

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®)
w leczeniu wtórnej nadczynności
przytarczyc związanej z przewlekłą
niewydolnością nerek w stadium 3 i 4
oraz z przewlekłą niewydolnością nerek
w stadium 5 u pacjentów poddawanych
hemodializom lub dializom
otrzewnowym, po nieskuteczności terapii
alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2015



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	7
1. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność	10
1.1. Metodyka	10
1.1.1. Cel analizy.....	10
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	10
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....	11
1.1.4. Perspektywa	12
1.1.5. Horyzont czasowy	12
1.1.6. Dyskontowanie	12
1.1.7. Technika analityczna	12
1.2. Model decyzyjny.....	13
1.2.1. Opis modelu.....	13
1.2.2. Główne założenia modelu.....	13
1.2.3. Walidacja modelu.....	18
1.3. Parametry modelu.....	19
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	19
1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	19
1.3.3. Dane dotyczące kosztów.....	20
1.3.3.1. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 3 oraz 4	21
1.3.3.2. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 3 oraz 4	22
1.3.3.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC u pacjentów z WNP w stadium PChN 3 oraz 4	23
1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcetu (CIN) w ramach programu lekowego (pacjenci z PChN stadium 5 poddani hemodializie).....	24
1.3.3.5. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych hemodializie	24
1.3.3.6. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych dializie otrzewnowej	25
1.3.3.7. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych dializie otrzewnowej	26
1.3.3.8. Koszty leczenia nerkozastępczego	26
1.3.3.9. Koszt produktu leczniczego Mimpara®	27
1.3.3.10. Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®	27
1.3.3.11. Koszty transplantacji.....	29
1.3.3.12. Koszty operacji usunięcia przytarczyc oraz diagnostyki przedoperacyjnej	29
1.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń	30

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

1.3.4.1.	Prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w populacji docelowej.....	30
1.3.4.2.	Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w populacji docelowej pacjentów z proteinurią	30
1.3.4.3.	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie <i>PChN 5 HD</i> w modelu CUA	30
1.3.4.4.	Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie <i>PChN 5 PD</i> w modelu CUA	31
1.3.4.5.	Prawdopodobieństwo zgonu.....	32
1.3.4.6.	Macierz przejścia u pacjentów poddanych leczeniu objawowemu BSC lub PAR.....	34
1.3.5.	<i>Compliance</i>	39
1.3.6.	<i>Użyteczności</i>	39
1.4.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	40
1.5.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	42
1.6.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	46
1.7.	Wyniki analizy koszty-użyteczność	46
1.7.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	46
1.7.2.	<i>Analiza wrażliwości oraz analiza progowa</i>	47
1.8.	Przegląd analiz ekonomicznych	52
1.9.	Ograniczenia analizy	52
1.10.	Dyskusja i wnioski	53
2.	Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność.....	54
2.1.	Metodyka	54
2.1.1.	<i>Cel analizy</i>	54
2.1.2.	<i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i>	54
2.1.3.	<i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i>	55
2.1.4.	<i>Perspektywa</i>	56
2.1.5.	<i>Horyzont czasowy</i>	56
2.1.6.	<i>Dyskontowanie</i>	56
2.1.7.	<i>Technika analityczna</i>	56
2.2.	Model decyzyjny.....	57
2.2.1.	<i>Opis modelu</i>	57
2.3.	Parametry modelu.....	57
2.3.1.	<i>Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu</i>	57
2.3.2.	<i>Dane dotyczące skuteczności klinicznej</i>	57
2.3.3.	<i>Dane dotyczące kosztów</i>	58
2.3.4.	<i>Compliance</i>	59
2.3.5.	<i>Użyteczności</i>	59
2.4.	Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	60
2.1.	Zestawienie parametrów wejściowych modelu	62
2.2.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	65
2.3.	Wyniki analizy koszty-użyteczność	65
2.3.1.	<i>Analiza podstawowa</i>	65
2.3.2.	<i>Analiza wrażliwości oraz analiza progowa</i>	66
2.4.	Przegląd analiz ekonomicznych	69
2.5.	Ograniczenia analizy	69
2.6.	Dyskusja i wnioski	70

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

3. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza Minimalizacji kosztów	71
3.1. Metodyka	71
3.1.1. Cel analizy	71
3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	71
3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	72
3.1.4. Perspektywa	72
3.1.5. Horyzont czasowy	73
3.1.6. Dyskontowanie	73
3.1.7. Technika analityczna	73
3.2. Model decyzyjny	73
3.2.1. Opis modelu	73
3.2.2. Walidacja modelu	74
3.3. Parametry modelu	74
3.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	74
3.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej	74
3.3.3. Dane dotyczące kosztów	76
3.3.4. Compliance	76
3.3.5. Użyteczności	77
3.4. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [43]	77
3.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu	79
3.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji	82
3.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów	83
3.7.1. Analiza podstawowa	83
3.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa	84
3.8. Przegląd analiz ekonomicznych	88
3.9. Dyskusja i wnioski	88
4. Załączniki	90
4.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	90
4.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	90
4.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu	92
4.2. Strategie wyszukiwania użyteczności	96
4.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności	96
4.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu	97
5. Piśmiennictwo	104
6. Spis tabel	107
7. Spis Wykresów i diagramów	109

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza ekonomiczna

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Metodyka analizy • Wyszukiwanie i analiza danych do modelu • Zbieranie danych kosztowych • Budowa modelu • Wykonanie obliczeń • Opracowanie dokumentu • Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych/użyteczności stanów zdrowia • Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Koordynator prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Data zakończenia analizy: 08 września 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkydołem – analiza ekonomiczna

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BSC	Leczenie objawowe (ang. best supportive care)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CIN	Cinakalcet
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAR	Parykalcytol w formie doustnej
PAR i.v.	Parykalcytol w formie dożylniej
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva® we wskazaniach określonych stanem klinicznym:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP, ang. secondary hyperparathyroidism) związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (PChN, przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem
- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Ocena farmakoekonomiczna dla powyższych wskazań została przedstawiona w trzech częściach:

I. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-żyteczność

████████████████████ w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w PChN 3-4 po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

II. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-żyteczność

████████████████████ w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w PChN 5 PD po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy koszty-żyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

III. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza minimalizacji kosztów.

W subpopulacji pacjentów z PChN stadium 5, poddanych hemodializie zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ można zastosować parykalcytol i.v. lub cynakalcet w ramach programów lekowych. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis) – subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie.

W celu ekstrapolacji wyników badań RCT oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym poza horyzont czasowy w powyższych analizach CUA oraz CMA posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w stadiach 3 – 5 PChN. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Nuijten 2009, Nuijten 2010 oraz Nuijten 2015.

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest WNP w przewlekłej chorobie nerek (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Wyniki analizy

I. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność

Wyniki analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Paricalcitol Teva (opcja tańsza oraz bardziej efektywna).

II. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność

Wyniki analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) jak i z perspektywy wspólnej wskazują, że terapia z udziałem produktu Paricalcitol Teva jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

III. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza minimalizacji kosztów.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie cynakalcetem w ramach programu lekowego.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie parykalcytolem i.v. w ramach programu lekowego.

Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonych analiz koszty-użyteczność wskazują, że opcja terapeutyczna z wykorzystaniem produktu Paricalcitol Teva jest strategią dominującą w grupie chorych z PChN w stadiach 3-4 oraz strategią efektywną kosztowo w grupie chorych z PChN 5 PD.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla populacji chorych z PChN 5 HD wskazują, że terapia produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu z aktualnie refundowanymi lekami w ramach programu lekowego (cynakalcet oraz parykalcytol dożylny).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

ANALIZA EKONOMICZNA

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva® we wskazaniach określonych stanem klinicznym:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP, ang. secondary hyperparathyroidism) związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (PChN, przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem
- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.

Ocena farmakoekonomiczna dla powyższych wskazań została przedstawiona w poniższych rozdziałach:

I. **Rozdział 1. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność**

█ w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

II. **Rozdział 2. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność**

█ w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

III. **Rozdział 3. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza minimalizacji kosztów.**

W subpopulacji pacjentów z PChN stadium 5, poddanych hemodializie zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ [36] można zastosować parykalcytol i.v. lub cynakalcet w ramach programów lekowych. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis) – subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza ekonomiczna

1. SUBPOPULACJA CHORYCH Z WNP W STADIUM 3 LUB 4 PChN PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII ALFAKALCYDOŁEM – ANALIZA KOSZTY-UŻYTECZNOŚĆ

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva® we wskazanym stanie klinicznym:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP, ang. secondary hyperparathyroidism) związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (PChN, przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfa-kalcydołem

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

W aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP po niepowodzeniu terapii alfa-kalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej. Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol Teva® w populacji docelowej chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfa-kalcydołem wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis).

Populacja (P)

Zgodnie z wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® populację docelową stanowią chorzy z WNP w stadium 3 lub 4 PChN, u których wcześniejsza terapia alfa-kalcydołem nie przyniosła oczekiwanych rezultatów (tj. pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfa-kalcydołem).

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia WNP u pacjentów w stadium 3 i 4 PChN z zastosowaniem parykalcytolu w postaci doustnych kapsułek (preparat Paricalcitol Teva®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- Najczęściej stosowanymi,
- Najskuteczniejszymi,
- Najtańszymi,
- Zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza ekonomiczna

Zgodnie ze stanowiskiem grupy polskich ekspertów [11] parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfa-kalcydolu. [REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego [48] oraz [REDACTED] niniejszej analizy ze względu na brak technologii opcjonalnych dla rozważanego stanu klinicznego (w szczególności refundowanych technologii opcjonalnych) przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis) parykalcytolu (PAR) w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającą najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC, ang. best supportive care) w leczeniu pacjentów z WNP w stadium 3 i 4 po niepowodzeniu terapii alfa-kalcydołem.

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. best supportive care), który obejmuje monitorowanie poziomu: wapnia (Ca), fosforu (P), iPTH oraz fosfatazy zasadowej w surowicy oraz ewentualną próbę normalizacji wspomnianych wskaźników poprzez leczenie objawowe

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy efektywności klinicznej [17] odnaleziono trzy międzynarodowe, wielośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT), porównujące parykalcytol podawany doustnie z placebo w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 3 i 4. Wyniki wszystkich trzech badań zostały opisane razem w trzech opracowaniach wtórnych: Coyne 2006 [8], Abboud 2006 [1], Agarwal 2005 [2], które włączono do analizy klinicznej [17].

Ze względu na wyraźny wpływ stosowania parykalcytolu na ograniczenie białkomoczu [17,2] i tym samym prawdopodobne ograniczenie progresji PChN oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. Quality Adjusted Life-Years), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [43] oraz z wytycznymi AOTMiT [3].

Wynik analizy CUA, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania parykalcytolu zamiast komparatora (BSC).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [17].

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalcydołem – analiza ekonomiczna

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43].

1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest WNP w przewlekłej chorobie nerek w stadium 3 oraz 4 (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat (wiek początkowy to 62 lata). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [3].

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [43]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [3]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43] oraz z Wytycznymi HTA [3].

1.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Paricalcitol Teva® (parykalcytol) versus przyjęty komparator (BSC; patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania parykalcytolu zamiast komparatora (BSC).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

1.2. Model decyzyjny

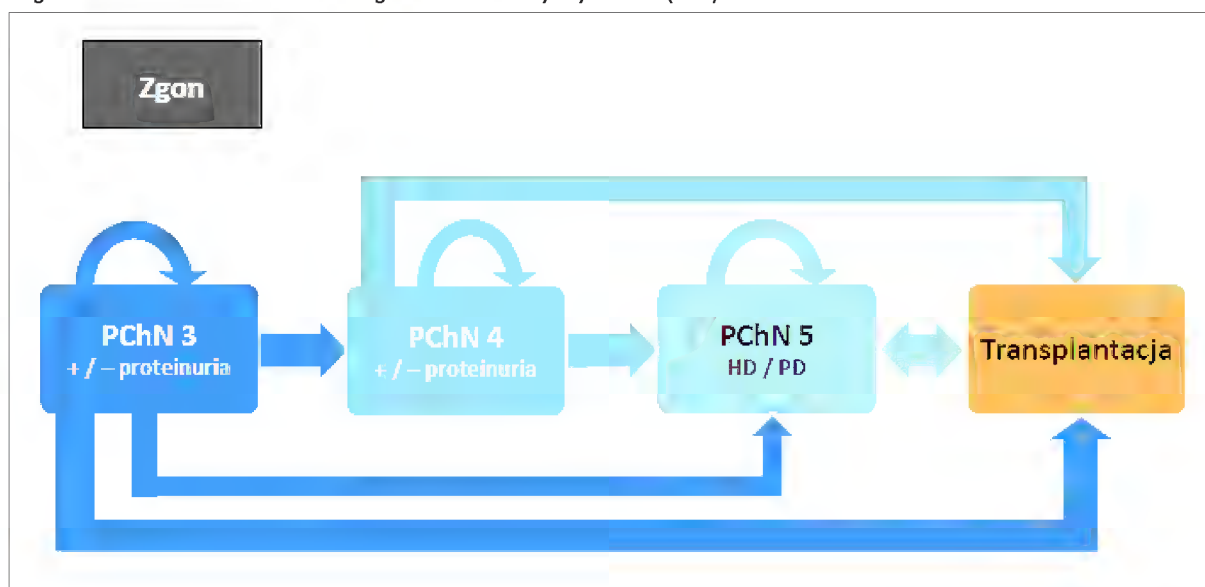
1.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badań RCT [1,2,8] oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie [redacted] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w stadium 3 lub 4 PChN. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34].

1.2.2. Główne założenia modelu

Zastosowany w niniejszej analizie model decyzyjny skonstruowano na podstawie odnalezionych modeli ekonomicznych, opisanych w publikacjach Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34]. W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których mogą znaleźć się pacjenci. Na poniższym rysunku znajduje się uproszczony schemat modelu Markowa, opisujący przebieg choroby od momentu rozpoczęcia leczenia: za pomocą parykalcytolu (**PAR**; produktu Paricalcitol Teva®) lub objęcia jedynie leczeniem objawowym (**BSC**). Do stanu terminalnego **Zgon** można przejść z każdego z pozostałych stanów (w celu uproszczenia rysunku nie przedstawiono przejścia do stanu **Zgon**).

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność (CUA)



Model obejmuje następujące stany:

- **PChN 3 + proteinuria**
- **PChN 3 – proteinuria**
- **PChN 4 + proteinuria**
- **PChN 4 – proteinuria**
- **PChN 5 HD**

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- **PChN 5 PD**
- **Transplantacja**
- **Zgon**

Populację wyjściową w modelu stanowią pacjenci z WNP w 3 lub 4 stadium PChN (patrz rozdział 1.3.1). Możliwe przejścia pomiędzy stanami modelu (takie same w obu porównywanych ramionach: **PAR vs BSC**) przedstawiono poniżej.

PChN 3 + proteinuria

W tym stanie znajdowali się pacjenci rozpoczynający terapię parykalcytołem (**PAR**) lub objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w 3 stadium PChN, u których stwierdzono białkomocz. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia: progresji choroby, zaniku białkomoczu lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 3 + proteinuria***
- ***PChN 3 – proteinuria***
- ***PChN 4 + proteinuria***
- ***PChN 4 – proteinuria***
- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***
- ***Transplantacja***
- ***Zgon***

PChN 3 – proteinuria

W tym stanie znajdowali się pacjenci rozpoczynający terapię parykalcytołem (**PAR**) lub objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w 3 stadium PChN, u których nie stwierdzono białkomoczu. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia: progresji choroby, białkomoczu lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 3 + proteinuria***
- ***PChN 3 – proteinuria***
- ***PChN 4 + proteinuria***
- ***PChN 4 – proteinuria***
- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***
- ***Transplantacja***
- ***Zgon***

PChN 4 + proteinuria

W tym stanie znajdowali się pacjenci rozpoczynający terapię parykalcytołem (**PAR**) lub objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w 4 stadium PChN, u których stwierdzono białkomocz. Pacjenci pozostają

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

w tym stanie do czasu wystąpienia: progresji choroby, zaniku białkomoczu lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 4 + proteinuria***
- ***PChN 4 – proteinuria***
- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***
- ***Transplantacja***
- ***Zgon***

PChN 4 – proteinuria

W tym stanie znajdowali się pacjenci rozpoczynający terapię parykalcytolem (**PAR**) lub objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w 4 stadium PChN, u których nie stwierdzono białkomoczu. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia: progresji choroby, białkomoczu lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 4 + proteinuria***
- ***PChN 4 – proteinuria***
- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***
- ***Transplantacja***
- ***Zgon***

PChN 5 HD

Pacjenci trafiają do tego stanu, gdy wymagają rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego hemodializą. Pozostają w tym stanie, aż do wystąpienia: zmiany sposobu dializoterapii (przejście na dializę otrzewnową), zakwalifikowania do wykonania przeszczepu nerki/nerek lub wystąpienia zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***
- ***Transplantacja***
- ***Zgon***

PChN 5 PD

Pacjenci trafiają do tego stanu, gdy wymagają rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego dializą otrzewnową. Pozostają w tym stanie, aż do wystąpienia: zmiany sposobu dializoterapii (przejście na hemodializoterapię), zakwalifikowania do wykonania przeszczepu nerki/nerek lub wystąpienia zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- ***PChN 5 HD***
- ***PChN 5 PD***

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- **Transplantacja**
- **Zgon**

Transplantacja

Pacjenci trafiają do tego stanu, gdy zostają zakwalifikowani do wykonania przeszczepu nerki/nerek i zostaje u nich wykonana transplantacja. Pozostają w tym stanie, aż do wystąpienia utraty przeszczepu i konieczności rozpoczęcia dializoterapii (HD lub PD) lub wystąpienia zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do następujących stanów:

- **PChN 5 HD**
- **PChN 5 PD**
- **Transplantacja**
- **Zgon**

Zgon – stan terminalny (absorbujący).

Pacjenci trafiają do tego stanu, gdy wystąpi u nich zgon z dowolnej przyczyny. Jest to stan terminalny (absorbujący).

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych.
- Analogicznie, jak w analizach Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34] długość cyklu w modelu wynosi 1 rok. W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu do kosztów oraz efektów
- Średnią dawkę produktu Paricalcitol Teva® ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [7] oraz średnie dawkowanie w badaniach uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [17].
- Pacjenci rozpoczynający terapię parykalcytołem (**PAR**) kontynuują podjętą terapię do czasu rezygnacji pacjenta (wówczas chory zostaje objęty identycznym jak w ramieniu komparatora (tj. **BSC**) leczeniem)
- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Paricalcitol Teva® [7] leczenie rozpoczęte u pacjentów w stadium 3 lub 4 PChN może być kontynuowane w przypadku wystąpienia progresji do stanu 5 PChN i objęcia leczeniem nerkozastępczym: hemodializą (stan **PChN 5 HD**) lub dializą otrzewnową (stan **PChN 5 PD**). W ramach niniejszej analizy CUA w modelu zaimplementowano możliwość kontynuacji podjętej terapii doustnym parykalcytołem w przypadku progresji do stanu **PChN 5 HD** lub **PChN 5 PD**.
- Pacjenci w stadium 3 i 4 PChN objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w przypadku progresji do stanu **PChN 5 HD** ze względu na możliwość terapii parykalcytołem i.v. lub cynakalcetem w ramach istniejących programów lekowych [36] zostają zakwalifikowani do jednego z nich. Ze względu na aktualnie znikome zużycie parykalcytolu i.v. w ramach programu [5,35] w niniejszej analizie przyjęto, że wszyscy (100%) pacjentów otrzyma cynakalcet.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- Pacjenci w stadium 3 i 4 PChN objęci jedynie leczeniem objawowym (**BSC**) w przypadku progresji do stanu **PChN 5 PD** ze względu na brak możliwości terapii parykalcytołem i.v. lub cynakalcetem w ramach istniejących programów lekowych [36] nadal otrzymują jedynie leczenie objawowe (**BSC**)
- Ryzyko zgonu pacjentów zróżnicowano ze względu na stan modelu, w jakim się znajdują. Dane zaczerpnięto z badań Go 2004 [10] oraz Hallan 2012 [20] oraz danych polskich [54,40]. Na podstawie wyników badań uwzględnionych w analizie klinicznej [17] założono, że brak jest różnic istotnych statystycznie w ryzyku wystąpienia zgonu w porównywanych grupach terapeutycznych **PAR** oraz **BSC**.
- Nie uwzględniono ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (AEs, ang. adverse events), gdyż na podstawie wyników analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w analizie klinicznej [17] brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi (**PAR** vs Placebo).
- W modelu uwzględniono wycofanie się pacjentów z leczenia, gdyż zgodnie z badaniami włączonymi do analizy efektywności klinicznej [17] część pacjentów zrezygnowała z dalszego stosowania leku (patrz rozdział 1.3.5). W przypadku zaprzestania terapii **PAR** pacjent zostaje objęty identycznym leczeniem, jak w ramieniu **BSC**.
- Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia oszacowano wykorzystując dane dla pacjentów z PChN w zależności od stadium choroby i rodzaju prowadzonej terapii nerkozastępczej lub uzyskania przeszczepu (patrz rozdział 1.3.6)
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów odpowiednio na poziomie 5% i 3,5% w skali roku [3,43].
- Zgodnie z badaniami uwzględnionymi w analizie klinicznej [17] średni wiek chorych leczonych parykalcytołem wynosił minimum 62 lata (grupa placebo w badaniu Coyne 2006 [8]), stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na przyjęcie wieku wyjściowego pacjentów w modelu CUA na poziomie 62 lat (patrz rozdział 1.3.1).
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z najbardziej wiarygodnych badań RCT uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [17] oraz badań obserwacyjnych (NCT01224782 oraz NCT01083849) obradujących rzeczywisty efekt terapeutyczny parykalcytolu podawanego doustnie w ramach standardowej praktyki klinicznej/lekarskiej
- W ramach niniejszego modelu CUA zaimplementowano analogicznie, jak autorzy opracowania Garside 2007 [15] podział wśród pacjentów w stanach **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD** na trzy dodatkowe kategorie w zależności od poziomu iPTH w trakcie terapii:
 - „**controlled iPTH**” – pacjenci z poziomem iPTH w zalecanym zakresie (tj. 150-300 pg/mL);
 - „**uncontrolled iPTH**” – pacjenci z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/mL
 - „**very uncontrolled iPTH**” – pacjenci z poziomem iPTH powyżej 800 pg/mL,
- Z uwagi na możliwość przeprowadzenia w warunkach polskiej praktyki klinicznej operacji usunięcia przytarczyc (**PTX**) u pacjentów z bardzo wysokim poziomem iPTH (> 800 pg/mL) nieodpowiadających na prowadzone leczenie (**PAR** lub **BSC**) w stanach **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD** dodano dodatkową czwartą kategorię „**after PTX**”.
- W ramach danego stanu **PChN 5 HD** oraz odpowiednio **PChN 5 PD** pacjent znajdujący się w kategorii „**controlled iPTH**” może w danym cyklu w modelu pozostać w tej kategorii lub przejść do kategorii niższej tj. „**uncontrolled iPTH**” .

