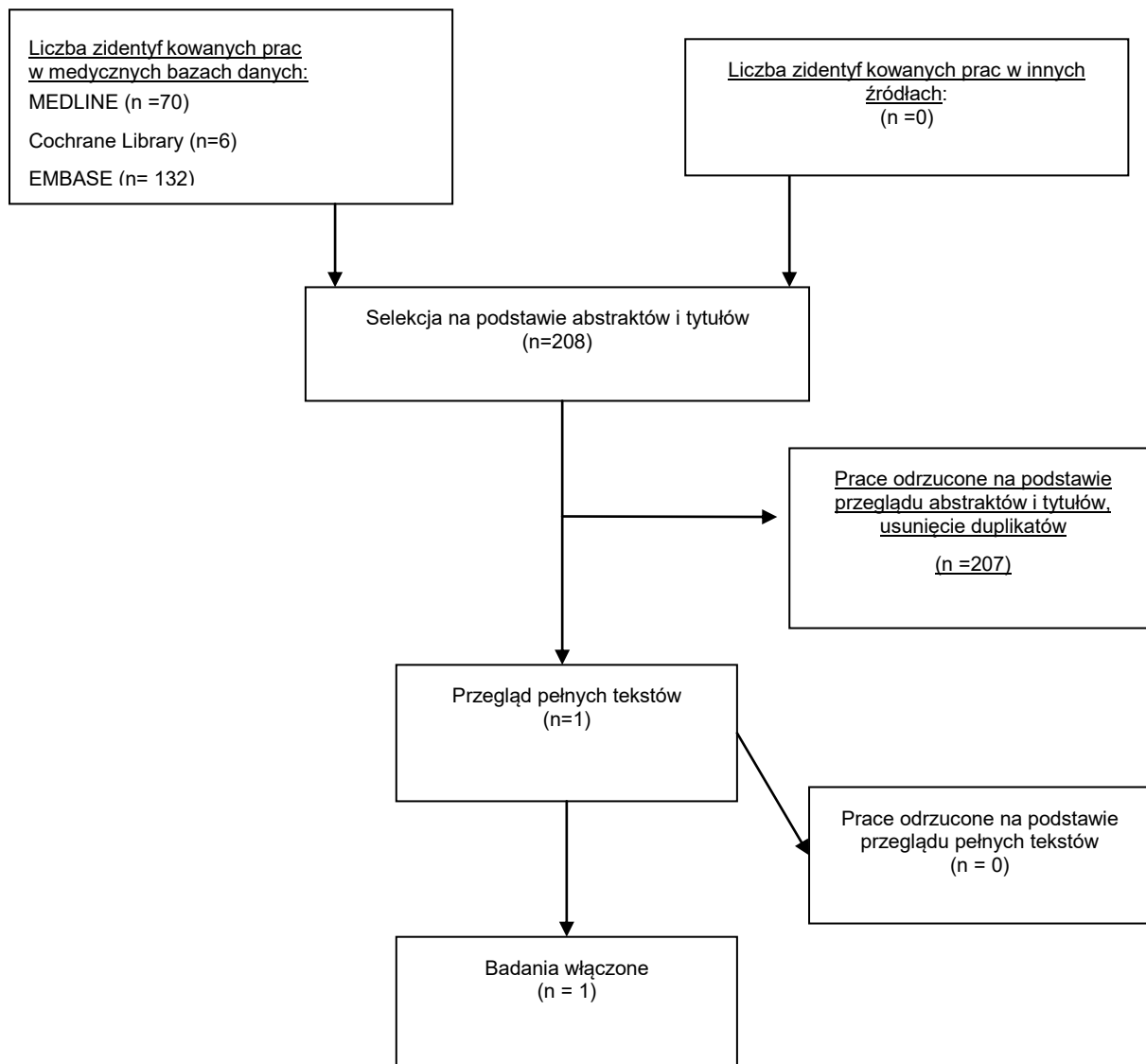


Tabela 26. Badania włączone

Cohen 2012	Cohen J.B., Balk E.M., Francis J.M. Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation 2012; 94: 1041–1048.
-------------------	--

Badanie Evenepoel 2014 jest za nowe aby było indeksowane w bazach medycznych i dlatego nie zostało uwzględnione w przeglądzie systematycznym