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkacydołem – analiza ekonomiczna

- W ramach danego stanu **PChN 5 HD** oraz odpowiednio **PChN 5 PD** pacjent znajdujący się w kategorii „**uncontrolled iPTH**” może w danym cyklu w modelu pozostać w tej kategorii lub przejść do kategorii niższej tj. „**very uncontrolled iPTH**” lub wyższej tj. „**controlled iPTH**”
- W ramach danego stanu **PChN 5 HD** oraz odpowiednio **PChN 5 PD** pacjent znajdujący się w kategorii „**very uncontrolled iPTH**” może w danym cyklu w modelu pozostać w tej kategorii lub przejść do kategorii niższej tj. „**after PTX**” lub wyższej tj. „**uncontrolled iPTH**”
- W ramach danego stanu **PChN 5 HD** oraz odpowiednio **PChN 5 PD** pacjent znajdujący się w kategorii „**after PTX**” nie ma możliwości przejścia do pozostałych kategorii (podejście konserwatywne zakładające, że pacjent po operacji uzyskuje całkowitą kontrolę poziomu iPTH i nie wymaga dodatkowe leczenia WNP).
- Zgodnie z przyjętymi możliwymi przejściami pomiędzy stanami modelu (patrz początek rozdziału 1.2.2 oraz Diagram 1) w każdym cyklu pacjent znajdujący się w stanie **PChN 5 HD** oraz odpowiednio **PChN 5 PD** z dowolnej kategorii może przejść do stanu **Transplantacja** (tj. pacjent zostaje zakwalifikowany do wykonania przeszczepu nerki/nerek) lub stanu terminalnego **Zgon**.
- W przypadku pacjentów, u których wykonano przeszczep nerki (stan **Transplantacja**), lecz doszło do utraty przeszczepu i konieczności rozpoczęcia ponownie leczenia nerkozastępczego hemodializą (stan **PChN 5 HD**) lub dializą otrzewnową (**PChN 5 PD**) pacjent trafia do kategorii „**after PTX**”. Niniejsze założenie podyktowane zostało brakiem możliwości weryfikacji czy pacjent ponownie objęty dializą miał wykonany w przeszłości zabieg usunięcia przytarczyc oraz czy po utracie przeszczepu występuje u niego WNP i ewentualna oporność na leczenie alfafalkacydołem. Przyjęte podejście jest wysoce konserwatywne, gdyż nie zawyża kosztów oraz nie zaniża efektów po stronie komparatora.



- Bazując na danych z raportu Rutkowski 2009 [44] 70 spośród 1 063 pacjentów leczonych PD zmieniło formę dializy na HD (w roku 2007), stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono **6,59%** (=70/1063), jako roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu **PChN 5 PD** do stanu **PChN HD**. Ze względu na brak analogicznych danych dla osób poddany hemodializie Identycznie, jak autorzy analizy Nuijten 2015 [34] nie uwzględniono możliwości zmiany prowadzonej hemodializy na dializę otrzewnową (tj. z HD na PD).

1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 1.8.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [17].

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 3 i 4

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	62 lata	Na podstawie średniego wieku chorych z PChN w stadium 3 i 4 w badaniach RCT [1,2,8] oraz badaniach obserwacyjnych uwzględnionych w analizie klinicznej [17] przyjęto minimalną wartość 62 lat dla grupy placebo z badania Coyne 2006 [8]
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywności z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na stadium PChN	51,4% w stadium 3 PChN 48,6% w stadium 4 PChN	Bazując na oszacowaniu populacji przeprowadzonym w ramach analizy wpływu na budżet [35] przyjęto wyjściowy rozkład pacjentów ze względu na stadium PChN (51,4% = 2173/4226). W ramach analizy wrażliwości wykorzystano dane z badania NCT01224782 (https://clinicaltrials.gov/): wśród 994 pacjentów objętych terapią PAR w standardowej/rzeczywistej praktyce lekarskiej 40,8% pacjentów było w stadium 3 PChN, zaś 59,2% w stadium 4 PChN
Proporcja pacjentów z proteinurią wśród chorych z PChN w stadium 3 lub 4	38,7%	Analogicznie, jak w analizie Nuijten 2010 [32] przyjęto poziom 38,7% jako odsetek chorych z proteinurią w populacji docelowej. Zgodnie z pracą Hallan 2012 [20] u pacjentów ze średnim wskaźnikiem eGFR 37-49 mL/min/1,73m ² proteinuria występowała u około 59-79% chorych, stąd w ramach analizy wrażliwości uwzględniono poziom 69% (średnia z zakresu 59-79%)

1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Do analizy klinicznej włączono trzy międzynarodowe, wieloośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT), porównujące parykalcytol podawany doustnie z placebo w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 3 i 4 [17]. Wyniki wszystkich trzech badań zostały opisane razem w trzech opracowaniach wtórnych: Coyne 2006 [8], Abboud 2006 [1], Agarwal 2005 [2], które włączono do analizy klinicznej [17].

Obniżenie wartości wyjściowej iPTH w grupie osób z PChN w stadium 3 lub 4 leczonych PAR lub BSC

W ramach badania Coyne 2006 [8] uwzględnionego w analizie klinicznej [17] wyznaczono odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź (zdefiniowaną, jako obniżenie poziomu iPTH o minimum 30% potwierdzone w dwóch kolejnych badaniach kontrolnych) na leczenie parykalcytolem na poziomie 91%.

Tabela 2. Odsetki pacjentów, u których uzyskano, co najmniej 30% redukcję iPTH względem wartości wyjściowej: PAR vs PL (Coyne 2006) [17]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
Redukcja poziomu iPTH, o co najmniej 30% (w dwóch kolejnych pomiarach)							
Coyne 2006 (II A)	PAR	101	92* (91)	68,63 (28,32; 166,36)	7,03 (4,29; 11,50)	2 (2; 2)	wysoka
	PL	108	14* (13)				

W badaniu NCT01224782 (<https://clinicaltrials.gov/>) [13] spośród 935 pacjentów leczonych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej w Czechach, Rumunii oraz Bułgarii odsetek odpowiedzi na leczenie (uzyskanie minimum 30% obniżenia początkowej wartości iPTH) wyniósł 75,3%.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie wyników badania NCT01224782, tj. wartości 75,3% jako bardziej rzeczywistego wskaźnika odpowiedzi wśród leczonych PAR, natomiast odsetek 91% odpowiedzi uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

W badaniu NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [28] spośród 56 oraz 82 pacjentów w stadiach PChN 3 oraz 4 odpowiedź na leczenie zdefiniowaną, jako uzyskanie zalecanych zgodnie z wytycznymi poziomów iPTH (tj. 35-70 pg/mL dla PChN 3 oraz 70-110 pg/mL dla PChN 4) uzyskało odpowiednio 30,4% oraz 30,5% pacjentów. Należy zauważyć, iż przyjęta definicja w badaniu NCT01083849 odpowiedzi na terapię, jest zdecydowanie „węższa” od przyjętej w badaniach RCT [1,2,8] oraz NCT01224782, gdyż przykładowo u pacjenta mogło nastąpić obniżenie o minimum 30% poziomu iPTH (np. z 300 pg/mL do 200 pg/mL), lecz nie uzyskał on poziomu iPTH w pożądanym zakresie. W ramach analizy wrażliwości rozważono 30,4% odsetek, jako minimalny wskaźnik odpowiedzi na leczenie parykalcytołem.

Populacja docelowa obejmuje pacjentów, u których leczenie alfakalcydołem okazało się nieskuteczne, stąd prawdopodobieństwo odpowiedzi u chorych poddanych leczeniu objawowemu przyjęto na poziomie 0%. W ramach analizy wrażliwości rozważono 13% odsetek odpowiedzi na leczenie BSC (patrz rozdział 1.7.2).

Redukcja proteinurii w grupie osób z PChN w stadium 3 lub 4 leczonych PAR

W ramach badania Agarwal 2005 [2] oceniono wpływ prowadzonej terapii parykalcytołem na redukcję proteinurii. Obliczenia wykonane przez autorów analizy klinicznej [17] wykazały istotny wpływ terapii PAR na analizowany efekt terapeutyczny (zdecydowanie częstsze uzyskanie obniżenia proteinurii).

Tabela 3. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia redukcji proteinurii; PAR vs PL (Agarwal 2005) [17]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Redukcja proteinurii						
<i>Agarwal 2005</i>	PAR	57*	29 (51)	3,18 (1,46; 6,93)	4 (3; 11)	#wysoka
	PL	61*	15 (25)			

*liczba osób, u których wyjściowo stwierdzono białkomocz (proteinuria)

W analizie Nuijten 2009 [33] oparto się na wynikach badania Agarwal 2005 [2] przyjmując, iż w grupie pacjentów z proteinurią leczonych PAR pozytywnie odpowiadających na leczenie (redukcję w zakresie proteinurii) powraca do stanu PChN 3 lub 4 bez proteinurii i kontynuują dalsze leczenie. W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające możliwość redukcji proteinurii w grupie osób leczonych zarówno PAR, jak i objętych jedynie leczeniem objawowym (BSC). Prawdopodobieństwo redukcji proteinurii dla grupy BSC przyjęto na poziomie **24,59%** (=15/61; patrz Tabela 3), natomiast bazując na wyznaczonym współczynniku OR oraz używając standardowej formuły: $p_{PAR} = (p_{BSC} \times OR) / (1 - p_{BSC} + OR \times p_{BSC})$ oszacowano prawdopodobieństwo redukcji w grupie PAR na poziomie **50,88%** (wartości wyznaczone bazując na przedziale ufności dla OR wykorzystano w ramach analizy wrażliwości: odpowiednio 32,18% oraz 69,33%).

1.3.3. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Teva;
- Koszt monitorowania leczenia WNP: PAR oraz BSC;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcetu (CIN) w ramach programu lekowego

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- Koszty hospitalizacji związanej z operacją wycięcia przytarczyc oraz koszty diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów kwalifikujących się do wycięcia przytarczyc;
- Koszty leczenia nerkozastępczego (hemodializa – HD oraz dializa otrzewnowa – PD)
- Koszty związane z transplantacją nerki/nerek oraz utrzymaniem przeszczepu.

Z uwagi na względnie wysokie bezpieczeństwo prowadzonej terapii PAR (brak istotnych różnic w zakresie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania/leczenia pomiędzy PAR, a BSC (placebo) [17]) w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

[The following content is redacted in the original document]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[The following content is redacted in the original document]

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna



Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Paricalcitol Teva [7] stosuje się raz na dobę, codziennie lub trzy razy w tygodniu, co drugi dzień u pacjentów z PChN 3-4 oraz podaje się trzy razy w tygodniu, co drugi dzień u pacjentów z PChN w stadium 5.

Zgodnie z badaniem NCT01224782 przyjęto średnie dawkowanie parykalcitolu w formie doustnej (PAR; produktu Paricalcitol Teva) wśród pacjentów z WNP w stadiach 3-4 PChN na poziomie 6,29 mcg/ tydzień.


W celu wyznaczenia średniej dawki wśród pacjentów leczonych PAR w stadium 5 PChN poddanych dializoterapii (HD lub PD) oparto się na badaniach RCT Ross 2008 [42] oraz Gonzalez 2003 [18] włączonych do analizy klinicznej [17]:

- W grupie osób z iPTH < 500 pg/mL średnia dawka wynosiła 3,9 mcg (podawana trzy razy w tygodniu);
- W grupie osób z iPTH > 500 pg/mL średnia dawka wynosiła 7,60 mcg (podawana trzy razy w tygodniu)
- W grupie osób z iPTH > 1000 pg/mL średnia dawka kształtowała się na poziomie 17,50 mcg (podawana trzy razy w tygodniu).

W ramach niniejszej analizy w modelu CUA przyjęto następujące dawkowanie **PAR** u pacjentów w stanach **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD** w zależności od kategorii (poziomu iPTH):

- W kategorii „**controlled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zalecany zakresie, tj. poniżej 300 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie 3,9 mg / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH < 500 pg/mL);
- W kategorii „**uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie 7,60 mg / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH > 500 pg/mL);
- W kategorii „**very uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH powyżej 800 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie 17,50 mg / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH > 1000 pg/mL).

1.3.3.2. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 3 oraz 4

 u pacjentów z populacji docelowej (tj. WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem), u których poziom iPTH jest kontrolowany badania powinny być wykonywane zgodnie ze Stanowiskiem Grypy Roboczej Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczącego rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek [49] (patrz tabela poniżej).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

Tabela 6.

Zalecana częstość kontroli parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w stadium 3 i 4 PChN [49]

Stadium PChN	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Oznaczenia stężenia surowicy			
		Fosfor	Wapń	PTH	Fosfataza zasadowa
3	30-59	Co 6-12 m-cy	Co 6-12 m-cy	Indywidualnie	Brak wskazań
4	15-29	Co 3-6 m-cy	Co 3-6 m-cy	Co 12 m-cy	Co 12 m-cy
5D	-	Co 1-3 m-ce	Co 1-3 m-ce	Co 3-6 m-cy	Co 12 m-cy

wspomnianych zaleceniach [49] w ramach niniejszej analizy przyjęto, że u pacjentów z populacji docelowej, u których poziom iPTH jest względnie kontrolowany wizyty odbywają się średnio, co około 9 miesięcy (=1,33 wizyt / rok = 12/ średnia z zakresu 6-12 miesięcy) w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz odpowiednio co 4,5 miesiąca (=2,67 wizyt/rok = 12/ średnia z zakresu 3-6 miesięcy) w grupie chorych z PChN w stadium 4.

w przypadku osób po niepowodzeniu terapii alfafalkaldolem, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany badania wapnia oraz fosforu powinny się odbywać, co miesiąc, zaś badania poziomu iPTH co 1-3 miesiące. w niniejszej analizie, iż w przypadku pacjentów nieodpowiadających pozytywnie na terapię PAR (tj. pacjentów z niedostateczną kontrolą poziomu iPTH) wizyty kontrolne będą prowadzone, co miesiąc (tj. 12 wizyt / rok).

Koszt wizyt monitorujących terapię wyznaczono jako koszt wizyty specjalistycznej 2-go typu [56] (5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu). Wycenę punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [56]. Średni koszt punktu wyznaczono w oparciu o dane NFZ zamieszczone w Informatorze o umowach NFZ [23] (dane dla 2015 roku).

Tabela 7.

Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7,0	9,17*	64,19	[23,56]

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie nefrologii [23]

1.3.3.3. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC u pacjentów z WNP w stadium PChN 3 oraz 4

Koszt monitorowania leczenia objawowego BSC (badanie m.in. poziomów wapnia, fosforu, iPTH) wyznaczono analogicznie, jak koszt monitorowania terapii Paricalcitem Teva (patrz rozdział 1.3.3.2):

- Pacjenci z populacji docelowej (tj. WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu terapii alfafalkaldolem), u których poziom iPTH jest względnie kontrolowany wizyty specjalistyczne odbywać się będą średnio, co około 9 miesięcy (=1,33 wizyt / rok = 12/ średnia z zakresu 6-12 miesięcy) w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz odpowiednio, co 4,5 miesiąca (=2,67 wizyt/rok = 12/ średnia z zakresu 3-6 miesięcy) w grupie chorych z PChN w stadium 4;

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- Pacjenci z populacji docelowej, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany wizyty specjalistyczne odbywać się będą średnio, co miesiąc (12 / rok; patrz rozdział 1.3.3.2).
- Koszt wizyty monitorującej leczenie wyznaczono na poziomie 64,19 PLN (patrz rozdział 1.3.3.2).

1.3.3.4. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcetu (CIN) w ramach programu lekowego (pacjenci z PChN stadium 5 poddani hemodializie)

Zgodnie z opisem programów lekowego [36] w czasie terapii parykalcytolem i.v. oraz cynakalcetem pacjentów z PChN w stadium 5 poddanych hemodializie należy przeprowadzić następujące badania monitorujące leczenie:

- Pomiar stężenia iPTH przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące;
- Pomiar stężenia surowicy Ca x P;
- Pomiar stężenia wapnia w surowicy;
- Pomiar stężenia fosforu w surowicy.

oraz opisach programów lekowego [36] w analizie przyjęto, że:

- u pacjentów, u których poziom iPTH jest kontrolowany („controlled”; tj. $iPTH < 300 \text{pg/mL}$) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 3 miesiące (maksimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany („uncontrolled”; tj. $300 < iPTH < 800 \text{pg/mL}$) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 2 miesiące (średnia z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest kontrolowany („very uncontrolled”; tj. $iPTH > 800 \text{pg/mL}$) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co miesiąc (minimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);

Na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [55] wyznaczono wartość punktową świadczenia **Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)** sprawozdawanego w ramach programu lekowego. Średni koszt punktu przyjęto na poziomie 52,00 PLN [23].

Tabela 8.

Koszt jednostkowy przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Wartość punktową świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)	2	52,00	104,00	[55, 36]

1.3.3.5. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych hemodializie

częstość poszczególnych badań diagnostycznych w populacji pacjentów z PChN 5 poddanych hemodializie i leczonych PAR, jest analogiczna jak w grupie chorych z PChN 5 poddanych hemodializie i leczonych w ramach istniejących programów lekowych (patrz rozdział 1.3.3.4), stąd w bazując

oraz opisach programów lekowego [36] w analizie przyjęto, że:

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- u pacjentów, u których poziom iPTH jest kontrolowany („controlled”; tj. iPTH<300pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 3 miesiące (maksimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany („uncontrolled”; tj. 300 < iPTH < 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 2 miesiące (średnia z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest kontrolowany („very uncontrolled”; tj. iPTH > 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co miesiąc (minimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy).

Koszt wizyt monitorujących terapię wyznaczono jako koszt wizyty specjalistycznej 2-go typu [56] (**5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu**). Wycenę punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [56]. Średni koszt punktu wyznaczono w oparciu o dane NFZ zamieszczone w Informatorze o umowach NFZ [23] (dane dla 2015 roku).

Tabela 9.

Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7,0	9,17*	64,19	[23,56]

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie nefrologii [23]

1.3.3.6. Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem produktu Paricalcitol Teva u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych dializie otrzewnowej

częstość poszczególnych badań diagnostycznych w populacji pacjentów z PChN 5 poddanych dializie otrzewnowej i leczonych PAR, jest analogiczna jak w grupie chorych z PChN 5 poddanych hemodializie i leczonych w ramach istniejących programów lekowych (patrz rozdział 1.3.3.4), opisach programów lekowego [36] w analizie przyjęto, że:

- u pacjentów, u których poziom iPTH jest kontrolowany („controlled”; tj. iPTH<300pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 3 miesiące (maksimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany („uncontrolled”; tj. 300 < iPTH < 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 2 miesiące (średnia z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest kontrolowany („very uncontrolled”; tj. iPTH > 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co miesiąc (minimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy).

Koszt wizyt monitorujących terapię wyznaczono jako koszt wizyty specjalistycznej 2-go typu [56] (**5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu**). Wycenę punktową świadczenia zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [56]. Średni koszt punktu wyznaczono w oparciu o dane NFZ zamieszczone w Informatorze o umowach NFZ [23] (dane dla 2015 roku).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Tabela 10.
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu

Nazwa świadczenia (kod produktu)	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7,0	9,17*	64,19	[23,56]

*średnia cena punktu na rok 2015 w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych - świadczenia w zakresie nefrologii [23]

1.3.3.7. Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia objawowego BSC u pacjentów z WNP w stadium PChN 5 poddanych dializie otrzewnowej

Koszt monitorowania leczenia objawowego BSC (badanie m.in. poziomów wapnia, fosforu, iPTH) wyznaczono analogicznie, jak koszt monitorowania terapii Paricalcitem Teva (patrz rozdział 1.3.3.6);

- u pacjentów, u których poziom iPTH jest kontrolowany („controlled”; tj. iPTH<300pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 3 miesiące (maksimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest dostatecznie kontrolowany („uncontrolled”; tj. 300 < iPTH < 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co 2 miesiące (średnia z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy);
- u pacjentów, u których poziom iPTH nie jest kontrolowany („very uncontrolled”; tj. iPTH > 800pg/mL) średnio wizyty kontrolne odbywać się będą, co miesiąc (minimum z podanego powyżej zakresu 1-3 miesięcy).
- Koszt wizyty monitorującej leczenie wyznaczono na poziomie 64,19 PLN (patrz rozdział 1.3.3.6).

1.3.3.8. Koszty leczenia nerkozastępczego

Leczenie nerkozastępcze obejmuje dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową) oraz przeszczep nerki. W tabeli poniżej zestawiono koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej. Wartość punktową zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzenia [58], natomiast cenę punktu wyznaczono bazując na danych NFZ [23] (dane za 2015 rok).

Tabela 11.
Koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej

Nazwa zakresu, nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Jednostka rozliczeniowa	Wartość punktowa*	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Hemodializoterapia hemodializa (5.10.00.0000052)	świadczenie	1	413,87	413,87	[23, 55]
Dializoterapia otrzewnowa dializa otrzewnowa (5.10.00.0000051)	punkt	18	12,19	219,42	

Poniżej przedstawiono kalkulację średniorocznego kosztu dializoterapii przypadającego na pacjenta.

Tabela 12.
Średni koszt dializoterapii w Polsce

Składowa kosztów	Częstość wykonywania/rok	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny [PLN]
hemodializa	156,4* = (3 x 365 / 7)	413,87	64 741,09

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza ekonomiczna

Składowa kosztów	Częstość wykonywania/rok	Koszt jednostkowy [PLN]	Koszt roczny [PLN]
dializa otrzewnowa	365**	219,42	80 088,30

* przy założeniu, że rok ma 365, a hemodializa jest wykonywana 3 razy w tygodniu;

** przy założeniu, że rok ma 365 dni, a dializa otrzewnowa jest wykonywana codziennie;

1.3.3.9. Koszt produktu leczniczego Mimpara®

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [36] cynakalcet (produkt Mimpara®) jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. W tabeli poniżej przedstawiono koszt poszczególnych opakowań leków zawierających cynakalcet.

Tabela 13. Koszt opakowania leku Mimpara® na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [36]

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Mimpara, tabl. powł., 30 mg, 28 tabl.	5909990016297	1058.0, Cinacalcet	643,68	675,86	675,86	0,00
Mimpara, tabl. powł., 60 mg, 28 tabl.	5909990016341	1058.0, Cinacalcet	1 281,96	1 346,06	1 346,06	0,00
Mimpara, tabl. powł., 90 mg, 28 tabl.	5909990016389	1058.0, Cinacalcet	1 924,56	2 020,79	2 020,79	0,00

Zgodnie z WHO/ATC [22] średnia dobową dawką cynakalcetu wynosi 60 mg (analogiczną wartość podano w analizie weryfikacyjnej AOTMiT [52] oraz badaniu IMPACT-SHPT uwzględnionym w ramach analizy klinicznej [17]), stąd w ramach niniejszej analizy przyjęto średnią dawkę dla cynakalcetu na poziomie 60 mg/dobę. Zdecydowanie wyższa dawka została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości na podstawie pracy Garside 2007 [15] (91,4 mg). Dawka minimalna (30 mg) zgodnie z opisem programu lekowego oraz charakterystyką produktu leczniczego Mimpara [30] została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości.

Bazując na udziałach w rynku poszczególnych opakowań produktu Mimpara (udziały wyznaczono, jako odsetek zrefundowanych DDD zawartych w poszczególnych opakowaniach leku Mimpara w oparciu o dane NFZ zebrane w serwisie internetowym Ikar Pro [5]) wyznaczono średni ważony udziałami w rynku koszt refundacji / 1 mg cynakalcetu (patrz Tabela 14).

Tabela 14. Koszt 1 mg CIN z perspektywy NFZ/wspólnej

Nazwa, postać i dawka leku	Koszt z perspektywy NFZ/wspólnej za opakowanie leku	Łączna suma sprzedanych opakowań w okresie 06.2014-05.2015	Łączna suma zrefundowanych mg CIN w okresie 06.2014-05.2015	Udziały w rynku	Średni ważony udziałami w rynku koszt/mg CIN z perspektywy NFZ/wspólnej
Mimpara, tabl. powł., 30 mg	675,86	19 473,50	16 357 740,00	41,14%	0,8028
Mimpara, tabl. powł., 60 mg	1 346,06	8 602,93	14 452 922,40	36,35%	
Mimpara, tabl. powł., 90 mg	2 020,79	3 550,94	8 948 368,80	22,51%	

1.3.3.10. Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [36] wyznaczono koszt leczenia parykalcytolem podawanym dożylnie (PAR i.v.; produkt Paricalcitol Fresenius®).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza ekonomiczna

Tabela 15. Koszt opakowania leku Paricalcitol Fresenius® na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [36]

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek a 1 ml	5909990942060	1131.0, Parykalcytol	192,54	202,17	202,17	0,00

Koszt 1 µg parykalcytolu (PAR i.v.) z perspektywy NFZ/wspólnej wynosi 8,0868 PLN (=202,17/(5 x 5mcg); pacjent otrzymuje lek bezpłatnie w ramach programu lekowego).

Zgodnie z Analizą weryfikacyjną AOTMiT [52] preparat Paricalcitol Fresenius® należy stosować, co drugi dzień w dawce 6,70 mcg, stąd pojedyncze opakowanie leku zawierające 5 fiolek po 5 mcg parykalcytolu wystarcza na ponad tydzień stosowania (1,24 tygodni =5 x 5 mcg / (3 x 6,7 mcg)).

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Paricalcitol Fresenius [38] oraz opisu programu lekowego [36] dawka początkowa **PAR i.v.** uzależniona jest od początkowego stężenia parathormonu (=iPTH początkowe w pg/ml) / 80 [38]). Maksymalna bezpieczna dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 40 mg [38]. W zależności od odpowiedzi na leczenie początkową dawką, następuje dostosowanie dawki leku [38]:

- Zwiększenie dawki w przypadku niewystarczającej odpowiedzi
- Brak zmiany dawki (zmniejszenie iPTH o 30-60% w stosunku do wartości początkowej)
- Zmniejszenie dawki w przypadku uzyskania wartości docelowej (tj. iPTH < 150 pg/ml) lub zmniejszenia o ponad 60% poziomu iPTH w stosunku do wartości początkowej) iPTH

W pracy Llach 2001 [27] przedstawiono średnie dawkowanie / podanie w zależności od wyjściowej wartości poziomu iPTH: u pacjentów z początkowym iPTH>800 pg/mL dawka początkowa wynosiła 14 mcg, natomiast, u pacjentów z poziomem iPTH w zakresie 600-800 pg/mL dawka początkowa wynosiła 7 mcg. Należy zauważyć, iż pewną różnicę w zakresie wyznaczania dawki początkowej w oparciu o początkowy poziom iPTH pomiędzy produktem Paricalcitol Fresenius [38] (**PAR i.v.**), a produktem Paricalcitol Teva [7] (tzn. dawka początkowa **PAR i.v.** zgodnie z poniższymi wzorami powinna być o 25% niższa niż dawka **PAR**):

- Dawkę początkową dla **PAR i.v.** wyznacza wzór: iPTH początkowy w pg/mL / 80;
- Dawkę początkową dla **PAR** wyznacza wzór: iPTH początkowy w pg/mL / 60.

Na podstawie powyższych informacji oraz ze względu na przyjęcie w modelu dla stanu **PChN 5 HD** podziału na 4 kategorie, w tym 3 uzależnione od poziomu iPTH zdecydowano się na uwzględnienie różnego zakresu dawek **PAR i.v.**:

- W kategorii „**controlled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zalecanyim zakresie, tj. poniżej 300 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie **2,25 mg** / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH znacząco poniżej 250 pg/mL na podstawie średniej z zakresu 1,5 – 3 mcg z badania Llach 2001 [27]);
- W kategorii „**uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie **5,5 mg** / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH znacząco poniżej 500 pg/mL na podstawie średniej z zakresu 4 –7 mcg z badania Llach 2001 [27]);
- W kategorii „**very uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH powyżej 800 pg/mL) przyjęto konserwatywnie dawkowanie na poziomie **10,5 mg** / dawkę podawana 3 razy na tydzień (podejście

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH > 600 pg/mL na podstawie średniej z zakresu 7 – 14 mcg z badania Llach 2001 [27]).

Należy zauważyć, iż przyjęte dawkowanie dla **PAR i.v.** jest znacznie niższe, niż dawkowanie **PAR** (patrz rozdział 1.3.3.1), w szczególności niższe, niż wyznaczona różnica (25%) w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych [38,7]. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono średnie dawkowanie na poziomie 6,70 mcg/tydzień na podstawie analizy weryfikacyjną AOTMiT [52]

1.3.3.11. Koszty transplantacji

Koszty związane z transplantacją nerki zaczerpnięto z analizy weryfikacyjnej AOTMiT [51]. Koszt w pierwszym roku jest znacząco wyższy, gdyż obejmuje koszty diagnostyki przedoperacyjnej oraz koszty wykonania zabiegu przeszczepienia nerki/nerek.

Tabela 16.

Koszt transplantacji nerki w Polsce

Składowa kosztów	Okres	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) [PLN]	Perspektywa NFZ [PLN]
Transplantacja nerki	Rok 1	61 374,18	61 061,05
	Rok 2+	14 373,13	14 060,00

1.3.3.12. Koszty operacji usunięcia przytarczyc oraz diagnostyki przedoperacyjnej

Koszty operacji usunięcia przytarczyc (**PTX**) oraz diagnostyki przedoperacyjnej (m.in. w celu oceny obecności gruczolaka przytarczyc) wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [57]. Średnią cenę punktu rozliczeniowego przyjęto zgodnie z Informatorem o umowach NFZ [23] na poziomie 52,00 PLN.

Tabela 17.

Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z operacją wycięcia przytarczyc

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Wartość punktowa	Średnia wartość punktu [PLN]	Koszt świadczenia z perspektywy NFZ [PLN]
Koszt leczenia chirurgicznego				
K03	Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc	73	52,00	3 796,00
Koszty diagnostyki przedoperacyjnej				
K05	Zabiegi diagnostyczne tarczycy, przytarczyc, nadnerczy	12*	52,00	624,00

* Wartość punktowa - "leczenie jednego dnia"

W ramach analizy CUA koszt przeprowadzenia operacji oraz diagnostyki przedoperacyjnej został uwzględniony w modelu tylko i wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzono operację (**PTX**).

Powyższe podejście jest założeniem wysoce konserwatywnym, gdyż część pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” potencjalnie mogło być poddanych diagnostyce przedoperacyjnej (tym samym koszty po stronie komparatora mogą być zaniżone).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

1.3.4. Prawdopodobieństwa zdarzeń

W poniższych rozdziałach przedstawiono prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń wykorzystanych w modelu CUA.

1.3.4.1. Prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w populacji docelowej

W ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji Nuijten 2010 [32] o odsetku osób z proteinurią w grupie chorych z PChN w stadium 3 lub 4, stąd w ramach niniejszej analizy analogicznie wykorzystano dane ze wspomnianego raportu dotyczące rocznego prawdopodobieństwa rozwoju proteinurii w grupie osób z populacji docelowej (z WNP w PChN 3-4) na poziomie 0,0225. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 0,01 oraz 0,035 na podstawie zakresu podanego w Nuijten 2010 [32].

1.3.4.2. Prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w populacji docelowej pacjentów z proteinurią

Analogicznie, jak autorzy publikacji Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2009 [33] przyjęto, że w grupie pacjentów z populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w przebiegu PChN stadium 3 lub 4) u których wystąpiła proteinuria ryzyko progresji PChN (tj. przejście do stanów bardziej zaawansowanych PChN 4 oraz PChN 5 dla chorych z PChN 3 oraz odpowiednio do PChN 5 dla chorych w stadium wyjściowym PChN 4) jest znacznie większe. Współczynnik wzrostu ryzyka przyjęto na poziomie **1,92**, natomiast wartości z zakresu 1,33-2,51 wykorzystano w ramach analizy wrażliwości [32,33].

1.3.4.3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie PChN 5 HD w modelu CUA

W ramach niniejszej analizy CUA wykorzystano najbardziej wiarygodne dane przedstawione w analizie klinicznej [redacted] (patrz rozdział 3.3.2). Analogicznie, jak w analizie minimalizacji kosztów (patrz rozdział 3.3.2), ze względu na brak różnic pomiędzy **PAR**, a **PAR i.v.** oraz **CIN** w zakresie odsetka pacjentów z PChN 5 poddanych hemodializie, u których uzyskano zalecany zgodnie z wytycznymi poziom iPTH (tj. 150-300 pg/mL) [17] w ramach analizy podstawowej uwzględniono prawdopodobieństwo uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów z kategorii „**uncontrolled iPTH**” (tj. z początkowym zakresem iPTH w zakresie 300-800 pg/mL) na poziomie **70,2%**. Dodatkowo prawdopodobieństwa redukcji, o co najmniej 30% poziomu iPTH w grupie pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” leczonych **PAR** na poziomie **80%** (patrz rozdział 3.3.2).

Bazując na pracy Garside 2007 [15] uwzględniono w modelu CUA możliwość progresji z danej kategorii:

- U pacjenta z kategorii „**controlled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**uncontrolled iPTH**” – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 10% [15], jak dla grupy leczonych standardową opcją terapeutyczną (ang. *standard treatment*) odpowiadającej grupie **BSC** z modelu CUA (podejście wysoce konserwatywne, zakładające brak różnic pomiędzy **BSC**, a **PAR** w zakresie ograniczenia progresji poziomu iPTH);
- U pacjenta z kategorii „**uncontrolled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**very uncontrolled iPTH**” – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 20% [15], jak dla grupy leczonych standardową opcją terapeutyczną (ang. *standard treatment*) odpowiadającej grupie **BSC** z modelu CUA (podejście wysoce konserwatywne, zakładające brak różnic pomiędzy **BSC**, a **PAR** w zakresie ograniczenia progresji poziomu iPTH);

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkalcydołem – analiza ekonomiczna

- U pacjenta z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**after PTX**” (tzn. konieczność wykonania operacji usunięcia przytarczyc) – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie **10%** na podstawie pracy Garside 2007 [15].

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie przyjętych w modelu prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie **PChN 5 HD**.

Tabela 18. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie PChN 5 HD

Prawdopodobieństwo roczne	PAR	PAR i.v. / CIN*
Kategoria „ controlled iPTH ”		
Progresja do kategorii „ uncontrolled iPTH ”	0,1	0,1
Kategoria „ uncontrolled iPTH ”		
Przejście do kategorii „ controlled iPTH ”	0,702	0,702
Progresja do kategorii „ very uncontrolled iPTH ”	0,2	0,2
Kategoria „ very uncontrolled iPTH ”		
Przejście do kategorii „ uncontrolled iPTH ”	0,8	0,8
Progresja do kategorii „ after PTX (wykonanie operacji usunięcia przytarczyc)	0,1	0,1

* Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ [36] parykalcitol w formie dożylny oraz cynakalcet są refundowane w ramach programów lekowych skierowanych do pacjentów hemodializowanych, stąd efekty terapii **PAR i.v.** oraz **CIN** są tożsame dla efektów ramienia **BSC**

W ramach danego stanu **PChN 5 HD** pacjent znajdujący się w kategorii „**after PTX**” nie ma możliwości przejścia do pozostałych kategorii (podejście konserwatywne zakładające, że pacjent po operacji uzyskuje całkowitą kontrolę poziomu iPTH i nie wymaga dodatkowe leczenia WNP; patrz rozdział 1.2.2).

1.3.4.4. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie **PChN 5 PD** w modelu CUA

W ramach niniejszej analizy CUA wykorzystano najbardziej wiarygodne dane przedstawione w analizie klinicznej [17] (patrz rozdział 2.3.2). Analogicznie, jak w analizie CUA dla subpopulacji chorych z PChN w stadium 5 poddanych dializie otrzewnowej (patrz rozdział 2.3.2), prawdopodobieństwo uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów z kategorii „**uncontrolled iPTH**” (tj. z początkowym zakresem iPTH 300-800 pg/mL; jest to zakres zgodny ze średnim początkowym stężeniem iPTH w grupie leczonych PAR w badaniu Ross 2008 włączonym do analizy klinicznej [17]) na poziomie **72%**. Dodatkowo prawdopodobieństwa redukcji, o co najmniej 30% poziomu iPTH w grupie pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” leczonych PAR na poziomie **80%** (patrz rozdział 2.3.2).

Bazując na pracy Garside 2007 [15] uwzględniono w modelu CUA możliwość progresji z danej kategorii:

- U pacjenta z kategorii „**controlled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**uncontrolled iPTH**” – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 10% [15], jak dla grupy leczonych standardową opcją terapeutyczną (ang. *standard treatment*) odpowiadającej grupie **BSC** z modelu CUA (podejście wysoce konserwatywne, zakładające brak różnic pomiędzy **BSC**, a **PAR** w zakresie ograniczenia progresji poziomu iPTH);
- U pacjenta z kategorii „**uncontrolled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**very uncontrolled iPTH**” – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 20% [15], jak dla grupy leczonych standardową opcją terapeutyczną (ang. *standard treatment*) odpowiadającej grupie **BSC**

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

z modelu CUA (podejście wysoce konserwatywne, zakładające brak różnic pomiędzy BSC, a PAR w zakresie ograniczenia progresji poziomu iPTH);

- U pacjenta z kategorii „*very uncontrolled iPTH*” może wystąpić progresja do kategorii „*after PTX*” (tzn. konieczność wykonania operacji usunięcia przytarczyc) – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie **10%** na podstawie pracy Garside 2007 [15].

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie przyjętych w modelu prawdopodobieństw przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie **PChN 5 HD**.

Tabela 19. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie PChN 5 PD

Prawdopodobieństwo roczne	PAR	PAR i.v. / CIN	BSC**
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ”			
Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,1	Nie dotyczy*	0,1
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”			
Przejście do kategorii „ <i>controlled iPTH</i> ”	0,72	Nie dotyczy*	0,0
Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,2	Nie dotyczy*	0,2
Kategoria „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”			
Przejście do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,8	Nie dotyczy*	0,0
Progresja do kategorii „ <i>after PTX</i> ” (wykonanie operacji usunięcia przytarczyc)	0,1	Nie dotyczy*	0,1

* Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem MZ [36] parykalcytol w formie dożylniej oraz cynakalcet są refundowane w ramach programów lekowych skierowanych do pacjentów hemodializowanych

** Rozważaną populacją docelową stanowią pacjenci po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem, stąd w przypadku objęcia jedynie leczeniem objawowym przyjęto efekt jak dla grupy placebo z badań Ross 2008 [42] oraz Gonzalez 2003 [18] (patrz rozdział 2.3.2)

W ramach danego stanu **PChN 5 HD** pacjent znajdujący się w kategorii „*after PTX*” nie ma możliwości przejścia do pozostałych kategorii (podejście konserwatywne zakładające, że pacjent po operacji uzyskuje całkowitą kontrolę poziomu iPTH i nie wymaga dodatkowe leczenia WNP; patrz rozdział 1.2.2).

1.3.4.5. Prawdopodobieństwo zgonu

Subpopulacja PChN 5 PD oraz HD

Według danych pochodzących ze sprawozdań konsultantów wojewódzkich w nefrologii na koniec 2013 roku dializowano łącznie (HD i DO) 19420 osób (w roku 2013 zmarło 3 634 dializowanych) [54]. Zgodnie z danymi Poltransplant [40] w roku 2013 wykonano przeszczep nerki/nerek u łącznie 1164 osób, z czego u 58 dotychczas niedializowanych (tzw. przeszczep wyprzedzający; pre-emptive), stąd przeszczep u osób dializowanych przeprowadzono u 1106 pacjentów poddanych HD lub PD (=1164-58).

Bazując na powyższych danych analogicznie, jak w pracy Załuska 2015 [54] wyznaczono roczne prawdopodobieństwo zgonu u osób dializowanych (HD/PD) na poziomie **15,04%** (= 3634/(19420+3634+1106)) oraz roczne prawdopodobieństwo zakwalifikowania i wykonania przeszczepu nerki/nerek na poziomie **4,58%** (= 1106/(19420+3634+1106)).

Subpopulacja PChN 5 PD oraz HD w zależności od poziomu iPTH

Analogicznie, jak autorzy pracy Garside 2007 [15] uwzględniono wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH w grupie chorych leczonych nerkozastępczo (stany **PChN 5 PD** oraz **PChN 5 HD** w modelu CUA):

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- Dla pacjentów w kategorii „**controlled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zalecanym zakresie; tj. poniżej 300 pg/mL) przyjęto parametr **RR** (relative risk) na poziomie 1,0;
- Dla pacjentów w kategorii „**uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH w zakresie 300-800 pg/mL) parametr **RR** na poziomie 1,0613;
- Dla pacjentów w kategorii „**very uncontrolled iPTH**” (pacjenci z poziomem iPTH powyżej 800 pg/mL) na poziomie 1,1824;

Dodatkowo przyjęto konserwatywnie nieuwzględnianie śmiertelności pooperacyjnej związanej z usunięciem przytarczyc, stąd w grupie osób w kategorii „**after PTX**” (stany **PChN 5 PD** oraz **PChN 5 HD** w modelu CUA) przyjęto roczne prawdopodobieństwo zgonu, jak w populacji PChN 5 PD oraz HD (tj. **RR= 1,0**, analogicznie jak w grupie z kontrolowanym poziomem iPTH: „**controlled iPTH**”). W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono wzrostu ryzyka zgonu w przypadku podwyższonego poziomu iPTH (tj. **RR=1,0** dla wszystkich kategorii w stanach **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD**).

Pacjenci po transplantacji nerki/nerek

Zgodnie z danymi Poltransplant [40] w okresie pięcioletnim (60 miesięcy) wśród biorców nerki/nerek zgony zidentyfikowano u 11,81% osób (=7106/8058), stąd wyznaczono standardową formułą roczne prawdopodobieństwo zgonu w grupie osób po przeszczepie nerki na poziomie **2,48%** ($=1-(1-(1-7106/8058))^{(1/5)}$).

Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN



[Redacted] ze względu na brak analogicznych rejestrów/ baz danych jak dla subpopulacji chorych dializowanych bądź po przeszczepie nerki/nerek w ramach niniejszej analizy w celu oszacowania rocznego prawdopodobieństwa zgonu posłużono się danymi międzynarodowymi z badań Go 2004 [16] oraz Hallan 2012 [20]. Celem wspomnianego badania Go 2004 [16] było oszacowanie współczynnika przesączenia kłębuszkowego (GFR), wśród 1 120 295 dorosłych pacjentów niepoddanych dializie lub przeszczepowi nerki, u których stężenie kreatyniny w surowicy było mierzone pomiędzy 1996, a 2000 rokiem. Zbadano wielowymiarową zależność między szacunkowym GFR, a ryzykiem zgonu, ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacji [16]. Roczne prawdopodobieństwo zgonu (**4,76%**) w populacji chorych z PChN w stadium 3 wyznaczono w oparciu o publikację Go 2004 [16] bazując na danych dla subpopulacji chorych z eGFR w zakresie 30-44 mL/min/1.73 m².

W dodatkowej publikacji Hallan 2012 [20] autorzy bazując na danych ponad 2 mln osób wyznaczyli różnicę w zakresie wskaźnika zgonów / 1000 pacjentolat w zależności od występowania bądź braku proteinurii określonej wskaźnikiem ACR (ang. albumin-creatinine ratio):

- Różnica w grupie chorych z PChN 3 (eGFR w zakresie 30-44) w zakresie wskaźnika zgonów pomiędzy pacjentami z ACR <10 mg/g, a ACR w zakresie 30-299 mg/g wyniosła **32,88** / 1000 pacjentolat (=50,49-21,97);
- Różnica w grupie chorych z PChN 4 (eGFR w zakresie 15-29) w zakresie wskaźnika zgonów pomiędzy pacjentami z ACR <10 mg/g, a ACR w zakresie 30-299 mg/g wyniosła **11,55** / 1000 pacjentolat (=50,49-21,97);

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

- Różnica pomiędzy grupą chorych z PChN 4 (ACR<10), a grupą chorych z PChN 3 (ACR<10) w zakresie wskaźnika zgonów pomiędzy pacjentami z ACR <10 mg/g, a ACR w zakresie 30-299 mg/g wyniosła **33,33 / 1000** pacjentolat (=55,30-21,97).

W ramach niniejszej analizy wychodząc od przyjętego (4,76%) rocznego prawdopodobieństwa zgonu w stanie **PChN 3 – proteinuria** oraz wykorzystując oszacowane powyżej różnice pomiędzy grupami bez objawów proteinurii oraz z objawami proteinurii oszacowano roczne prawdopodobieństwo zgonu w poniższych stanach w modelu CUA na poziomie:

- **8,05%** dla **PChN 3 + proteinuria** (=4,76%+3,288%);
- **8,09%** dla **PChN 4 – proteinuria** (=4,76%+3,333%);
- **9,25%** dla **PChN 4 + proteinuria** (=8,09%+1,155%).

W ramach analizy wrażliwości rozważono brak różnic w śmiertelności pomiędzy stanami z oraz bez proteinurii: roczne prawdopodobieństwa zgonów przyjęto na podstawie pracy Go 2004 [16] na poziomie odpowiednio:

- **4,76%** dla **PChN 3 – proteinuria**
- **4,76%** dla **PChN 3 + proteinuria**
- **11,36%** dla **PChN 4 – proteinuria**
- **11,36%** dla **PChN 4 + proteinuria**.

1.3.4.6. Macierz przejścia u pacjentów poddanych leczeniu objawowemu BSC lub PAR

W tabeli poniżej przedstawiono macierz przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w modelach zaprezentowanych w pracach Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34].

Tabela 20. Macierz przejścia w oparciu o publikacje Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34]

	PChN 3 – proteinuria	PChN 3 + proteinuria	PChN 4 – proteinuria	PChN 4 + proteinuria	PCHN 5	Transplantacja	Zgon	Suma kontrolna	Źródło
PChN 3 – proteinuria	73,46%	3,50%	16,40%	0,00%	0,31%	0,00%	6,33%	1,0000	[33,32]
PChN 3 + proteinuria		53,40%	40,49%	0,00%	0,77%	0,00%	6,33%	1,0099	[33,32]
PChN 3 – proteinuria			77,84%	3,50%	0,95%	0,00%	17,71%	1,0000	[33,32]
PChN 3 + proteinuria				79,93%	2,36%	0,00%	17,71%	1,0000	[33,32]
PChN 5 HD					78,20%	3,30%	18,50%	1,0000	[33,32,34]
PChN 5 PD					78,20%	3,30%	18,50%	1,0000	[33,32,34]
Transplantacja					7,60%	89,40%	3,00%	1,0000	[34]

Analogicznie, jak autorzy opracowania Nuijten 2015 [34] w celu dostosowania macierzy przejścia do warunków lokalnych (tj. polskich) dla stanów **PChN 5 HD**, **PChN 5 PD** oraz **Transplantacja** wykorzystano najbardziej aktualne dane polskie Poltransplant [40] oraz pochodzące ze sprawozdań konsultantów wojewódzkich w nefrologii na koniec 2013 przedstawione w pracy Załuska 2015 [54] (patrz rozdział 1.3.4.5).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

- W okresie pięcioletnim (60 miesięcy) wśród biorców nerki/nerek zgony zidentyfikowano u 11,81% osób (=7106/8058), stąd wyznaczono standardową formułą roczne prawdopodobieństwo zgonu na poziomie **2,48%** ($=1-(1-(1-7106/8058))^{(1/5)}$).
- Analogicznie bazując na danych Poltransplant [40] wyznaczono roczne prawdopodobieństwo utraty przeszczepu na poziomie **3,29%** ($=1-(1-(1-6013/7106))^{(1/5)}$); tzw. „przeżycie przeszczepu” zostało potwierdzone u 6 013 spośród 7 106 żywych biorców w okresie 5 letnim).
- Według danych pochodzących ze sprawozdań konsultantów wojewódzkich w nefrologii na koniec 2013 roku dializowano łącznie (HD i DO) 19420 osób (w roku 2013 zmarło 3 634 dializowanych) [54]. Zgodnie z danymi Poltransplant [40] w roku 2013 wykonano przeszczep nerki/nerek u łącznie 1164 osób, z czego u 58 dotychczas niedializowanych (tzw. przeszczep wyprzedzający; pre-emptive), stąd przeszczep u osób dializowanych przeprowadzono u 1106 pacjentów poddanych HD lub PD (=1164-58). Bazując na powyższych danych analogicznie, jak w pracy Załuska 2015 [54] wyznaczono roczne prawdopodobieństwo zgonu u osób dializowanych (HD/PD) na poziomie **15,04%** ($=3634/(19420+3634+1106)$) oraz roczne prawdopodobieństwo zakwalifikowania i wykonania przeszczepu nerki/nerek na poziomie **4,58%** ($=1106/(19420+3634+1106)$).

W analizie Nuijten 2015 [34] nie uwzględniono możliwości zmiany prowadzonej dializy tj. z PD na HD i odwrotnie, jednakże bazując na danych z raportu Rutkowski 2009 [44] 70 spośród 1 063 pacjentów leczonych PD zmieniło formę dializy na HD (w roku 2007), stąd w ramach niniejszej analizy uwzględniono **6,59%** ($=70/1063$), jako roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu **PChN 5 PD** do stanu **PChN HD**. Nie zidentyfikowano analogicznych danych dotyczących pacjentów leczonych hemodializą, stąd identycznie jak autorzy opracowania Nuijten 2015 [34] założono prawdopodobieństwo zmiany hemodializy na dializę otrzewnową na poziomie **0,00%**.

Na podstawie macierzy z prac Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34] wyznaczono dostosowaną do warunków polskich w zakresie PD/HD oraz transplantacji [54,40] uwzględniając równocześnie brak efektu redukcji proteinurii tzw. „bazową” macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu (patrz Tabela 21). Dane dotyczące osób dializowanych (w stanach PChN 5 HD oraz PChN 5 PD) oraz po transplantacji nerki/nerek zaczerpnięto z najbardziej aktualnych danych polskich [54,40]. W celu wykorzystania w modelu CUA ewentualnego efektu ochronnego prowadzonej terapii **PAR** lub **BSC** (patrz rozdział 1.3.2) w poniższej „macierzy bazowej” zaimplementowano brak możliwości redukcji w zakresie proteinurii (tj. pacjent ze stanów **PChN 3 + proteinuria** oraz **PChN 4 + proteinuria** nie może przejść do stanów bez proteinurii **PChN 3 - proteinuria** oraz **PChN 4 - proteinuria**). Współczynnik wzrostu ryzyka w zakresie progresji choroby (patrz rozdział 1.3.4.2) w grupie chorych z PChN w stadium 3 lub 4 z proteinurią uwzględniono w macierzy „bazowej” w odpowiednich stanach (tj. **PChN 3 + proteinuria** oraz **PChN 4 + proteinuria**). Dodatkowo uwzględniono przyjęte prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w populacji docelowej (pacjenci z WNP w stadiach 3-4 PChN; patrz rozdział 1.3.4.1). Ponadto ze względu na prawdopodobne zdecydowane zawyżenie prawdopodobieństwa zgonu w grupie osób z PChN 3-4 przedstawione w pracach Nuijten 2009 [33] oraz Nuijten 2010 [32] w ramach macierzy „bazowej” nie wykorzystano podanych w powyższych pracach danych o śmiertelności wśród chorych z PChN w stadiach 3-4. W przypadku progresji wśród chorych z PChN w stadium 3 lub 4 do stadium 5 PChN przyjęto analogicznie, jak w analizie wpływu na budżet [35],

pacjentów w stanach **PChN 3 +/- proteinuria** lub **PChN 4 +/- proteinuria** w modelu CUA, u których wystąpiła progresja do stanu 5 PChN zostaje objętych dializą otrzewnową (przejście do stanu **PChN 5 PD**), natomiast pozostali hemodializą stan **PChN 5 HD**). Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w pliku *AE_BIA_Paricalcitol Teva.xlsx* dołączonym do niniejszego raportu.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Tabela 21. „Bazowa” macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu

	PChN 3 – proteinuria	PChN 3 + proteinuria	PChN 3 – proteinuria	PChN 3 + proteinuria	PChN 5 HD	PChN 5 PD	Transplanta cja	Śmierć	Suma kontrolna	Źródło
PChN 3 – proteinuria	80,31%	1,85%	17,11%	0,39%	0,31%	0,02%	0,00%	–	1,0000	[33,32]
PChN 3 + proteinuria		65,75%	–	33,62%	0,60%	0,03%	0,00%	–	1,0000	[33,32]
PChN 3 – proteinuria			96,62%	2,22%	1,10%	0,06%	0,00%	–	1,0000	[33,32]
PChN 3 + proteinuria			–	97,78%	2,11%	0,11%	0,00%	–	1,0000	[33,32]
PChN 5 HD					80,38%	0,00%	4,58%	15,04%	1,0000	[54,40].
PChN 5 PD					6,59%	73,80%	4,58%	15,04%	1,0000	[54,40].
Transplanta cja					3,12%	0,16%	94,23%	2,48%	1,0000	[54,40].

Na podstawie powyższej „bazowej” macierzy możliwe było zaimplementowanie efektu ochronnego prowadzonej terapii BSC lub PAR (patrz rozdział 1.3.2) w zakresie redukcji proteinurii (patrz Tabela 22 oraz Tabela 23):

- W stanie **PChN 3 + proteinuria** prawdopodobieństwa przejścia wyznaczono, jako proporcja prawdopodobieństw przejścia z macierzy „bazowej” dla stanów **PChN 3 + proteinuria** oraz **PChN 3 – proteinuria**. Współczynnik proporcji przyjęto na poziomie uzyskanego efektu ochronnego (tj. 24,59% dla BSC oraz 50,88% dla PAR; patrz rozdział 1.3.2) w zakresie redukcji proteinurii.
- W stanie **PChN 4 + proteinuria** prawdopodobieństwa przejścia wyznaczono, jako proporcja prawdopodobieństw przejścia z macierzy „bazowej” dla stanów **PChN 4 + proteinuria** oraz **PChN 4 – proteinuria**. Współczynnik proporcji przyjęto na poziomie uzyskanego efektu ochronnego (tj. 24,59% dla BSC oraz 50,88% dla PAR; patrz rozdział 1.3.2) w zakresie redukcji proteinurii.

Dodatkowo odpowiednio przeskalowano poszczególne wartości prawdopodobieństw dla stanów **PChN 3 +/- proteinuria** oraz **PChN 4 +/- proteinuria** w celu dostosowania do wykorzystanego prawdopodobieństwa zgonu w danym stanie modelu dla pacjentów z PChN 3-4 (patrz rozdział 1.3.4.5). Ponadto w poniższych macierzach uwzględniono ryzyko zgonu w zależności od poziomu iPTH w grupie pacjentów w stanach **PChN 5 PD** oraz **PChN 5 HD** (patrz rozdział 1.3.4.5).

Tabela 22. Macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu – leczenie objawowe BSC

	PChN 3		PChN 4		PChN 5 i HD	PChN 5 i PD	Transplanta cja	Śmierć	Suma kontrolna	
	– proteinuria	+ proteinuria	– proteinuria	+ proteinuria						
PChN 3	– proteinuria	76,49%	1,76%	16,30%	0,38%	0,30%	0,02%	0,00%	4,76%	1,0000
	+ proteinuria	18,16%	46,01%	3,87%	23,40%	0,49%	0,03%	0,00%	8,05%	1,0000
PChN 4	– proteinuria			88,80%	2,04%	1,01%	0,05%	0,00%	8,09%	1,0000
	+ proteinuria			21,56%	67,42%	1,69%	0,09%	0,00%	9,25%	1,0000
PChN 5 HD	controlled iPTH/after PTX					80,38%	0,00%	4,58%	15,04%	1,0000
	uncontrolled iPTH					79,51%	0,00%	4,53%	15,96%	1,0000
	very uncontrolled iPTH					77,79%	0,00%	4,43%	17,78%	1,0000
PChN 4 PD	controlled iPTH/after PTX					6,59%	73,80%	4,58%	15,04%	1,0000
	uncontrolled iPTH					6,51%	72,99%	4,53%	15,96%	1,0000

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza ekonomiczna

very uncontrolled iPTH					6,37%	71,41%	4,43%	17,78%	1,0000
Transplantacja					3,12%	0,16%	94,23%	2,48%	1,0000

Tabela 23. Macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu – leczenie aktywne PAR

		PChN 3		PChN 4		PChN 5 i HD	PChN 5 i PD	Transplantacja	Śmierć	Suma kontrolna
		- proteinuria	+ proteinuria	- proteinuria	+ proteinuria					
PChN 3	- proteinuria	76,49%	1,76%	16,30%	0,38%	0,30%	0,02%	0,00%	4,76%	1,0000
	+ proteinuria	37,57%	30,56%	8,01%	15,37%	0,42%	0,02%	0,00%	8,05%	1,0000
PChN 4	- proteinuria			88,80%	2,04%	1,01%	0,05%	0,00%	8,09%	1,0000
	+ proteinuria			44,61%	44,62%	1,45%	0,08%	0,00%	9,25%	1,0000
PChN 5 HD	controlled iPTH/after PTX					80,38%	0,00%	4,58%	15,04%	1,0000
	uncontrolled iPTH					79,51%	0,00%	4,53%	15,96%	1,0000
	very uncontrolled iPTH					77,79%	0,00%	4,43%	17,78%	1,0000
PChN 4 PD	controlled iPTH/after PTX					6,59%	73,80%	4,58%	15,04%	1,0000
	uncontrolled iPTH					6,51%	72,99%	4,53%	15,96%	1,0000
	very uncontrolled iPTH					6,37%	71,41%	4,43%	17,78%	1,0000
	Transplantacja					3,12%	0,16%	94,23%	2,48%	1,0000

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczą macierz przejścia wykorzystaną w modelu CUA uwzględniającą możliwość rocznej rezygnacji części pacjentów z leczenia PAR i objęcia leczeniem BSC (patrz rozdział 1.3.5): pacjent po rezygnacji z PAR zostaje objęty identyczną ścieżką terapeutyczną, jak pacjenci w grupie komparatora (tj. leczenia objawowego BSC). Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące efektów terapeutycznych prowadzonego leczenia w grupie PAR oraz BSC (patrz rozdziały: 1.3.2; 1.3.4.3 oraz 1.3.4.4). Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w pliku AE_BIA_Paricalcitol Teva.xlsx dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 24. Macierz przejścia w modelu CUA (wartości podano w procentach)

Pch	PChN 3	PChN 4	PChN 5 HD			PChN 5 PD			PChN 3	PChN 4	PChN 5 HD			PChN 5 PD			Transplantacji	Zgon
			controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled			controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled		
PchN 3	-	+	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	-	+	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled		
PchN 4	+	-	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	+	-	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled		
PchN 5 HD	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled			
PchN 5 PD	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled	controlled	uncontrolled	very uncontrolled			
Transplantation																		

1.3.5. Compliance

Bazując na danych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [17] nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich stanowiło marginalną przyczynę rezygnacji z terapii. Z uwagi na stosunkowo wysoki efekt terapeutyczny uzyskiwany w badaniach oceniających rzeczywistą/standardową praktykę kliniczną prawdopodobnie *compliance* wśród chorych leczonych parykalcytolem jest na dość wysokim poziomie. W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na zaimplementowanie w modelu możliwości rezygnacji pacjentów z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (np. brak *compliance*, działania niepożądane, brak efektu terapeutycznego; wśród powodów rezygnacji wykluczono przejście na leczenie nerkozastępcze, transplantacje nerek/nerki lub zgon pacjenta, które to zostały uwzględnione, jako oddzielne stany w modelu CUA).

W ramach analizy klinicznej nie wykazano różnicy pomiędzy grupą leczonych PAR, a placebo w zakresie rezygnacji z terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych [17].

Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia AEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PL [17]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
AEs prowadzące do przerwania badania				
Coyne 2006 (II A)	PAR	107	6 (6*)	1,28 (0,38; 4,34)
	PL	113	5 (4*)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Analogicznie dane z badania NCT01224782 wskazują, że działania niepożądane nie są główną przyczyną rezygnacji z terapii. Z uwagi na wysoki poziom (ponad 67%) braku informacji o przyczynie rezygnacji z leczenia PAR w badaniu NCT01224782 w celu wyznaczenia rocznego prawdopodobieństwa rezygnacji z terapii zdecydowano się na wykorzystanie danych z Greckiego badania obserwacyjnego (NCT01083186 [39]; „real-life clinical practice”) na grupie 500 osób w stadium początkowym 3 lub 4 PChN leczonych PAR:

- Z badania w trakcie 12 miesięcy zrezygnowało łącznie 94 chorych. Przyczyny rezygnacji zostały zaraportowane dla 46 pacjentów, spośród których 28 zrezygnowało z powodu objęcia leczeniem nerkozastępczym (hemodializa), zaś kolejnych 3 zmarło, stąd u kolejnych 15 pacjentów przyczyna potencjalnie mogła być związana z leczeniem (np. wystąpienie działań niepożądanych, brak wystarczającego efektu terapeutycznego lub brak *compliance*).
- Bazując na powyższych danych wyznaczono wskaźnik rezygnacji z leczenia na poziomie **6,1%** ($= (15/46) \times 94/500$).

Ponadto w przypadku progresji pacjenta do stanu 5 PChN i objęcia leczeniem hemodializą bądź dializą otrzewnową, wśród pacjentów kontynuujących terapię **PAR** uwzględniono odpowiednio roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia **PAR** na poziomie odpowiednio: **24,3%** dla PChN 5 HD (patrz rozdział 3.3.4) oraz **14,9%** dla PChN 5 PD (patrz rozdział 2.3.4).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak rezygnacji (0%) z prowadzonej terapii PAR (patrz rozdział 1.7.2).

1.3.6. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w przebiegu PChN przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*) oraz dodatkowo w bazie CRD i CEA Registry. Do przeglądu nie włączono

publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent w rozdziale 4.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w ramach niniejszej analizy CUA wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie danych z publikacji Ray 2008 [41] oraz Nuijten 2010 [32]. W pierwszej pracy zaprezentowano współczynniki modyfikacji wyjściowej wartości użyteczności w zależności od poziomu iPTH:

- × 0.95 dla PHT na poziomie 300-500 pg/ml;
- × 0.90 dla PHT na poziomie 500-800 pg/ml;
- × 0.85 dla PHT powyżej 800 pg/ml;

Bazując na danych z pracy Nuijten 2010 [32] wartości użyteczności w grupie chorych z PChN w stadium 5 HD/PD rozrózniono w zależności od przyjętego poziomu iPTH przyjmując, jako wartość wyjściową dla PChN 5 HD/PD „*controlled iPTH*”. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio dane pierwotne z prac Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2009 [33].

Tabela 26. Wartości użyteczności w modelu CUA

Stan zdrowia w modelu CUA	Analiza wrażliwości		Analiza podstawowa
	Nuijten 2010 [32]	Nuijten 2009 [33]	Ray 2008 [41] / Nuijten 2010 [32]
PChN 3 – proteinuria	0,87	0,87	0,87
PChN 3 + proteinuria	0,87	0,87	0,87
PChN 4 – proteinuria	0,85	0,85	0,85
PChN 4 + proteinuria	0,85	0,85	0,85
PChN 5 HD - controlled iPTH	0,65	0,525	0,65
PChN 5 HD - uncontrolled iPTH	0,65	0,525	0,60125*
PChN 5 HD - very uncontrolled iPTH	0,65	0,525	0,5525**
PChN 5 HD - after PTX	0,65	0,525	0,65
PChN 5 PD - controlled iPTH	0,65	0,775	0,65
PChN 5 PD - uncontrolled iPTH	0,65	0,775	0,60125*
PChN 5 PD - very uncontrolled iPTH	0,65	0,775	0,5525**
PChN 5 PD - after PTX	0,65	0,775	0,65
Transplantacja	0,84	0,84	0,84
Zgon	0,00	0,00	0,00

* Obliczono, jako iloczyn średniej z zakresu (0,90-0,95) oraz wartości bazowej dla PChN 5 HD/PD *controlled iPTH* (=0,65)

** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika 0,85 oraz wartości bazowej dla PChN 5 HD/PD *controlled iPTH* (=0,65)

1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [50] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania

wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [37] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/wspólna [PLN]	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej w ramach programu lekowego (parikalcytol i.v., cynakalcet)	104,00 / 104,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [55] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.4)
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	64,19 / 64,19	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [56] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.2)
Roczny koszt hemodializy	64 741,09 / 64 741,09	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzenia [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Roczny koszt dializy otrzewnowej	80 088,30 / 80 088,30	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzenia [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Koszt operacji PTX	3 796,00 / 3 796,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Koszty diagnostyki przed operacją PTX	624,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Średni ważony udziałami w rynku koszt 1 mcg cynakalcetu	0,8028	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo oraz w oparciu o dane NFZ)	Koszt ustalony w oparciu o dane NFZ zaprezentowane w serwisie internetowym Ikar Pro [5] oraz indeksie WHO/ATC [22] (patrz rozdział 1.3.3.9)
Koszt 1 mcg parikalcytolu	8,0868	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.10
Koszty transplantacji (rok 1)	61 061,05 / 61 374,18	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMIT [51]
Koszty transplantacji (rok 2+)	14 060,00 / 14 373,13	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMIT [51]
<i>Parametry dotyczące skuteczności</i>			

Paricalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcidolem – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/wspólna [PLN]	Komentarz
Prawdopodobieństwo redukcji iPTH o \geq 30%, terapia PAR w populacji docelowej PChN 3-4	0,753	0,304 oraz 0,91	Wartość w analizie podstawowej ustalona na podstawie danych z badania NCT01224782 [13], wartości w analizie wrażliwości na podstawie danych z badania NCT01083849 [28] oraz Coyne 2006 [8] (patrz rozdział 1.3.2)
Prawdopodobieństwo redukcji iPTH o \geq 30%, terapia BSC w populacji docelowej PChN 3-4	0,00	0,13	Patrz rozdział 1.3.2
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR doustnie	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR i.v. / CIN	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo redukcji proteinurii, stadium 3 i 4 PChN, terapia BSC	0,2459	Nie dotyczy (wartość bazowa)	Wartość ustalona na podstawie wyników badania Agarwal 2005 [2] (patrz rozdział 1.3.2)
Prawdopodobieństwo redukcji proteinurii, stadium 3 i 4 PChN, terapia PAR	0,5088	W zależności od parametru OR (minimum oraz maksimum z przedziału ufności). Patrz rozdział 1.3.2: 32,18% oraz 69,33%	Wartość ustalona w oparciu o wyznaczony współczynnik OR oraz formułę: $pPAR = (pBSC \times OR) / (1 - pBSC + OR \times pBSC)$ Patrz rozdział 1.3.2
Prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w stadium 3 i 4 PChN	0,0225	0,01 - 0,035	Patrz rozdział 1.3.4.1
Zwiększone ryzyko progresji u pacjentów w stadium 3 i 4 PChN z proteinurią	1,9200	1,33 - 2,51	Patrz rozdział 1.3.4.2
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie 3 lub 4 PChN	0,0613	0,0	
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 PD	0,149	0,0	Patrz rozdział 1.3.5.
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 HD	0,243	0,0	
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR doustnie	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR i.v. / CIN	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR	0,72	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta PD/HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ after PTX ”	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3

Paricalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/wspólna [PLN]	Komentarz
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR i.v./CIN	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR /PAR i.v./CIN	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Pozostałe parametry			
Wiek początkowy	62 lata	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.1
Wiek końcowy	100 lat	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.1
Odsetek pacjentów leczonych dializą otrzewnową względem wszystkich poddawanych dializoterapii (PD lub HD) w stadium 5 PChN	█	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.2.2
Odsetek pacjentów w stadium 3 PChN w relacji do populacji docelowej (tj. do wszystkich pacjentów w stadium 3 i 4 PChN z WNP po niepowodzeniu terapii alfacalcidolem)	0,514	0,408	Patrz rozdział 1.3.1
Odsetek pacjentów z proteinurią w relacji do wszystkich pacjentów w stadium 3 i 4 PChN	0,387	0,690	Patrz rozdział 1.3.1
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „ uncontrolled iPTH ” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,0613	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „ very uncontrolled iPTH ” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,1824	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Średnia dzienna dawka CIN [mg]	60	Min: 30 / Max:91,4	Patrz rozdział 1.3.3.9
Średnia dawka PAR i.v. [mcg]	2,25 dla „ controlled iPTH ” 5,50 dla „ uncontrolled iPTH ” 10,50 dla „ very uncontrolled iPTH ”	6,70 dla „ controlled iPTH ” 6,70 dla „ uncontrolled iPTH ” 6,70 dla „ very uncontrolled iPTH ”	Patrz rozdział 1.3.3.10

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/wspólna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/wspólna [PLN]	Komentarz
Średnia dawka PAR [mcg]	3,90 dla „controlled iPTH” 7,60 dla „uncontrolled iPTH” 17,50 dla „very uncontrolled iPTH”	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stanach 5 PChN PD/HD w zależności od poziomu kontroli iPTH (kategorii)	4,00 dla „controlled iPTH” 6,00 dla „uncontrolled iPTH” 12,00 dla „very uncontrolled iPTH” 6,00 dla „after PTX”	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.4 – 1.3.3.7
Liczba podań PAR u pacjentów w stadium 5 PChN poddanych dializoterapii (PD lub HD) w trakcie rocznego leczenia	156,43 = (3 x 365/7)	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stadium 3 PChN z kontrolowanym poziomem iPTH	1,33	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.2 oraz 1.3.3.3
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stadium 4 PChN z kontrolowanym poziomem iPTH	2,67	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.2 oraz 1.3.3.3
Ilość wizyt kontrolnych pacjentów w stadium 3 i 4 PChN z niekontrolowanym poziomem iPTH	12,00	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.2 oraz 1.3.3.3
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 3,5% Koszty 0%, efekty 0%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [43] / Na podstawie Wytycznych [3]
Horizont czasowy w modelu	Dożywnotni	10 lat	Analogicznie, jak autorzy opracowań Nuijten 2009 [35] oraz Nuijten 2010 [34] przyjęto 10-letni horyzont czasowy analizy.
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [50] /Wartość ustalona urzędowo

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania PAR vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs BSC

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	32 204,15	35 076,15	-2 872,00	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	19 498,83	20 491,47	-992,64		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	983,43	1016,02	-32,59		
Koszty transplantacji [PLN]	2 346,12	2 468,23	-122,11		
Koszty PTX [PLN]	0,56	1,09	-0,54		
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	33 401,02	35 116,17	-1 715,15	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	19 498,83	20 491,47	-992,64		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	983,43	1016,02	-32,59		
Koszty transplantacji [PLN]	2 384,13	2 508,25	-124,12		
Koszty PTX [PLN]	0,56	1,09	-0,54		
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	8,736	8,645	0,091	–	–
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	7,382	7,298	0,083	–	–

1.7. Wyniki analizy koszty-żyteczność

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-żyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

współczynnika ICUR dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do komparatora. Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Tabela 29. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs BSC

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	32 204,15	35 076,15	33 401,02	35 116,17
Koszt inkrementalny [PLN]	-2 872,00		-1 715,15	
Efekt [QALY]	7,382	7,298	7,382	7,298
Efekt inkrementalny [QALY]	0,083		0,083	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	PAR terapia dominująca (-34 456,64)		PAR terapia dominująca (-20 577,41)	

Wyniki analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Paricalcitol Teva (opcja tańsza oraz bardziej efektywna).

1.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Minimalne prawdopodobieństwo redukcji proteinurii w grupie **PAR** (patrz rozdział 1.3.2);
- III. Maksymalne prawdopodobieństwo redukcji proteinurii w grupie **PAR** (patrz rozdział 1.3.2);
- IV. Minimalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.4.1);
- V. Maksymalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.4.1);
- VI. Minimalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.4.2);
- VII. Maksymalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.4.2);
- VIII. Minimalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR/BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.4.2);
- IX. Maksymalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR / BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4 (patrz rozdział 1.3.2);
- X. Odsetek pacjentów z PChN w stadium 3 w populacji wyjściowej na poziomie 40,8% (patrz rozdział 1.3.1)
- XI. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR** (patrz rozdział 1.3.5);

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza ekonomiczna

- XII. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności (patrz rozdział 1.3.4.5);
- XIII. Proporcja pacjentów z proteinurią wśród chorych z PChN w stadium 3 lub 4 (patrz rozdział 1.3.1);
- XIV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009 (patrz rozdział 1.3.6);
- XV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010 (patrz rozdział 1.3.6);
- XVI. Ryzyko zgonu w grupie pacjentów z PChN 3-4 na podstawie badania Go 2004 [16] (patrz rozdział 1.3.4.5);
- XVII. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- XVIII. Dyskontowanie 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- XIX. Dyskontowanie 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów
- XX. Minimalna dawka CIN na poziomie 30 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- XXI. Maksymalna dawka CIN na poziomie 91,4 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- XXII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z badania Llach 2001 (patrz rozdział 1.3.3.10)
- XXIII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z AWA AOTMIT (patrz rozdział 1.3.3.10).
- XXIV. Horyzont czasowy – 10 lat (patrz rozdział 1.5)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z powiązanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 3-4

Wariant analizy	Perspektywa NFZ									
	Interwencja		Komparator			ICUR [PLN/ QALY]		Progowa CZN [PLN]		
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg	ICUR [PLN/ QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg
I	32 204,15	7,38	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -34 456,64	312,31	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -34 456,64	312,31	nie istnieje*
II	32 963,08	7,33	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -68 939,71	166,16	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -68 939,71	166,16	nie istnieje*
III	31 761,47	7,42	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -27 950,00	407,86	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -27 950,00	407,86	nie istnieje*
IV	31 969,15	7,41	34 702,32	7,33	PAR terapia dominująca -34 824,32	296,96	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -34 824,32	296,96	nie istnieje*
V	32 428,42	7,36	35 430,43	7,27	PAR terapia dominująca -34 237,95	326,17	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -34 237,95	326,17	nie istnieje*
VI	31 180,70	7,40	32 942,98	7,33	PAR terapia dominująca -24 682,25	259,34	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -24 682,25	259,34	nie istnieje*
VII	33 227,41	7,36	37 202,74	7,27	PAR terapia dominująca -42 726,32	359,57	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -42 726,32	359,57	nie istnieje*
VIII	33 646,53	7,38	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -17 151,86	282,33	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -17 151,86	282,33	nie istnieje*
IX	31 519,06	7,38	34 486,42	7,30	PAR terapia dominująca -35 600,72	314,29	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -35 600,72	314,29	nie istnieje*
X	32 865,90	7,28	35 832,09	7,20	PAR terapia dominująca -38 847,65	299,25	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -38 847,65	299,25	nie istnieje*
XI	28 994,38	7,40	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -61 091,23	294,57	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -61 091,23	294,57	nie istnieje*
XII	32 416,29	7,38	35 335,22	7,30	PAR terapia dominująca -35 268,08	311,78	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -35 268,08	311,78	nie istnieje*
XIII	32 599,81	7,27	36 339,11	7,14	PAR terapia dominująca -27 460,18	466,51	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -27 460,18	466,51	nie istnieje*
XIV	32 204,15	7,34	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -33 847,97	316,03	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -33 847,97	316,03	nie istnieje*
XV	32 204,15	7,39	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -34 686,42	310,93	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -34 686,42	310,93	nie istnieje*
XVI	26 917,57	6,30	29 720,00	6,26	PAR terapia dominująca -72 642,47	215,07	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -72 642,47	215,07	nie istnieje*
XVII	59 728,85	9,90	63 831,27	9,77	PAR terapia dominująca -31 693,92	360,84	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -31 693,92	360,84	nie istnieje*
XVIII	32 204,15	9,90	35 076,15	9,77	PAR terapia dominująca -22 188,10	426,85	nie istnieje*	PAR terapia dominująca -22 188,10	426,85	nie istnieje*
XIX	32 204,15	6,66	35 076,15	6,59	PAR terapia dominująca	281,17	nie istnieje*	PAR terapia dominująca	281,17	nie istnieje*

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z powiązanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Wariant analizy	Perspektywa NFZ+pacjent									
	Interwencja					Komparator				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg	Progowa CZYN [PLN]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg
XX	30 589,74	7,38	32 432,48	7,30	-40 551,14	290,91	nie istnieje*		290,91	nie istnieje*
XXI	33 893,90	7,38	37 843,20	7,30	PAR terapia dominująca -22 108,10	334,70	nie istnieje*		334,70	nie istnieje*
XXII	29 630,25	7,38	30 883,04	7,30	PAR terapia dominująca -47 381,44	278,65	nie istnieje*		278,65	nie istnieje*
XXIII	30 531,94	7,38	32 337,82	7,30	PAR terapia dominująca -15 030,20	290,15	nie istnieje*		290,15	nie istnieje*
XXIV	18 352,49	5,46	20 695,29	5,42	PAR terapia dominująca -21 665,98	222,83	nie istnieje*		222,83	nie istnieje*
					PAR terapia dominująca -53 391,92					
I	33 401,02	7,38	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -20 577,41	215,42	451,16		215,42	451,16
II	34 155,39	7,33	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -31 345,69	113,76	241,39		113,76	241,39
III	32 961,55	7,42	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -18 168,16	282,32	588,30		282,32	588,30
IV	33 167,36	7,41	34 741,79	7,33	PAR terapia dominująca -20 060,42	204,67	429,12		204,67	429,12
V	33 623,96	7,36	35 470,96	7,27	PAR terapia dominująca -21 065,01	225,13	471,06		225,13	471,06
VI	32 377,04	7,40	32 975,94	7,33	PAR terapia dominująca -8 444,09	178,32	375,11		178,32	375,11
VII	34 424,91	7,36	37 245,80	7,27	PAR terapia dominująca -30 318,53	248,53	519,03		248,53	519,03
VIII	34 843,39	7,38	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -3 272,63	194,43	408,14		194,43	408,14
IX	32 715,92	7,38	34 526,44	7,30	PAR terapia dominująca -21 721,49	216,81	454,00		216,81	454,00
X	34 053,10	7,28	35 873,32	7,20	PAR terapia dominująca -23 839,15	206,28	432,42		206,28	432,42
XI	30 770,96	7,40	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -43 647,53	203,00	425,70		203,00	425,70
XII	33 613,71	7,38	35 375,67	7,30	PAR terapia dominująca -21 288,88	215,05	450,40		215,05	450,40
XIII	33 783,99	7,27	36 381,17	7,14	PAR terapia dominująca -19 072,87	323,38	672,48		323,38	672,48

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalcidolem – analiza ekonomiczna

XIV	33 401,02	7,34	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -20 213,91	218,03	456,50
XV	33 401,02	7,39	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -20 714,63	214,46	449,19
XVI	28 002,73	6,30	29 754,15	6,26	PAR terapia dominująca -45 400,48	147,35	311,62
XVII	61 326,55	9,90	63 938,18	9,77	PAR terapia dominująca -20 175,76	249,41	520,84
XVIII	33 401,02	9,90	35 116,17	9,77	PAR terapia dominująca -13 250,67	295,60	615,53
XIX	33 401,02	6,66	35 116,17	6,59	PAR terapia dominująca -24 217,02	193,62	406,48
XX	31 786,51	7,38	32 472,49	7,30	PAR terapia dominująca -8 228,87	200,44	420,46
XXI	35 090,77	7,38	37 883,22	7,30	PAR terapia dominująca -33 502,21	231,09	483,29
XXII	30 827,12	7,38	30 923,05	7,30	PAR terapia dominująca -1 150,97	191,86	402,86
XXIII	31 728,80	7,38	32 377,84	7,30	PAR terapia dominująca -7 786,75	199,91	419,36
XXIV	19 391,26	5,46	20 704,12	5,42	PAR terapia dominująca -29 919,83	152,77	322,72

* Cena zbytu netto nie istnieje, gdyż limit wyznacza opakowanie Paricalcitol Teva 1 mg i wzrost ceny nie wpływa na wzrost limitu finansowania i tym samym nie jest możliwe uzyskanie odpowiednio wysokiej odpłatności płatnika publicznego, przy której to ICUR równałby się progowi opłacalności

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CUA: terapia z użyciem produktu Paricalcitol Teva jest strategią dominującą (opcja tańsza oraz bardziej skuteczna).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową parykalcytolu w formie doustnej, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 22.07.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączało duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 4.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 4.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 prac włączonych do przeglądu, w tym dwóch dotyczących bezpośrednio populacji pacjentów z PChN w stadium 3-5 (patrz rozdział 4.1.2).

1.9. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badań randomizowanych oceniających wpływ parykalcytolu w formie doustnej na redukcję w zakresie proteinurii u pacjentów z WNP w stadiach 3-4 PChN nieodpowiadających na wcześniejszą terapię alfakalcydołem oraz w zakresie redukcji poziomu iPTH u pacjentów w stadiach 3-5 PChN. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój PChN. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest niezmiennosc skuteczności leku w czasie (tzn. przyjęto, że skuteczność parykalcytolu w formie doustnej jest stała w czasie), jednakże z uwagi na wykorzystanie w modelu

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

danych dotyczących skuteczności **PAR** z badań obserwacyjnych przeprowadzanych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej podnosi w sposób zdecydowany wiarygodność przeprowadzanych kalkulacji.

Dodatkowo w ramach modelowania nie rozważono potencjalnych komplikacji związanych z długotrwałym utrzymywaniem się poziomu iPTH powyżej zalecanej normy: złamania kości oraz epizody sercowo-naczyniowe. Należy równocześnie zauważyć, iż z uwagi na brak długoletnich badań obserwacyjnych/RCT dotyczących stosowania parykalcytolu w formie doustnej i jego wpływu na ograniczenie w zakresie rozważanych komplikacji nie uwzględnienie w modelowaniu wspomnianych powikłań jest podejściem wysoce konserwatywnym (pomimo wyraźnie zauważalnego pozytywnego wpływu **PAR** na redukcję iPTH, w modelu efekt terapeutyczny zrównano z leczeniem objawowym **BSC**).

Nie rozważono potencjalnych komplikacji związanych z przeprowadzeniem operacji usunięcia przytarczyc (**PTX**), ewentualnego niepowodzenia zabiegu (część pacjentów wymaga ponownej operacji) oraz nie zwiększono ryzyka zgonu w danym cyklu w modelu u pacjentów, u których wykonano operację. Zastosowane podejście jest wysoce konserwatywne, gdyż ogranicza potencjalne koszty po stronie komparatora (prawdopodobnie z uwagi na brak redukcji w zakresie iPTH, więcej pacjentów z grupy **BSC** wymagać będzie diagnostyki w zakresie możliwości wykonania oraz ewentualne przeprowadzenia **PTX**) oraz zawyża efekty leczenia objawowego **BSC** (u części pacjentów mogą wystąpić komplikacje pooperacyjne włącznie ze zgonem).

1.10. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa z uwagi na brak długookresowych badań oceniających stosowanie parykalcytolu w formie doustnej w rozważanej populacji docelowej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 7 prac, spośród których tylko w dwóch: Nuijten 2009 [35] oraz Nuijten 2010 [34] rozważono podobną populację wyjściową w modelu (tj. PChN w stadium 3-5). Ze względu jednak na dodatkowe uwzględnianie procesu rozwoju choroby u pacjentów z PChN w stadiach 1-2 w powyższych pracach oraz równoczesny brak podziału stanów **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD** na kategorie związane z poziomem iPTH nie jest możliwe proste odniesienie uzyskanych rezultatów niniejszej analizy do wyników wspomnianych prac.

Odniesienie do progu opłacalności

Wyniki analizy koszty-żyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Paricalcitol Teva (opcja tańsza oraz bardziej efektywna).

Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla porównania **PAR** vs **BSC** wskazują, że leczenie produktem Paricalcitol Teva jest strategią dominującą (opcja tańsza oraz bardziej efektywna).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkalcydołem – analiza ekonomiczna

2. SUBPOPULACJA CHORYCH Z WNP W STADIUM 5 PCHN PODDANYCH DIALIZIE OTRZEWNOWEJ PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII ALFAKALCYDOŁEM – ANALIZA KOSZTY- UŻYTECZNOŚĆ

2.1. Metodyka

2.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva® we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfafalkalcydołem

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

2.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

████████████████████ w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w stadium 5 PChN PD po niepowodzeniu terapii alfafalkalcydołem) stosuje się parykalcytol w formie doustnej.

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol Teva® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis) – subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej.

Populacja (P)

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® populację docelową stanowią chorzy z WNP w stadium 5 PChN leczeni dializą otrzewnową, u których wcześniejsza terapia alfafalkalcydołem nie przyniosła oczekiwanych rezultatów (tj. pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfafalkalcydołem).

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia WNP u pacjentów w stadium 5 PChN z zastosowaniem parykalcytolu w postaci doustnych kapsułek (preparat Paricalcitol Teva®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- Najczęściej stosowanymi,
- Najskuteczniejszymi,
- Najtańszymi,
- Zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Zgodnie ze stanowiskiem grupy polskich ekspertów [11] parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu. [REDACTED]

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego [48] oraz [REDACTED] w ramach niniejszej analizy ze względu na brak technologii opcjonalnych dla rozważanego stanu klinicznego (w szczególności refundowanych technologii opcjonalnych) przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, ang. cost-utility analysis) parykalcytolu (PAR) w porównaniu z naturalnym przebiegiem choroby uwzględniającym najlepszą dostępną opcję terapeutyczną (BSC, ang. best supportive care) w leczeniu pacjentów z WNP w stadium 5 PChN PD po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem.

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem najlepszych dostępnych opcji terapeutycznych (BSC, ang. best supportive care), który obejmuje monitorowanie poziomu: wapnia (Ca), fosforu (P), iPTH oraz fosfatazy zasadowej w surowicy oraz ewentualną próbę normalizacji wspomnianych wskaźników poprzez leczenie objawowe

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT), porównujące parykalcytol podawany doustnie z placebo w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym: Ross 2008 [42], które włączono do analizy klinicznej [17].

Ze względu na wyraźny wpływ stosowania parykalcytolu na ograniczenie poziomu iPTH i tym samym na ograniczenie w zakresie śmiertelności oraz poważnych powikłań (m.in. epizodów sercowo-naczyniowych) oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. Quality Adjusted Life-Years), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [43] oraz z wytycznymi AOTMiT [3].

Wynik analizy CUA, tj. inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania parykalcytolu zamiast komparatora (BSC).

2.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [17].

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza ekonomiczna

2.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43].

2.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter schorzenia, jakim jest WNP w przewlekłej chorobie nerek w stadium 5 (konsekwencje zdrowotne objawiają się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat (wiek początkowy to 57 lat). Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [3].

2.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [43]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [3]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43] oraz z Wytycznymi HTA [3].

2.1.7. Technika analityczna

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Paricalcitol Teva® (parykalcytol) versus przyjęty komparator (BSC; patrz rozdział 2.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania parykalcytolu zamiast komparatora (BSC).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

2.2. Model decyzyjny

2.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badania RCT Ross 2008 [42] uwzględnionego w raporcie [redacted] poza horyzont czasowy w analizie koszty-użyteczność posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w stadium 5 PChN leczony dializą otrzewnową. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34]. Szczegółowy opis przyjętych założeń w modelu zamieszczono w rozdziale 1.2.2.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano model CUA (szczegółowo opisany w rozdziale 1.2), w którym to istnieje możliwość wyboru opcji ograniczającej populację wyjściową do pacjentów w stanie PChN 5 poddawanych dializie otrzewnowej.

W modelu wprowadzono drobne modyfikacje wynikające ze zmiany w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów w modelu (patrz rozdział 2.3.1).

2.3. Parametry modelu

2.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 31. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 5 PD

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	57 lat	Na podstawie badania Ross 2008 [42] (grupa PAR) uwzględnionego w analizie klinicznej [17]
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywności z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na kategorię iPTH	28,71% pacjentów z „ Very uncontrolled iPTH ” 71,29% pacjentów z „ uncontrolled iPTH ”	Obliczono w oparciu o dane dotyczące poziomu iPTH wśród chorych dializowanych w roku 2008 na podstawie raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce [45]. Ze względu na brak odpowiedniego podziału w zakresie iPTH dla lat 2009-2010, wykorzystano najbardziej aktualne dane z roku 2008 [45].

2.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W poniższych tabelach przedstawiono najistotniejsze dane dotyczące skuteczności w rozważanej subpopulacji docelowej pacjentów z **PChN 5 PD** na podstawie analizy klinicznej [17].

Obniżenie wartości wyjściowej iPTH w grupie osób z PChN w stadium 5 PChN PD z kategorii „uncontrolled”

Tabela 32. Odsetek pacjentów, u których wystąpił, co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Ross 2008 [42]) [17]

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
≥30% redukcja stężenia iPTH							
Ross 2008 (II A)	PAR	18	18* (100)	481 (8,63; 26807,80)	13,63 (0,94; 197,24)	1 (1; 1)	Średnia#
	PL	6	0* (0)				

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

*obliczono na podstawie dostępnych danych; # brak zachowanej istoty randomizacji

Co najmniej 30% redukcja stężenia iPTH wystąpiła u wszystkich chorych w grupie parykalcytolu podawanego doustnie. Nie odnotowano wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie placebo. Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu wynosi 481 (95%CI: 8,63; 26807,80). Parametr NNT wynosi 1 (95% CI:1; 1). Dodatkowo dla populacji ogółem (brak wyników dla ocenianej subpopulacji), autorzy podali, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH (utrzymujący się przez kolejne cztery pomiary) wynosił odpowiednio dla grupy PAR -67% oraz PLC - 0 %.

Przeprowadzona analiza *post-hoc* wskazuje, iż **72%** chorych leczonych **PAR** osiągnęło stężenia iPTH wynoszące poniżej 300 pg/ml [17], stąd w niniejszej analizie CUA przyjęto prawdopodobieństwo uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów z kategorii „**uncontrolled iPTH**” (tj. z początkowym zakresem iPTH 300-800 pg/mL; jest to zakres zgodny ze średnim początkowym stężeniem iPTH w grupie leczonych PAR w badaniu Ross 2008 włączonym do analizy klinicznej [17]) na poziomie **72%**. Zgodnie z wynikami badania Ross 2008 [42] oraz z uwagi na rozważaną subpopulację chorych z PChN w stadium 5 leczonych dializą otrzewnową po niepowodzeniu leczenia alfakalcydołem (tj. nieodpowiadających na terapię) w niniejszej analizie przyjęto roczne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie objawowe BSC na poziomie **0%**.

Obniżenie wartości wyjściowej iPTH w grupie osób z PChN w stadium 5 PChN PD z kategorii „very uncontrolled iPTH”

W celu oceny efektywności klinicznej **PAR** u pacjentów z ciężką wtórną nadczynnością przytarczyc, analizowano dane dla osób z poziomem iPTH >1000 pg/ml zaprezentowane w badaniu RCT Gonzalez 2003 [18]: 16 osób stanowili pacjenci hemodializowani, a 10 pacjentów poddawani dializom otrzewnowym. W grupie **PAR** znajdowało się 15 osób, a w grupie placebo 11.

Tabela 33. Odsetek pacjentów z iPTH >1000 pg/ml, u których wystąpił, co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Gonzalez 2003 [18])

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)
2 kolejne spadki poziomu iPTH o 30%					
Gonzalez 2003 (II A)	PAR	15	12 (80)	82,14 (3,81; 1768,73)	18,75 (1,23; 286,30)
	PL	11	0 (0)		

*obliczono na podstawie dostępnych danych

W ramach niniejszej analizy w modelu CUA zdecydowano się na przyjęcie prawdopodobieństwa redukcji, o co najmniej 30% poziomu iPTH w grupie pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” (tj. z bardzo wysokim początkowym iPTH >800 pg/mL; jest to zakres zbliżony do podanego w pracy Gonzalez 2003 [18]) leczonych **PAR** na poziomie **80%**. Zgodnie z opisem badania Gonzalez 2003 [18] pacjenci z bardzo ciężką postacią WNP często należą do grupy osób nieodpowiadających na terapię calcitriolem (alfakalcidol, jest analogiem calcitriolu). W modelu CUA dla grupy pacjentów leczonych objawowo (**BSC**) ze względu na brak możliwości aktywnej formy terapii (np. **PAR / PAR i.v. / CIN**) oraz rozważanie subpopulacji pacjentów z **PChN 5 PD** po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z wykorzystaniem alfakalcydolu na poziomie 0% (patrz Tabela 33; grupa placebo).

2.3.3. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Teva;
- Koszt monitorowania leczenia WNP **PAR** oraz **BSC**;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu i.v. (**PAR i.v.**) lub cynakalcetu (**CIN**) w ramach programu lekowego

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

- Koszty hospitalizacji związanej z operacją wycięcia przytarczyc;
- Koszty diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wycięcia przytarczyc;
- Koszty leczenia nerkozastępczego (hemodializa – HD oraz dializa otrzewnowa – PD)
- Koszty związane z transplantacją nerki/nerek oraz utrzymaniem przeszczepu;

Z uwagi na względnie wysokie bezpieczeństwo prowadzonej terapii PAR (brak istotnych różnic w zakresie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania/leczenia pomiędzy PAR, a BSC (placebo) [17]) w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

W rozdziale 1.3.3 przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

2.3.4. Compliance

W badaniu Ross 2008 [42] oraz na podstawie abstraktu Gonzalez 2003 [18] podano informacje, że profil bezpieczeństwa dla grup terapeutycznych **PAR** oraz **PL** był porównywalny. Ponadto w badaniu Sanchez-Alvarez 2013 [46] 4 spośród 38 pacjentów w okresie obserwacji przerwało badanie (dwóch pacjentów zmarło, kolejnych dwóch poddano transplantacji nerki). W ramach analizy klinicznej brak informacji o rezygnacji z leczenia **PAR** z innych przyczyn, niż śmierć pacjenta bądź wykonanie przeszczepienia nerki/nerek [17].

Na podstawie powyższych informacji w ramach modelu CUA zdecydowano się na wykorzystanie najbardziej wiarygodnych danych z badania NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [28] oceniających skuteczność leczenia **PAR i.v.** oraz **PAR** w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech. Leki podawano zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (tzn. **PAR i.v.** u pacjentów hemodializowanych oraz **PAR** u pacjentów z dializą otrzewnową lub hemodializowanych). W okresie 12 miesięcy 111 spośród 638 pacjentów przerwało badanie (zgodnie z wymienionymi ciężkimi działaniami niepożądanymi w okresie obserwacji zmarło 13 pacjentów, zaś u 3 przeprowadzono przeszczep nerki). Bazując na powyższych danych w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na zaimplementowanie w modelu możliwości rezygnacji pacjentów z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (np. brak *compliance*, działania niepożądane, brak efektu terapeutycznego; wśród powodów rezygnacji wykluczono transplantacje nerek/nerki lub zgon pacjenta, które to zostały uwzględnione, jako oddzielne stany w modelu CUA). Roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z leczenia **PAR** wyznaczone na poziomie **14,9%** ($=1-(1-((111-13-3)/638))^{(1/1)}$).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak rezygnacji (0%) z prowadzonej terapii **PAR** (patrz rozdział 2.3.2).

2.3.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w PChN w stadium 5, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkalcydołem – analiza ekonomiczna

wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent w rozdziale 4.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w ramach niniejszej analizy CUA wartości użyteczności. W ramach analizy podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie danych z publikacji Ray 2008 [41] oraz Nuijten 2010 [32]. W pierwszej pracy zaprezentowano współczynniki modyfikacji wyjściowej wartości użyteczności w zależności od poziomu iPTH:

- × 0.95 dla PHT na poziomie 300-500 pg/ml;
- × 0.90 dla PHT na poziomie 500-800 pg/ml;
- × 0.85 dla PHT powyżej 800 pg/ml;

Bazując na danych z pracy Nuijten 2010 [32] wartości użyteczności w grupie chorych z PChN w stadium 5 PD/HD rozrózniono w zależności od przyjętego poziomu iPTH przyjmując, jako wartość wyjściową daną dla PChN 5HD/PD „*controlled iPTH*”. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio dane pierwotne z prac Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2009 [33].

Tabela 34. Wartości użyteczności w modelu CUA – subpopulacja PChN 5 PD

Stan zdrowia w modelu CUA	Analiza wrażliwości		Analiza podstawowa
	Nuijten 2010 [32]	Nuijten 2009 [33]	Ray 2008 [41] / Nuijten 2010 [32]
PChN 5 HD - controlled iPTH	0,65	0,525	0,65
PChN 5 HD - uncontrolled iPTH	0,65	0,525	0,60125*
PChN 5 HD - very uncontrolled iPTH	0,65	0,525	0,5525**
PChN 5 HD - after PTX	0,65	0,525	0,65
PChN 5 PD - controlled iPTH	0,65	0,775	0,65
PChN 5 PD - uncontrolled iPTH	0,65	0,775	0,60125*
PChN 5 PD - very uncontrolled iPTH	0,65	0,775	0,5525**
PChN 5 PD - after PTX	0,65	0,775	0,65
Transplantacja	0,84	0,84	0,84
Zgon	0,00	0,00	0,00

* Obliczono, jako iloczyn średniej z zakresu (0,90-0,95) oraz wartości bazowej dla PChN 5 HD/PD - *controlled iPTH* (=0,65)

** Obliczono, jako iloczyn przyjętego wskaźnika 0,85 oraz wartości bazowej dla PChN 5 HD/PD - *controlled iPTH* (=0,65)

2.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [50] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012 [37] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 39 859 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy $3 \times 39\,859$ PLN, tj. 119 577 PLN/QALY.

2.1. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 35. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA – subpopulacja PChN 5 PD

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
Parametry kosztowe			
Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej w ramach programu lekowego (paralkalcytol i.v., cynakalcet)	104,00 / 104,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [55] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.4)
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	64,19 / 64,19	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [56] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.2)
Roczny koszt hemodializy	64 741,09 / 64 741,09	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzania [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Roczny koszt dializy otrzewnowej	80 088,30 / 80 088,30	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzania [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Koszt operacji PTX	3 796,00 / 3 796,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Koszty diagnostyki przed operacją PTX	624,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Średni ważony udziałami w rynku koszt 1 mcg cynakalcetu	0,8028	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo oraz w oparciu o dane NFZ)	Koszt ustalony w oparciu o dane NFZ zaprezentowane w serwisie internetowym Ikar Pro [5] oraz indeksie WHO/ATC [22] (patrz rozdział 1.3.3.9)
Koszt 1 mcg paralkalcytolu	8,0868	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.10
Koszty transplantacji (rok 1)	61 061,05 / 61 374,18	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT [51]
Koszty transplantacji (rok 2+)	14 060,00 / 14 373,13	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMiT [51]
Parametry dotyczące skuteczności			
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR doustnie	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3

Parikalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR i.v. / CIN	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 PD	0,149	0,0	Patrz rozdział 1.3.5 oraz 2.3.4
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 HD	0,243	0,0	Patrz rozdział 1.3.5.
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ”, iPTH, terapia PAR doustnie	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ”, iPTH, terapia PAR i.v. / CIN	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ uncontrolled ” do „ controlled ”, iPTH, terapia PAR	0,72	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ”, iPTH, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta PD/HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ after PTX ”	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR / PAR i.v. / CIN	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR / PAR i.v. / CIN	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Pozostałe parametry			
Wiek początkowy	57 lat	Nie dotyczy	Patrz rozdział 2.3.1
Wiek końcowy	100 lat	Nie dotyczy	Patrz rozdział 2.3.1
Odsetek pacjentów leczonych dializą otrzewnową względem wszystkich poddawanych dializoterapii (PD lub HD) w stadium 5 PChN	█	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.2.2 █

Paricalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
Odsetek pacjentów z „very uncontrolled iPTH” w relacji do wszystkich pacjentów w stadium 5 PChN leczonych dializą otrzewnową (PD)	0,2871	Nie dotyczy	Patrz rozdział 2.3.1
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „uncontrolled iPTH” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,0613	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „very uncontrolled iPTH” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,1824	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Średnia dzienna dawka CIN [mg]	60	Min: 30 / Max:91,4	Patrz rozdział 1.3.3.9
Średnia dawka PAR i.v. [mcg]	2,25 dla „controlled iPTH” 5,50 dla „uncontrolled iPTH” 10,50 dla „very uncontrolled iPTH”	6,70 dla „controlled iPTH” 6,70 dla „uncontrolled iPTH” 6,70 dla „very uncontrolled iPTH”	Patrz rozdział 1.3.3.10
Średnia dawka PAR [mcg]	3,90 dla „controlled iPTH” 7,60 dla „uncontrolled iPTH” 17,50 dla „very uncontrolled iPTH”	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stanach 5 PChN PD/HD w zależności od poziomu kontroli iPTH (kategorii)	4,00 dla „controlled iPTH” 6,00 dla „uncontrolled iPTH” 12,00 dla „very uncontrolled iPTH” 6,00 dla „after PTX”	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.4 – 1.3.3.7
Liczba podań PAR u pacjentów w stadium 5 PChN poddanych dializoterapii (PD lub HD) w trakcie rocznego leczenia	156,43 =(3 x 365/7)	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Odsetek dawek PAR podanych przy użyciu produktu Paricalcitol Teva 1 mcg w relacji do wszystkich zastosowanych dawek PAR	█	Nie dotyczy	█
Stoпа dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [43] / Na podstawie Wytycznych [3]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	10 lat	Analogicznie, jak autorzy opracowań Nuijten 2009 [35] oraz Nuijten 2010 [34] przyjęto 10-letni horyzont czasowy analizy.
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [50] /Wartość ustalona urzędowo

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkaldolem – analiza ekonomiczna

2.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania PAR vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs BSC

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszt hemodializy [PLN]	72 414,18	70 286,32	2 127,86		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	228361,80	223302,44	5 059,36		
Koszty transplantacji [PLN]	35 273,39	34 301,96	971,43		
Koszty PTX [PLN]	113,48	414,92	-301,43		
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszt hemodializy [PLN]	72 414,18	70 286,32	2 127,86		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	228361,80	223302,44	5 059,36		
Koszty transplantacji [PLN]	35 855,57	34 868,13	987,44		
Koszty PTX [PLN]	113,48	414,92	-301,43		
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	6,460	6,289	0,172	–	–
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	4,518	4,304	0,214	–	–

2.3. Wyniki analizy koszty-żyteczność

2.3.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-żyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICUR dla przyjętego dożywotniego horyzontu czasowego obliczono w porównaniu do komparatora. Inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Interwencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Interwencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Tabela 37. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	350 935,30	343 882,95	344 449,12	353 050,56
Koszt inkrementalny [PLN]	7 052,35		8 601,44	
Efekt [QALY]	4,518	4,304	4,304	4,518
Efekt inkrementalny [QALY]	0,214		0,214	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	32 948,24		40 185,49	

Wyniki analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) jak i z perspektywy wspólnej wskazują, że terapia z udziałem produktu Paricalcitol Teva jest strategią wysoce efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progę opłacalności).

2.3.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR** (patrz rozdział 1.3.5 oraz rozdział 2.3.4);
- III. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności (patrz rozdział 1.3.4.5);
- IV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009 (patrz rozdział 1.3.6);
- V. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010 (patrz rozdział 1.3.6);
- VI. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VII. Dyskontowanie 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- VIII. Dyskontowanie 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów
- IX. Minimalna dawka **CIN** na poziomie 30 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- X. Maksymalna dawka **CIN** na poziomie 91,4 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- XI. **PAR** i.v. zamiast **CIN** - dawka z badania Llach 2001 (patrz rozdział 1.3.3.10)
- XII. **PAR** i.v. zamiast **CIN** - dawka z AWA AOTMiT (patrz rozdział 1.3.3.10)
- XIII. Horyzont czasowy analizy – 10 lat (patrz rozdział 2.1)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD

Wariant analizy	Perspektywa NFZ									
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	350 935,30	4,52	343 882,95	4,30	32 948,24	336,78	nie istnieje*			
II	345 274,67	4,59	343 882,95	4,30	4 891,21	397,53	nie istnieje*			
III	362 585,76	4,68	364 235,90	4,58	PAR terapia dominująca -16 866,06	251,64	nie istnieje*			
IV	350 935,30	4,84	343 882,95	4,71	55 340,91	174,06	nie istnieje*			
V	350 935,30	4,63	343 882,95	4,50	57 028,03	166,98	nie istnieje*			
VI	461 404,12	6,36	449 648,64	6,07	40 164,23	387,15	nie istnieje*			
VII	350 935,30	6,36	343 882,95	6,07	24 095,33	484,52	nie istnieje*			
VIII	350 935,30	4,04	343 882,95	3,85	36 590,00	296,75	nie istnieje*			
IX	346 148,09	4,52	337 154,29	4,30	42 018,60	306,27	nie istnieje*			
X	355 945,91	4,52	350 925,61	4,30	23 454,60	368,70	nie istnieje*			
XI	343 396,51	4,52	333 716,43	4,30	45 224,85	295,49	nie istnieje*			
XII	345 976,70	4,52	336 913,38	4,30	42 343,35	305,18	nie istnieje*			
XIII	311 205,06	3,21	306 438,18	3,05	29 457,50	275,47	nie istnieje*			
Wariant analizy	Perspektywa NFZ+pacjent									
	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Progowa CZN [PLN]				
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	353 050,56	4,52	344 449,12	4,30	40 185,49	232,34	485,85			

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z powiązanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcidolem – analiza ekonomiczna

II	348 094,38	4,59	344 449,12	4,30	12 811,28	274,89	573,07
III	364 749,16	4,68	364 839,85	4,58	PAR terapia dominująca -926,92	172,92	364,04
IV	353 050,56	4,84	344 449,12	4,71	67 496,82	118,98	252,35
V	353 050,56	4,63	344 449,12	4,50	69 554,52	114,14	242,19
VI	464 237,53	6,36	450 806,30	6,07	45 889,67	267,39	557,71
VII	353 050,56	6,36	344 449,12	6,07	29 387,99	335,76	697,87
VIII	353 050,56	4,04	344 449,12	3,85	44 627,18	204,32	428,42
IX	348 263,35	4,52	337 720,47	4,30	49 255,85	210,99	442,08
X	358 061,17	4,52	351 491,78	4,30	30 691,85	254,69	531,66
XI	345 511,76	4,52	334 282,60	4,30	52 462,10	203,44	426,61
XII	348 091,95	4,52	337 479,56	4,30	49 580,60	210,22	440,51
XIII	313 030,63	3,21	306 730,85	3,05	38 930,26	189,54	398,11

* Cena zbytu netto nie istnieje, gdyż limit wyznacza opakowanie Paricalcitol Teva 1 mcg i wzrost ceny nie wpływa na wzrost limitu finansowania

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CUA: terapia z użyciem produktu Paricalcitol Teva jest strategią efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem

2.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcitolu w formie doustnej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową parykalcitolu w formie doustnej, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 22.07.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 4.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 4.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 prac włączonych do przeglądu, w tym jedna dotycząca bezpośrednio populacji pacjentów z PChN w stadium 5 PD/HD (patrz rozdział 4.1.2).

2.5. Ograniczenia analizy

Szczegółowy opis ograniczeń modelu CUA na podstawie, którego przeprowadzono obliczenia w niniejszej analizie dla subpopulacji chorych z w stadium 5 PChN poddawanych dializie otrzewnowej, przedstawiono w rozdziale 1.9.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

2.6. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja zewnętrzna oszacowań, odnosząca się do zgodności ich wyników z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa z uwagi na brak długookresowych badań oceniających stosowanie parykalcytolu w formie doustnej w rozważanej populacji docelowej.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną pracę (Nuijten 2015 [34]) bezpośrednio dotyczącą populacji chorych z PChN w stadium 5 poddanych dializoterapii (PD lub HD). W związku z różnicami w zakresie brak podziału stanów *PChN 5 HD* oraz *PChN 5 PD* na kategorie związane z poziomem iPTH, w zakresie śmiertelności oraz w zakresie populacji wyjściowej w modelach nie jest możliwe proste odniesienie uzyskanych rezultatów w niniejszej analizie do wspomnianej pracy.

Odniesienie do progu opłacalności

Ponieważ uzyskane wyniki analizy CUA zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej są znacznie poniżej progu opłacalności wnioskowana technologia medyczna stanowi opcję wysoce efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

Wnioski końcowe

Wyniki analizy użyteczności kosztów przeprowadzonej dla porównania **PAR** vs **BSC** wskazują, że leczenie produktem Paricalcitol Teva jest strategią wysoce efektywną kosztowo.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

3. SUBPOPULACJA CHORYCH Z WNP W STADIUM 5 PCHN PODDANYCH HEMODIALIZIE PO NIEPOWODZENIU WCZEŚNIEJSZEJ TERAPII ALFAKALCYDOLEM – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

3.1. Metodyka

3.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie analizy opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva® we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

- Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych hemodializom po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

3.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

oraz zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ [36] w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w stadium 5 PChN po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem, leczeni hemodializą) można zastosować parykalcitol i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcet (CIN) w ramach programów lekowych.

Ocenę opłacalności stosowania preparatu Paricalcitol TEVA® w populacji docelowej wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-minimisation analysis) – subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie.

Populacja (P)

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® populację docelową stanowią chorzy z WNP w stadium 5 PChN leczeni hemodializą, u których wcześniejsza terapia alfakalcydołem nie przyniosła oczekiwanych rezultatów (tj. pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem).

Interwencja (I)

W analizie oceniano opłacalność leczenia WNP u pacjentów w stadium 5 PChN z zastosowaniem parykalcitolu w postaci doustnych kapsułek (preparat Paricalcitol Teva®).

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- Najczęściej stosowanymi,
- Najskuteczniejszymi,
- Najtańszymi,
- Zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem

oraz zgodnie z obowiązującego Obwieszczeniem MZ [36] w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w populacji docelowej (tj. chorzy z WNP w stadium 5 PChN po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem, leczeni hemodializą) można zastosować parykalcytol i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcet (CIN) w ramach programów lekowych.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego [48] oraz w ramach niniejszej analizy z uwagi na dostęp do dwóch refundowanych technologii opcjonalnych (CIN / PAR i.v.) dla rozważanego stanu klinicznego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. cost-utility analysis) parykalcytolu (PAR) w porównaniu z parykalcytolem podawanym dożylnie (PAR i.v.) oraz w porównaniu z cynakalcetem podawanym doustnie (CIN).

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej [17] odnaleziono jedno międzynarodowe, wielośrodkowe, pierwotne badanie IV fazy z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT), porównujące parykalcytol doustny (PAR) z cynakalcetem (CIN) oraz parykalcytolem i.v. (PAR i.v.) w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 5, poddawanych hemodializom – badanie *IMPACT SHPT* [25].

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównych punktów dotyczących skuteczności klinicznej (m.in. obniżenie poziomu iPTH do zalecanego zakresu 150-300 pg/mL oraz redukcji iPTH, o co najmniej 30%) oraz w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi w niniejszej analizie zdecydowano się na przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analogicznie, jak autorzy analizy dla produktu Paricalcitol Fresenius pozytywnie zwalidowanej przez AOTMiT [52] przyjęto podejście konserwatywne zakładające brak różnic pomiędzy PAR i.v. a CIN.

3.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [17].

3.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [43].

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem

3.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [3].

3.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów [43]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów [3].

3.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [3] dla porównania parykalcytolu podawanego doustnie (**PAR**) vs parykalcytol podawany dożylnie (**PAR i.v.**) oraz vs cynakalcet (**CIN**) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych opcji terapeutycznych. Założenie oparto na wnioskach z przeprowadzonej analizy klinicznej [17], [redacted] oraz badania NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [28] oceniających skuteczność leczenia **PAR i.v.** oraz **PAR** w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech.

Na podstawie badania *IMPACT SHPT* [25] wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (tj. **PAR** vs **PAR i.v.** oraz **PAR** vs **CIN**) w zakresie analizowanych głównych punktów końcowych: odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję poziomu iPTH do wartości zgodny z wytycznymi/zaleceniami (150-300 pg/mL) oraz redukcji iPTH, o co najmniej 30% [17]. Dodatkowo profil bezpieczeństwa rozważanych produktów był zbliżony [17].

Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanych interwencji. Wynikiem analizy dla każdego porównania (**PAR** vs **PAR i.v.** oraz **PAR** vs **CIN**) jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (*koszt inkrementalny = koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej*).

W celu oszacowania różnicy w kosztach pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji

3.2. Model decyzyjny

3.2.1. Opis modelu

W celu ekstrapolacji wyników badania RCT *IMPACT-SHPT* [25] oraz badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie [redacted] poza horyzont czasowy w analizie CMA posłużono się modelem decyzyjnym, wykonanym w programie Microsoft Office Excel 2013. Skonstruowany model Markowa uwzględnia najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

w stadium 5 PChN leczony hemodializą. Struktura modelu została opracowana w oparciu o model decyzyjny przedstawiony w analizach ekonomicznych Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34]. Szczegółowy opis przyjętych założeń w modelu zamieszczono w rozdziale 1.2.2.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano model CUA (szczegółowo opisany w rozdziale 1.2), w którym to istnieje możliwość wyboru opcji ograniczającej populację wyjściową do pacjentów w stanie PChN 5 poddawanych hemodializie z uwzględnieniem porównywanych opcji terapeutycznych (tj. **CIN** albo **PAR i.v.**). W pierwotnej wersji modelu CUA w celu przeprowadzenia obliczeń zaimplementowano identyczną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa stosowanych opcji terapeutycznych (**PAR / CIN / PAR i.v.**) zgodnie z wynikami analizy klinicznej [17] (jedyna różnica pomiędzy porównywanymi opcjami wynika z różnicy w kosztach prowadzonych terapii).

W modelu wprowadzono drobne modyfikacje wynikające ze zmiany w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów w modelu (patrz rozdział 3.3.1).

3.2.2. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 3.8.

3.3. Parametry modelu

3.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono poniższą charakterystykę wyjściową pacjentów.

Tabela 39. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 5 HD

Parametr	Wartość parametru	Komentarz
Wiek	63 lata	Na podstawie badań uwzględnionych w analizie klinicznej [17] średni wiek w badaniu IMPACT SHPT [25] (uwzględnionym w analizie klinicznej [17]) oscylował w zakresie 59,9 – 65,7 lat (w zależności od grupy), stąd w niniejszej analizie przyjęto średni wyjściowy wiek na poziomie 63 lat (średnia z zakresu zaokrąglana do pełnych lat).
Maksymalna długość życia chorego	100 lat	Założenie własne (przyjęto horyzont dożywności z określonym maksymalnym wiekiem chorego)
Rozkład pacjentów ze względu na kategorię iPTH	28,71% pacjentów z kategorii „ <i>Very uncontrolled iPTH</i> ” 71,29% pacjentów z „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	Obliczono w oparciu o dane dotyczące poziomu iPTH wśród chorych dializowanych w roku 2008 na podstawie raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce [45]. Ze względu na brak odpowiedniego podziału w zakresie iPTH dla lat 2009-2010, wykorzystano najbardziej aktualne dane z roku 2008 [45].

3.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

W poniższych tabelach przedstawiono najistotniejsze dane dotyczące skuteczności w rozważanej subpopulacji docelowej pacjentów z PChN 5 HD.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem

Obniżenie wartości wyjściowej iPTH w grupie osób z PChN w stadium 5 PChN HD z kategorii „uncontrolled”

Tabela 40. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs CIN, PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	GRADE
Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml				
IMPACT SHPT 2012 (II A)	PAR	57	31 (54,4)	#średnia
	PAR i.v.	52	30 (57,7)	
	CIN	53	23 (43,4)	#średnia

*obliczono na podstawie dostępnych danych; #nie zachowana analiza ITT

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych, u których stężenie iPTH utrzymywało się w zakresie od 150-300 pg/ml pomiędzy porównywanymi grupami [17].

W badaniu Llach 2001 [27] okresie obserwacji (16 miesięcy) poziom iPTH w sposób zauważalny był redukowany w grupie osób leczonych **PAR i.v.**:

- -472,25 pg/mL po 6 miesiącach względem wartości początkowej;
- -716,74 pg/mL po 12 miesiącach względem wartości początkowej;
- -736 pg/mL po 16 miesiącach względem wartości początkowej.

Zgodnie z badaniem Llach 2001 [27] wydaje się wysoce prawdopodobne, że odsetek pacjentów uzyskujących zalecany poziom iPTH w okresie 12 miesięcy mógłby być znacznie wyższy, niż uzyskany w badaniu IMPACT SHPT [25] w okresie 28 tygodni, stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na przyjęcie rocznego prawdopodobieństwa uzyskania zalecanego zakresu iPTH (150-300 pg/mL) na poziomie **70,2%** bazując na danych z badania NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [28] oceniających skuteczność leczenia **PAR i.v.** oraz **PAR** w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech w okresie 12 miesięcy (okres odpowiadający długości cyklu w modelu). W ramach analizy wrażliwości zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające brak wzrostu w zakresie rozważanego odsetka (osób z zalecanym poziomem iPTH 150-300 pg/mL) z badania IMPACT SHPT [25] i uwzględnienie roczne prawdopodobieństwa uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów leczonych **PAR/CIN/PAR i.v.** z kategorii „**uncontrolled iPTH**” (tj. z początkowym zakresem iPTH 300-800 pg/mL; jest to zakres zgodny z uwzględnionym w badaniu IMPACT SHPT [25]) na poziomie **54,4%** (wartość, jak dla **PAR**).

Obniżenie wartości wyjściowej iPTH w grupie osób z PChN w stadium 5 PChN HD z kategorii „very uncontrolled iPTH”

Ze względu na brak adekwatnych badań RCT dotyczących leczenia osób hemodializowanych z ciężką postacią WNP (iPTH >800 pg/mL) [17] w ramach niniejszej analizy zdecydowano się analogicznie, jak w modelu CUA dla subpopulacji chorych z PChN w stadium 5 poddanych dializie otrzewnowej (patrz rozdział 2.3.2) na wykorzystanie danych z badania RCT Gonzalez 2003 [18] (patrz Tabela 33): prawdopodobieństwa redukcji, o co najmniej 30% poziomu iPTH w grupie pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” leczonych **PAR** na poziomie **80%**.

W ramach analizy klinicznej [17] wykazano brak różnic w zakresie redukcji poziomu iPTH, o co najmniej 30% pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi (**PAR vs PAR i.v.** oraz **PAR vs CIN** [17]). Dodatkowo bazując na danych z badania NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [28] oceniających skuteczność leczenia **PAR i.v.** oraz **PAR** w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech (leki podawano zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi tzn. **PAR i.v.** u pacjentów hemodializowanych oraz **PAR** u pacjentów z dializą otrzewnową lub hemodializowanych) brak różnic w zakresie uzyskiwanego efektu terapeutycznego pomiędzy **PAR**, a **PAR i.v.**.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

Na podstawie powyższych informacji w ramach niniejszej analizy przyjęto konserwatywnie roczne prawdopodobieństwo redukcji, o co najmniej 30% poziomu iPTH w grupie pacjentów z kategorii „**very uncontrolled iPTH**” (tj. z bardzo wysokim początkowym iPTH > 800 pg/mL) leczonych **PAR i.v.** lub **CIN** na poziomie **80%** (analogicznie, jak dla grupy leczonych **PAR**).

3.3.3. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Teva;
- Koszt monitorowania leczenia WNP PAR;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu i.v. (PAR i.v.) lub cynakalcetu (CIN) w ramach programu lekowego
- Koszty hospitalizacji związanej z operacją wycięcia przytarczyc;
- Koszty diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów potencjalnie kwalifikujących się do wycięcia przytarczyc;
- Koszty leczenia nerkozastępczego (hemodializa – HD oraz dializa otrzewnowa – PD)
- Koszty związane z transplantacją nerki/nerek oraz utrzymaniem przeszczepu;

Z uwagi na względnie wysokie bezpieczeństwo prowadzonej terapii PAR (brak istotnych różnic w zakresie wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania/leczenia pomiędzy PAR, a BSC (placebo) [17]) w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

W rozdziale 1.3.3 przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu.

3.3.4. Compliance

Bazując na danych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [17] nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich stanowiło marginalną przyczynę rezygnacji z terapii. W ramach niniejszej analizy zdecydowano się na zaimplementowanie w modelu możliwości rezygnacji pacjentów z leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (np. brak *compliance*, działania niepożądane, brak efektu terapeutycznego; wśród powodów rezygnacji wykluczono osoby, u których wykonano transplantacje nerek/nerki lub przerwanie leczenia nastąpiło na skutek zgonu pacjenta, które to zostały uwzględnione, jako oddzielne stany w modelu). Zgodnie z wynikami badania IMPACT SHPT uwzględnionego w analizie klinicznej [17] profil bezpieczeństwa rozważanych interwencji (**PAR** vs **PAR i.v.** vs **CIN**) był zbliżony [17]. Główna różnica pomiędzy **PAR** a **CIN** to szansa wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych **PAR** stanowiąca 3% tej szansy w grupie leczonej **CIN** [17].

Na podstawie powyższych informacji w ramach modelu CUA zdecydowano się na wykorzystanie danych z badania IMPACT SHPT [25] (uwzględnionego w analizie klinicznej [17]) dotyczących liczby osób, u których wystąpiła rezygnacja z prowadzonego leczenia/badania w grupie osób leczonych **PAR**:

- W grupie 72 pacjentów leczonych **PAR** z badania/leczenia zrezygnowało łącznie 16 osób (w tym u 3 pacjentów nastąpił zgon, natomiast u kolejnych 3 z powodu przeszczepienia nerki).

Na podstawie powyższych informacji w modelu zgodnie ze standardową formułą obliczono roczne prawdopodobieństwo rezygnacji z prowadzonego leczenia **PAR** na poziomie **24,31%** ($=1-(1-(10/72))^{(365/(28*7))}$). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak rezygnacji (0%) z prowadzonej terapii **PAR** (patrz rozdział 1.7.2).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

3.3.5. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z WNP w PChN w stadium 5, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej: *Medline* (przez *Pubmed*). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziału od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent w rozdziale 4.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wykorzystane w ramach niniejszej analizy CMA wartości użyteczności (ze względu na uwzględniony brak różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa uzyskany efekt terapeutyczny jest identyczny dla ocenianej interwencji oraz komparatorów). Przedstawienie uwzględnionych wartości użyteczności w pierwotnej wersji modelu CUA, który to został wykorzystany w niniejszej analizie CMA ma jedynie charakter informacyjny, gdyż uzyskane efekty nie są różniące pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi.

Tabela 41. Wartości użyteczności uwzględnione w pierwotnej wersji modelu CUA wykorzystanego na potrzeby analizy CMA

Stan zdrowia w modelu CUA	Analiza podstawowa	
	Ray 2008 [41]	Nuijten 2010 [32]
PChN 5 HD - controlled iPTH		0,65
PChN 5 HD - uncontrolled iPTH		0,60125
PChN 5 HD - very uncontrolled iPTH		0,5525
PChN 5 HD - after PTX		0,65
PChN 5 PD - controlled iPTH		0,65
PChN 5 PD - uncontrolled iPTH		0,60125
PChN 5 PD - very uncontrolled iPTH		0,5525
PChN 5 PD - after PTX		0,65
Transplantacja		0,84
Zgon		0,00

3.4. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [43]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [50], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne IMPACT SHPT [25] dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator (refundowany cynakalcet; CIN):

*Wyniki analizy klinicznej wskazują [17], że leczenie parykalcytolem stosowanym doustnie w porównaniu z cynakalcetem pozwala na uzyskanie istotnie lepszych dla **PAR** wyników w zakresie: średniej zmiany skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (obliczona różnica zmian wynosi 1,00 (95% CI: 0,72; 1,28), $p < 0,001$); w przypadku hipokalcemii (szansa wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych ocenianą interwencją stanowi 3% tej szansy w grupie leczonej CIN); w przypadku zmian stężenia fosfatazy alkalicznej (obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -21,1 (95% CI: -34,56; -7,64) i wykazuje znamienność statystyczną ($p < 0,0028$) na korzyść **PAR**); a także w przypadku zmian stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -16,4 (95% CI: -23,47; -9,33) i wykazuje znamienność statystyczną ($p < 0,0001$) na korzyść **PAR**) [17].*

3.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

Tabela 42. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA – subpopulacja PCIn 5 HD

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
<i>Parametry kosztowe</i>			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej w ramach programu lekowego (parykalcytol i.v., cynakalcet)	104,00 / 104,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [55] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.4)
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	64,19 / 64,19	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Koszt ustalony na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [56] oraz danych z Informatora o umowach NFZ [23] (patrz rozdział 1.3.3.2)
Roczny koszt hemodializy	64 741,09 / 64 741,09	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzenia [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Roczny koszt dializy otrzewnowej	80 088,30 / 80 088,30	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie zarządzenia [58] (patrz rozdział 1.3.3.8)
Koszt operacji PTX	3 796,00 / 3 796,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Koszty diagnostyki przed operacją PTX	624,00	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.12
Średni ważony udziałami w rynku koszt 1 mcg cynakalcetu	0,8028	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo oraz w oparciu o dane NFZ)	Koszt ustalony w oparciu o dane NFZ zaprezentowane w serwisie internetowym Ikar Pro [5] oraz indeksie WHO/ATC [22] (patrz rozdział 1.3.3.9)
Koszt 1 mcg parykalcytolu	8,0868	Nie dotyczy (wartość ustalona urzędowo)	Patrz rozdział 1.3.3.10
Koszty transplantacji (rok 1)	61 061,05 / 61 374,18	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMIT [51]
Koszty transplantacji (rok 2+)	14 060,00 / 14 373,13	Nie dotyczy	Wartości pochodzą z Analizy weryfikacyjnej AOTMIT [51]
<i>Parametry dotyczące skuteczności</i>			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR doustnie	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR i.v. / CIN	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ”, terapia PAR	0,80	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 PD	0,149	0,0	Patrz rozdział 1.3.5
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 HD	0,243	0,0	Patrz rozdział 1.3.5. oraz 3.3.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR doustnie	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR i.v. / CIN	0,702	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia PAR	0,72	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „ uncontrolled ” do „ controlled ” iPTH, terapia BSC	0,00	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo przejścia pacjenta PD/HD z „ very uncontrolled iPTH ” do „ after PTX ”	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR / PAR i.v. / CIN	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ uncontrolled iPTH ” do „ very uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,20	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia BSC	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR / PAR i.v. / CIN	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.3
Prawdopodobieństwo progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „ controlled iPTH ” do „ uncontrolled iPTH ” terapia PAR	0,10	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.4.4
Pozostałe parametry			
Wiek początkowy	63 lata	Nie dotyczy	Patrz rozdział 3.3.1
Wiek końcowy	100 lat	Nie dotyczy	Patrz rozdział 3.3.1

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/współna [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/współna [PLN]	Komentarz
Odsetek pacjentów leczonych dializą otrzewnową względem wszystkich poddawanych dializoterapii (PD lub HD) w stadium 5 PChN	■	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.2.2
Odsetek pacjentów z „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ” w relacji do wszystkich pacjentów w stadium 5 PChN leczonych dializą otrzewnową (PD)	0,2871	Nie dotyczy	Patrz rozdział 2.3.1
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,0613	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Wzrost prawdopodobieństwa zgonu w zależności od poziomu iPTH: kategoria „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ” u pacjentów w stanach PChN 5 HD/PD	1,1824	1,0	Patrz rozdział 1.3.4.5
Średnia dzienna dawka CIN [mg]	60	Min: 30 / Max:91,4	Patrz rozdział 1.3.3.9
Średnia dawka PAR i.v. [mcg]	2,25 dla „ <i>controlled iPTH</i> ” 5,50 dla „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” 10,50 dla „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	6,70 dla „ <i>controlled iPTH</i> ” 6,70 dla „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” 6,70 dla „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	Patrz rozdział 1.3.3.10
Średnia dawka PAR [mcg]	3,90 dla „ <i>controlled iPTH</i> ” 7,60 dla „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” 17,50 dla „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stanach 5 PChN PD/HD w zależności od poziomu kontroli: iPTH (kategorii)	4,00 dla „ <i>controlled iPTH</i> ” 6,00 dla „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” 12,00 dla „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ” 6,00 dla „ <i>after PTX</i> ”	Nie dotyczy	Patrz rozdziały 1.3.3.4 – 1.3.3.7
Liczba podań PAR u pacjentów w stadium 5 PChN poddanych dializoterapii (PD lub HD) w trakcie rocznego leczenia	156,43 =(3 x 365/7)	Nie dotyczy	Patrz rozdział 1.3.3.1
Odsetek dawek PAR podanych przy użyciu produktu Paricalcitol Teva 1 mcg w relacji do wszystkich zastosowanych dawek PAR	■	Nie dotyczy	■
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 5%, efekty 5% Koszty 5%, efekty 0% Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytycznych [3] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [43] / Na podstawie Wytycznych [3]
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	10 lat	Analogicznie, jak autorzy opracowań Nuijten 2009 [35] oraz Nuijten 2010 [34] przyjęto 10-letni horyzont czasowy analizy.
Próg opłacalności	119 577 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [50] /Wartość ustalona urzędowo

Paralkalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

3.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji. Konsekwencje zdrowotne dla porównania PAR vs PAR i.v. oraz PAR vs CIN przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs PAR i.v.

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	305 602,86	313 530,41	-7 927,55	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	257 850,90	257 850,90	0,00		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	763,17	763,17	0,00		
Koszty transplantacji [PLN]	35 106,36	35 106,36	0,00		
Koszty PTX [PLN]	27,07	27,07	0,00		
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	307 503,13	314 107,50	-6 604,37	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	257 850,90	257 850,90	0,00		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	763,17	763,17	0,00		
Koszty transplantacji [PLN]	35 683,44	35 683,44	0,00		
Koszty PTX [PLN]	27,07	27,07	0,00		
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	4,530	4,530	0,000	-	-
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	6,445	6,445	0,000	-	-

Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs CIN

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
<i>Kategoria kosztu – perspektywa NFZ</i>					
Koszty całkowite [PLN]	331 200,05	361 411,31	-30 211,27	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	257 850,90	257 850,90	0,00		

Paricalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem

Parametr	Interwencja	Komparator	Różnica	Udział w koszcie całkowitym interwencji	Udział w koszcie całkowitym komparatora
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	763,17	763,17	0,00		
Koszty transplantacji [PLN]	35 106,36	35 106,36	0,00		
Koszty PTX [PLN]	27,07	27,07	0,00		
<i>Kategoria kosztu – perspektywa wspólna</i>					
Koszty całkowite [PLN]	333 100,32	361 988,40	-28 888,08	100,00%	100,00%
Koszt hemodializy [PLN]	257 850,90	257 850,90	0,00		
Koszt dializy otrzewnowej [PLN]	763,17	763,17	0,00		
Koszty transplantacji [PLN]	35 683,44	35 683,44	0,00		
Koszty PTX [PLN]	27,07	27,07	0,00		
<i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>					
Liczba lat życia skorygowana o jakość [QALY]	4,530	4,530	0,000	-	-
Liczba zyskanych lat życia [LYG]	6,445	6,445	0,000	-	-

3.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

3.7.1. Analiza podstawowa

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym analizy. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznej (zgodnie z §5 ust. 3 *Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach* [43] przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3).

Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs CIN

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	331 200,05	361 411,31	333 100,32	361 988,40
Koszt inkrementalny [PLN]		-30 211,27		-28 888,08

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie cynakalcetem w ramach programu lekowego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

Tabela 46. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dożywotnego horyzontu czasowego dla PAR vs PAR i.v.

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	305 602,86	313 530,41	307 503,13	314 107,50
Koszt inkrementalny [PLN]	-7 927,55		-6 604,37	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie parykalcytolem i.v. w ramach programu lekowego.

3.7.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej) **PAR vs PAR i.v.**:

- I. Analiza podstawowa
- II. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR** (patrz rozdział 3.3.4);
- III. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności (patrz rozdział 1.3.4.5);
- IV. PAR i.v. - dawka z AWA AOTMiT (patrz rozdział 1.3.3.10)
- V. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VI. Dyskontowanie 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- VII. Dyskontowanie 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów
- VIII. Horyzont czasowy analizy – 10 lat (patrz rozdział 3.5)
- IX. Roczne prawdopodobieństwa uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów leczonych PAR/CIN/PAR i.v. na podstawie IMPACT SHPT (patrz rozdział 3.3.2)

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej) **PAR vs CIN**:

- I. Analiza podstawowa
- II. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR** (patrz rozdział 3.3.4);
- III. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności (patrz rozdział 1.3.4.5);
- IV. Minimalna dawka CIN na poziomie 30 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- V. Maksymalna dawka CIN na poziomie 91,4 mg (patrz rozdział 1.3.3.9)
- VI. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VII. Dyskontowanie 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- VIII. Dyskontowanie 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów
- IX. Horyzont czasowy analizy – 10 lat (patrz rozdział 3.5)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem

- X. Roczne prawdopodobieństwa uzyskania poziomu iPTH w zakresie zalecanej normy w grupie pacjentów leczonych PAR/CIN/PAR i.v. na podstawie IMPACT SHPT (patrz rozdział 3.3.2)

W powyższych wariantach analizy wrażliwości zastosowano dodatkowo dyskontowanie dla efektów, lecz ze względu na uwzględniony brak różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa uzyskany efekt terapeutyczny jest identyczny dla ocenianej interwencji oraz komparatorów.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z powiązanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcidolem – analiza ekonomiczna

Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs PAR i.v.

Wariant analizy	Perspektywa NFZ									
	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]		Progowa CZN** [PLN]			
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	305 602,86	4,53	313 530,41	4,53	-7 927,55	189,76	nie istnieje*			
II	300 367,26	4,53	313 530,41	4,53	-13 163,16	186,72	nie istnieje*			
III	313 461,17	4,65	321 509,24	4,65	-8 048,08	189,75	nie istnieje*			
IV	314 293,02	4,53	327 481,16	4,53	-13 188,14	285,52	nie istnieje*			
V	403 630,51	6,24	411 949,28	6,24	-8 318,77	189,43	nie istnieje*			
VI	305 602,86	6,24	313 530,41	6,24	-7 927,55	189,76	nie istnieje*			
VII	305 602,86	4,07	313 530,41	4,07	-7 927,55	189,76	nie istnieje*			
VIII	268 281,27	3,26	276 197,14	3,26	-7 915,87	189,77	nie istnieje*			
IX	305 453,03	4,50	313 940,15	4,50	-8 487,12	191,30	nie istnieje*			
Wariant analizy	Perspektywa NFZ-pacjent									
	Interwencja		Komparator		Koszt inkrementalny [PLN]		Progowa CZN [PLN]			
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt inkrementalny [PLN]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	307 503,13	4,53	314 107,50	4,53	-6 604,37	129,88	275,24			
II	303 188,72	4,53	314 107,50	4,53	-10 918,78	127,80	270,88			
III	315 398,18	4,65	322 102,86	4,65	-6 704,69	129,87	275,23			
IV	316 193,29	4,53	328 058,24	4,53	-11 864,95	196,64	412,66			
V	406 158,06	6,24	413 085,17	6,24	-6 927,10	129,65	274,77			
VI	307 503,13	6,24	314 107,50	6,24	-6 604,37	129,88	275,24			
VII	307 503,13	4,07	314 107,50	4,07	-6 604,37	129,88	275,24			
VIII	269 902,34	3,26	276 497,06	3,26	-6 594,73	129,89	275,26			
IX	307 429,44	4,50	314 514,96	4,50	-7 085,52	130,93	277,46			

* Cena zbytu netto nie istnieje, gdyż limit wyznacza opakowanie Paricalcitol Teva 1 mcg i wzrost ceny nie wpływa na wzrost limitu finansowania

** Progowa cena zbytu, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CMA: terapia z użyciem produktu Paricalcitol Teva jest strategią znacznie tańszą, niż leczenie parykalciolem dożylnym w ramach programu lekowego.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs CIN

Wariant analizy	Perspektywa NFZ									
	Interwencja		Komparator				ICUR [PLN/ QALY]		Progowa CZN** [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	331 200,05	4,53	361 411,31	4,53	-30 211,27	595,41	nie istnieje*			
II	300 367,26	4,53	361 411,31	4,53	-61 044,06	700,58	nie istnieje*			
III	339 876,15	4,65	370 618,38	4,65	-30 742,23	596,66	nie istnieje*			
IV	314 877,43	4,53	328 653,99	4,53	-13 776,56	296,23	nie istnieje*			
V	348 284,39	4,53	395 697,31	4,53	-47 412,92	908,54	nie istnieje*			
VI	437 367,64	6,24	469 839,85	6,24	-32 472,21	607,48	nie istnieje*			
VII	331 200,05	6,24	361 411,31	6,24	-30 211,27	595,41	nie istnieje*			
VIII	331 200,05	4,07	361 411,31	4,07	-30 211,27	595,41	nie istnieje*			
IX	291 230,71	3,26	321 367,03	3,26	-30 136,32	594,89	nie istnieje*			
X	330 179,37	4,50	360 161,35	4,50	-29 981,98	560,70	nie istnieje*			

Wariant analizy	Perspektywa NFZ+pacjent									
	Interwencja		Komparator				ICUR [PLN/ QALY]		Progowa CZN [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	ICUR [PLN/ QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg			
I	333 100,32	4,53	361 988,40	4,53	-28 888,08	413,56	857,35			
II	303 188,72	4,53	361 988,40	4,53	-58 799,68	487,18	1 008,27			
III	341 813,16	4,65	371 212,00	4,65	-29 398,84	414,43	859,14			
IV	316 777,70	4,53	329 231,07	4,53	-12 453,38	204,14	428,03			
V	350 184,66	4,53	396 274,39	4,53	-46 089,73	632,75	1 306,69			
VI	439 895,20	6,24	470 975,74	6,24	-31 080,54	422,01	874,67			
VII	333 100,32	6,24	361 988,40	6,24	-28 888,08	413,56	857,35			
VIII	333 100,32	4,07	361 988,40	4,07	-28 888,08	413,56	857,35			
IX	292 851,78	3,26	321 666,95	3,26	-28 815,17	413,20	856,61			
X	332 155,77	4,50	360 736,15	4,50	-28 580,38	389,26	807,54			

* Cena zbytu netto nie istnieje, gdyż limit wyznacza opakowanie Paricalcitol Teva 1 mcg i wzrost ceny nie wpływa na wzrost limitu finansowania ** Progowa cena zbytu przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CMA: terapia z użyciem produktu Paricalcitol Teva jest strategią znacznie tańszą, niż leczenie cynalcetem w ramach programu lekowego.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafakalcydołem – analiza ekonomiczna

3.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową parykalcytolu w formie doustnej, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 22.07.2015 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 4.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 4.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 prac włączonych do przeglądu, w tym jedna (NHS Wales 2009 [4]) dotycząca bezpośrednio populacji pacjentów z PChN w stadium 5 HD (patrz rozdział 4.1.2).

3.9. Dyskusja i wnioski

Walidacja oszacowań

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną oszacowań poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Ponadto, w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano jedną pracę (NHS Wales 2009 [4]) bezpośrednio dotyczącą populacji chorych z PChN w stadium 5 poddanych hemodializoterapię, u których leczenie alfafakalcydołem okazało się nieskuteczne. W związku z różnymi w zakresie

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

przyjętej techniki analitycznej (CUA vs CMA) oraz uwzględnieniem różnych komparatorów nie jest możliwe proste odniesienie uzyskanych rezultatów w niniejszej analizie do wspomnianej pracy.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla porównania **PAR vs CIN** oraz **PAR vs PAR i.v.** wskazują, że leczenie produktem Paricalcitol Teva jest strategią zdecydowanie tańszą, niż refundowane aktualnie w ramach programów lekowych opcje terapeutyczne (tj. cynakalcet oraz parykalcytol dożylny).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza ekonomiczna

4. ZAŁĄCZNIKI

4.1.Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania parykalcytolu w formie doustnej.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	((paricalcitol) OR (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2) OR (19-nor-1,25-(OH)2D2) OR (Zemplar) OR (Abbott brand of paricalcitol) OR (Paricalcitol Teva) OR (Teva brand of paricalcitol))	491
2.	(economic OR economics OR economic OR pharmaco-economic OR pharmaco-economic* OR "cost effectiveness" OR "cost utility" OR "cost minimization" OR "cost consequences" OR "cost benefit" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "decision tree" OR "Markov model" OR microsimulation OR "Monte Carlo simulation" OR "discrete event simulation")	750 268
3.	#1 and #2	20

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(paricalcitol) or (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2) or (19-nor-1,25-(OH)2D2) or (Zemplar) or (Abbott brand of paricalcitol) or (Paricalcitol Teva) or (Teva brand of paricalcitol)	129
2.	economic or economics or economic or pharmaco-economic or pharmaco-economic* or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis" or "decision tree" or "Markov model" or microsimulation or "Monte Carlo simulation" or "discrete event simulation"	43 478
3.	#1 and #2	11
4.	#1 and #2 on: Technology Assessments (1) OR Economic Evaluations (6)	7

Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015 r.)

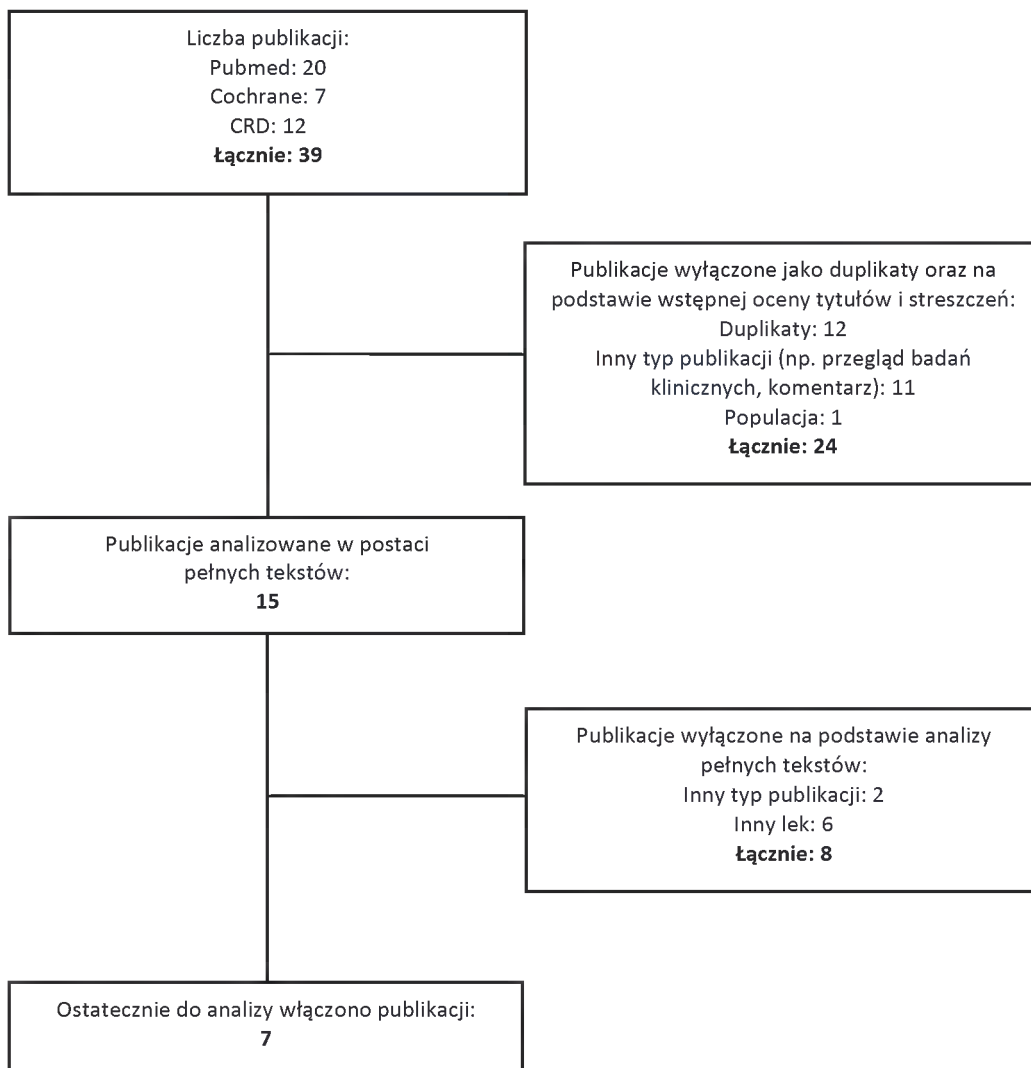
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	((paricalcitol) OR (19-nor-1alpha,25-dihydroxyvitamin D2) OR ((19-nor-1,25-and OH and 2D2)) OR (Zemplar) OR (Abbott brand of paricalcitol) OR (Paricalcitol Teva) OR (Teva brand of paricalcitol))	12

4.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



4.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 52. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Gal-Moscovici 2007 [14]	-paricalcitol, -calcitriol	Pacjenci z PChN w stadium 4	Porównawcza analiza kosztów i korzyści (Cost-Benefit Analyses)	Stany Zjednoczone / dolar amerykański (\$) / perspektywa kluczowych płatników (health care payers)	Koszty terapii, hospitalizacji	3 lata /-	<p>Koszty nabycia leków/rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: \$1971 - \$2117 - calcitriol: \$402 - \$803 <p>Koszty nabycia leków/dzień:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: \$5.40 - \$5.80 - calcitriol: \$1.10 - \$2.20 <p>Wpływ użycia paricalcitolu zamiast calcitriolu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> - roczną oszczędność na hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyn: \$1220 - \$4476, tylko dla kosztów szpitalnych stadium 4: \$1401 - roczną oszczędność na ilości dni hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyn: \$2346 - \$8776, tylko dla kosztów szpitalnych stadium 4: \$1995
Joy 2007 [24]	-Ergocalciferol doustnie (generyk), -Calcitriol doustnie (generyk), -Calcitriol doustnie, -Doxercalciferol doustnie, -Calcitriol dożylnie (generyk), -Paricalcitol doustnie, -Carcitriol doustnie, - Paricalcitol dożylnie, -Doxercalciferol dożylnie, -Cinacalcet HCl doustnie	Pacjenci z WNP i PChN	Przeгляд sposobów leczenia, komplikacji i estymacji kosztów PChN z WNP opublikowanych w latach 1980 - 2007	Stany Zjednoczone / dolar amerykański (\$) / -	Bezpośrednie koszty leczenia	-	<p>Koszt roczny, miesięczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - \$168.48, \$3.24 (Ergocalciferol doustnie, generyk), - \$436.80, \$8.40 (Calcitriol doustnie, generyk), - \$866.32, \$16.66 (Calcitriol doustnie), - \$2489.76, \$47.88 (Doxercalciferol doustnie), - \$4170.40, \$80.20 (Calcitriol dożylnie, generyk), - \$4622.80, \$88.90 (Paricalcitol doustnie), - \$5785.00, \$111.25 (Carcitriol doustnie), - \$6453.20, \$124.10 (Paricalcitol dożylnie), - \$7650.24, \$147.12 (Doxercalciferol dożylnie), - \$14479.92, \$278.46 (Cinacalcet HCl doustnie) <p>Koszty bezpośrednie (perspektywa ubezpieczyciela):</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: \$57793 - calcitriol: \$59734
Nuijten 2009 [33]	-paricalcitol, -calcitriol	Pacjenci z WNP i PChN w stadium od 3 do 5	CEA	Stany Zjednoczone / perspektywa ubezpieczyciela	Koszty medyczne: leków, komplikacji,	10 lat / rok	

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Nuijten 2010 [32]	- paricalcitol, - non-selective VDR activator (alfacalcidol); (w stadium 3, 4 doustnie, w stadium 5 dożylnie)	Pacjenci z WNP i PChN w stadium od 3 do 5	CEA	(third-party payer) i społeczna	dializ, transplantacji, profilaktyki, konsultacji, testowania; koszty pośrednie: utracona produktywność (tylko w przypadku perspektywy społecznej)	- różnica: -\$1941 Koszt bezpośrednie + pośrednie (perspektywa społeczna): - paricalcitol: \$60852 - calcitriol: \$63380 - różnica: -\$2528 QALYs: - paricalcitol: 4.59 - calcitriol: 4.17 - różnica: 0.43 LYG: - paricalcitol: 5.36 - calcitriol: 4.89 - różnica: 0.47 ICER (perspektywa ubezpieczyciela, społeczna): - dominuje paricalcitol. Analiza wrażliwości potwierdza solidność modelu	
				Wielka Brytania / funt (£) / perspektywa płatnika publicznego (UK NHS) i społeczna	Koszty medyczne: leków, komplikacji, dializ, profilaktyki, obserwacji; koszty pośrednie: utracona produktywność (tylko w przypadku perspektywy społecznej)	10 lat / 1 rok	Koszty: - paricalcitol: £16805 - VDR activator: £13581 - różnica: £3324 (\$US5970); £1115 (\$US2065) (dla mniejszego ryzyka śmiertelności u pacjentów z białkomoczem) QALYs: - paricalcitol: 4.807 - VDR activator: 4.342 - różnica: 0.465; 0.17 (dla mniejszego ryzyka śmiertelności u pacjentów z białkomoczem) LYG: różnica: 0.52 ICER (różnica, perspektywa ubezpieczyciela): - £6933/QALY (\$US12840/QALY)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
Nuijten 2015 [34]	- paricalcitol, - cinacalcet + calcitriol (doustnie)	Pacjenci z WNP i PChN w stadium 5	CEA	Włochy / euro (€) / perspektywa płatnika publicznego (Italian NHS)		5 lat / -	<p>Koszty:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: €227.474 - cinacalcet + calcitriol (doustnie): €229.327 - różnica: -€1.853 <p>QALYs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: 2.525 - cinacalcet + calcitriol (doustnie): 2.436 - różnica: 0.089 <p>LYG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - paricalcitol: 3.799 - cinacalcet + calcitriol (doustnie): 3.663
							<ul style="list-style-type: none"> - bez dyskontowania: £6191/QALY (\$US11465/QALY) - dla mniejszego ryzyka śmiertelności u pacjentów z białkomoczem: £6758/QALY (\$US12514/ QALY) - dla horyzontu czasowego do końca życia (life-time analysis): £8490/QALY (\$US15722/QALY) - dla podania leków doustnie w stadium 5: £6813/QALY (\$US12616/QALY) - dla calcitriolu zamiast alfacalcidolu: £5845/QALY (\$US10824/QALY) - przy założeniu jednakowego spadku zdarzeń klinicznych dla każdego ze stadiów pod wpływem paricalcitolu: £5423/QALY (\$US9831/QALY) - przy założeniu jednakowego spadku śmiertelności dla każdego ze stadiów pod wpływem paricalcitolu: £6820/QALY (\$US12630/QALY) - przy założeniu większego zużycia leków: £7821/QALY (\$US14483/QALY) - £8707/QALY (\$US16123/QALY) - dla analizy od stadium 4: £910/QALY (\$US1684/QALY) <p>ICER (różnica, perspektywa społeczna):</p> <ul style="list-style-type: none"> - £6815/QALY (\$US12620/QALY) <p>Analiza wrażliwości potwierdza solidność modelu</p>

Publikacja	Interwencja	Populacja	Technika analityczna	Kraj/ waluta/ perspektywa	Składowe koszty	Horyzont czasowy/ cykl modelu	Wyniki
NHS Wales 2009 [4]	- paricalcitol (Zemplar®) 14mcg/tyg. - alfacalcidol (One-Alpha®) 3.5mcg/tyg. - calcitriol (Rocaltor®)	hipotetyczna populacja 1000 pacjentów z WNP i PChN w stadium 5 w trakcie hemodializy, którzy nie tolerują leczenia alfacalcidolem lub leczenie nim nie powiodło się	publikacja dotyczy rekomendacji dla paricalcitolu, przedstawione zostały wyniki CUA	Walia / funt (£) / perspektywa płatnika publicznego (NHS Wales)	Koszty leków, hospitalizacji; hemodializy (tylko w analizie wrażliwości)	10 lat / -	- różnica: 0.136 ICER-QALY, ICER-LYG: - dominuje paricalcitol Analiza wrażliwości potwierdza solidność modelu Wyniki analizy koszty-użyteczność paricalcitol – alfacalcidol: £10.334 [incremental cost / QALY] Incremental costs: - paricalcitol: £17.987 - alfacalcidol: £15.535 - różnica: £2.452 QALYs: - paricalcitol: 3.06 - alfacalcidol: 2.82 - różnica: 0.237 Analiza wrażliwości wskazuje na to, że model jest wrażliwy na założenia dotyczące głównych parametrów Średnie koszty w analizowanym okresie: całkowite, tylko leków, tylko sub.wiązujących fosforany - paricalcitol: €2606, €1242, €1364 - cinacalcet: €3034, €1689, €1364 - różnica (%): €428, €447, -€18 Dla pacjentów którzy osiągnęli średnią wartość iPTH 150-300pg/mL: - paricalcitol: €2810, €1317, €1494 - cinacalcet: €3399, €1797, €1602 Średnie roczne koszty: całkowite, tylko leków, tylko sub.wiązujących fosforany - paricalcitol €5387, €2110, €3276 - cinacalcet: €6879, €3855, €3024 - różnica (%): €1492, €1745, -€252
Sharma 2013 [47]	- paricalcitol, - cinacalcet + low-dose vitamin D	272 pacjentów z WNP i PChN	Porównawcza analiza kosztów	12 krajów: Stany Zjednoczone, Rosja, Czechy, Niemcy, Dania, Hiszpania, Wielka Brytania, Grecja, Włochy, Holandia, Portugalia, Szwecja / euro (€) / perspektywa płatnika publicznego (global payer)	Koszty leków i substancji wiążących fosforany (phosphate binders)	28 tygodni / -	

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

4.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline* przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Hyperparathyroidism, Secondary) OR (Secondary Hyperparathyroidism) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary) OR (Secondary Hyperparathyroidisms)	10940
2.	(„EQ 5D” OR EuroQol OR EuroQol OR „short form 36” OR SF36 OR „SF 36” OR HUI OR „health utility index” OR „standard gamble” OR SG OR „time trade off” OR TTO) AND (QoL OR „Quality of Life” OR QALY OR „Quality Adjusted Life Years” OR HRQOL OR „health related quality of life” OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR „cost utility”)	18784
3.	#1 and #2	7

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CRD* (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	((Hyperparathyroidism, Secondary) OR (Secondary Hyperparathyroidism) OR (Hyperparathyroidisms, Secondary) OR (Secondary Hyperparathyroidisms))	31
2.	((EQ 5D) OR (EuroQol) OR (EuroQol) OR (short form 36) OR (SF36) OR (SF 36) OR (HUI) OR (health utility index) OR (standard gamble) OR (SG) OR (time trade off) OR (TTO)) AND ((QoL) OR (Quality of Life) OR (QALY) OR (Quality Adjusted Life Years) OR (HRQOL) OR (health related quality of life) OR (Utility) OR (utilities) OR (Utilit*) OR (disutility) OR (disutilities) OR (cost utility)))	1587
3.	#1 AND #2	1

Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *CEA Registry* (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)

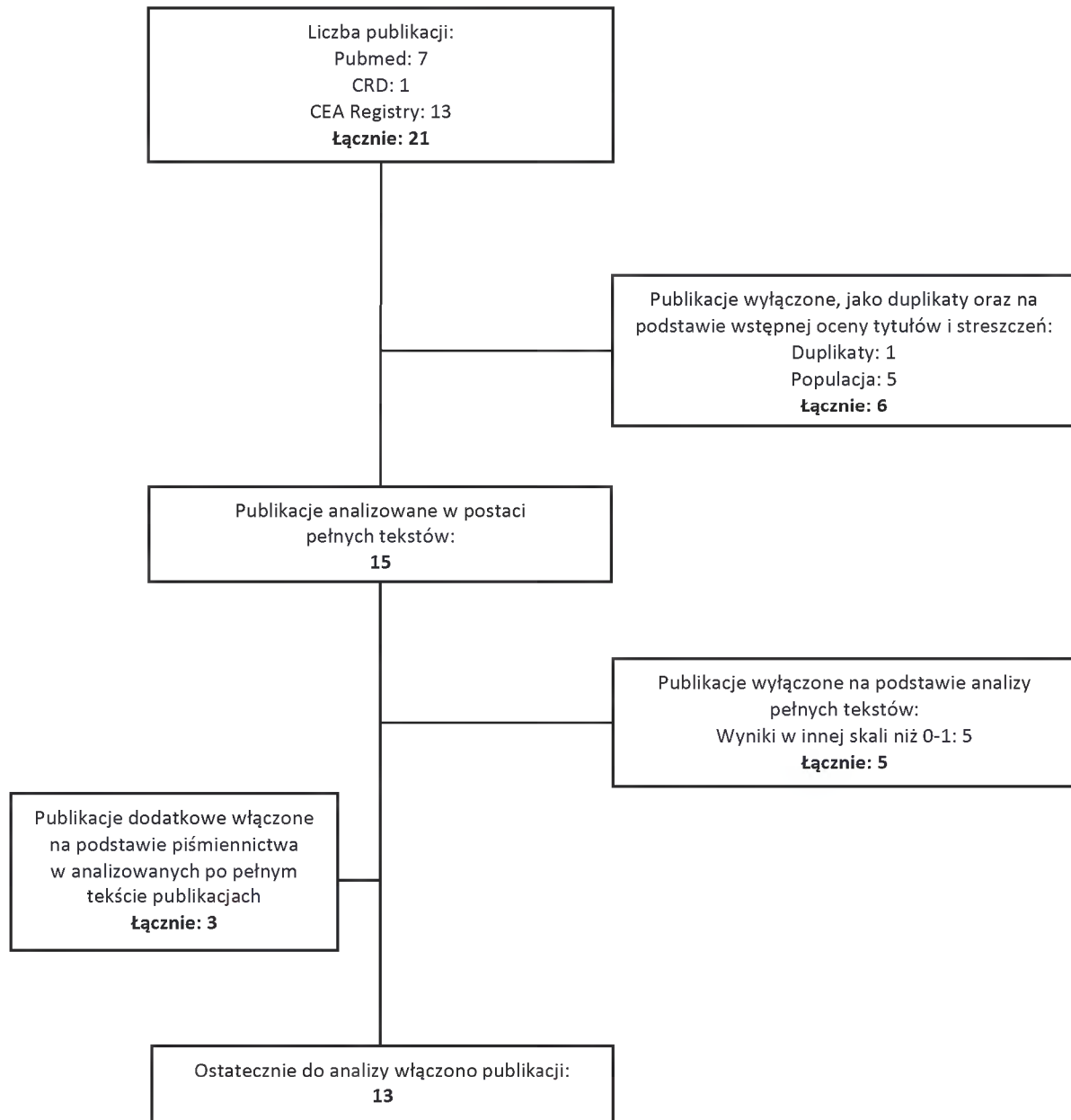
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	hyperparathyroidism	13

4.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



4.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 56. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Boer 2012 [6]	Oszacowanie efektywności leczenia pacjentów chorych na PChN z	Analiza koszty-efektywność w oparciu o model Markova.	Pacjenci chorzy na PChN z WNP. Kraj przeprowadzania	- 0.66 dla pacjentów otrzymujących hemodializy (de Wit)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	WNP terapią z wykorzystaniem cinacalcetu	Użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z publikacji: de Wit (1998), Taylor (2009), Brazier (2002), Garside (2007)	badania: Stany Zjednoczone	- 0.42 dla pacjentów dializowanych, ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym (Taylor) - 0.53 dla pacjentów dializowanych, ze złamaniem (Brazier) - 0.56 dla pacjentów dializowanych, z PTH>800 (Garside)
Davies 2015 [9]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na PChN z WNP	Metoda handlowania czasem (time trade off)	Ogólna populacja 199 dorosłych pacjentów chorych na PChN i WNP. 54.8% kobiet, średni wiek 46.3. Kraj przeprowadzania badania: Kanada	- A podstawowy (PChN, WNP): 0.60 (0.34) - B ostry (zawał mięśnia sercowego): 0.53 (0.37) - C ostry (niestabilna dławica piersiowa): 0.56 (0.35) - D ostry (ChNO bez amputacji): 0.48 (0.43) - E ostry (ChNO z amputacją): 0.26 (0.52) - F ostry (niewydolność serca): 0.46 (0.40) - G ostry (udar): 0.29 (0.48) - H ostry (złamanie szyjki kości udowej): 0.45 (0.42) - I ostry (złamanie ręki): 0.56 (0.33) - J ostry (paratyroidektomia): 0.61 (0.37) - K ostry (przeszczep nerki): 0.65 (0.39) - L chroniczny (ChNO bez amputacji): 0.49 (0.38) - M chroniczny (ChNO z amputacją): 0.29 (0.48) - N chroniczny (udar): 0.32 (0.48) - O chroniczny (stabilna dławica piersiowa): 0.52 (0.37) - P chroniczny (niewydolność serca): 0.45 (0.40) *ChNO - choroba naczyń obwodowych
Eandi 2010 [12]	Oszacowanie efektywności leczenia pacjentów chorych na PChN z WNP terapią z wykorzystaniem cinacalcetu	Analiza koszty-użyteczność w oparciu o model Markova. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z publikacji: de Wit (1998), Nichol (2004), Martin (1999), Nease (1995), Brazier (2002)	Pacjenci chorzy na PChN z WNP. Kraj przeprowadzania badania: Włochy	- 0.66 (0.29) dla hemodializy (de Wit) - 0.71 (0.29) dla dializy otrzewnowej (de Wit) - 0.57 (95% CI 0.48, 0.80) dla redukcji wystąpień zdarzeń sercowo-naczyniowych w cyklu wystąpienia (Nichol) - 0.97 (10%) dla redukcji wystąpień zdarzeń sercowo-naczyniowych w kolejnych cyklach (Martin, Nease)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				<ul style="list-style-type: none"> - 0.9170 (10%) dla redukcji wystąpienia złamania w cyklu wystąpienia (Brazier) - 0.9647 (10%) dla redukcji wystąpienia złamania w kolejnych cyklach (Brazier) - 0.85 (10%) dla redukcji PTH>800pg/mL (założenie)
Garside 2007 [15]	Oszacowanie i porównanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na PChN z WNP leczonych standardową terapią oraz pacjentów leczonych standardową terapią z dodatkiem cinacalcetu	Analiza koszty-użyteczność w oparciu o model Markova. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie dla poszczególnych stanów zdrowia pochodzą z publikacji: de Wit (1998), Harvard CEA database (2006), Nease (1995), Dolan (1997), Brazier (2002)	Hipotetyczna populacja 1000 pacjentów w wieku od 55 lat chorych na PChN z WNP. Kraj przeprowadzania badania: Anglia	<ul style="list-style-type: none"> - 0.6735 - przeżycie wolne od zdarzeń (de Wit) - 0.4782 - zdarzenie sercowo-naczyniowe (Harvard CEA database) - 0.6533 - bez zdarzeń po wcześniejszym zdarzeniu sercowo-naczyniowym (Dolan, Martin) - 0.5368 - wystąpienie poważnego złamania (Brazier) - 0.6607 - wystąpienie niegroźnego złamania (Brazier) - 0.6051 - bez zdarzeń po wcześniejszym poważnym złamaniu (Brazier) - 0.3811 - doświadczone złamanie i zdarzenie sercowo-naczyniowe (Brazier) - 0.5870 - bez zdarzeń po wcześniejszym doświadczeniu złamania i zdarzenia naczyniowo-sercowego (Brazier)
Iannazzo 2012 [21]	Oszacowanie i porównanie jakości życia związanej ze zdrowiem pacjentów chorych na PChN z WNP leczonych standardową terapią oraz pacjentów leczonych standardową terapią z dodatkiem cinacalcetu	Analiza koszty-użyteczność w oparciu o model Markova. Wartości użyteczności pochodzą z publikacji de Wit (1998), gdzie uzyskane zostały za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz: Nichol (2004), Martin (1999), Nease (1995), Brazier (2002)	552 pacjentów chorych na PChN z WNP. Kraje przeprowadzania badania: Włochy, Hiszpania, Portugalia, Szwajcaria, Czechy	<ul style="list-style-type: none"> - 0.66 (0.29) dla hemodializy (de Wit) - 0.71 (0.29) dla dializy otrzewnowej (de Wit) - x0.57 dla zdarzenia sercowo-naczyniowego (Nichol) - x0.97 dla pozostałego życia po zakończonej hospitalizacji z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego (Martin, Nease) - x0.797 dla złamania szyjki kości udowej podczas cyklu (Brazier) - x0.981 dla złamania kończyny podczas cyklu (Brazier) x - wartość użyteczności dla stanu zdrowia powinna być obliczona poprzez pomnożenie odpowiedniej użyteczności dot. dializy
Komaba 2012 [26]	Oszacowanie efektywności	Analiza koszty-efektywność z	Hipotetyczna populacja 1000	- 0.680 dla braku zdarzeń (Fukuhara, Inada, Ara)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkalcydołem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
	leczenia pacjentów chorych na PChN z WNP terapią z wykorzystaniem cinacalcetu (Cinacalcet Hydrochloride)	wykorzystaniem modelu Markova. Wykorzystane w analizie wartości użyteczności dla pacjentów z hemodializą pochodzą z wyników kwestionariusza SF-36 oraz publikacji: Fukuhara (2003), Inada (2007), Ara (2009), Garside (2007), Taniguchi (2009), Mahoney (2002), Pickard (2005), Hagino (2009), Hisashige (2000)	pacjentów w wieku od 55 lat chorych na PChN z WNP otrzymujących hemodializę. Kraj przeprowadzania badania: Japonia	- x0.85 dla ciężkiego WNP (założenie na podst. Garside) - x0.95 dla łagodnej odpowiedzi zdarzeniem dotyczącym przewodu pokarmowego (założenie) - x0.477 dla zdarzenia sercowo-naczyniowego (Taniguchi, Mahoney, Pickard) - x0.469 dla złamania (Hagino) - x0.224 dla zdarzenia sercowo-naczyniowego i złamania (Taniguchi, Mahoney, Pickard, Hagino) - x0.787 dla wcześniejszego zdarzenia sercowo-naczyniowego (Hisashige) - x0.855 dla wcześniejszego złamania (Hagino) - x0.673 dla wcześniejszego zdarzenia sercowo-naczyniowego i złamania (Hisashige, Hagino) x - wartość użyteczności dla stanu zdrowia powinna być obliczona poprzez pomnożenie użyteczności dla braku zdarzeń
Narayan 2007 [31]	Oszacowanie i porównanie kosztów oraz ilości lat skorygowanych o jakość pacjentów chorych na PChN z WNP leczonych przy pomocy terapii z wykorzystaniem paratyroidektomii vs cinacalcetu	Analiza koszty-użyteczność z wykorzystaniem modelu drzewa decyzyjnego. Wartości użyteczności pochodzą z publikacji: Detsky (1997), Mokrzycki (2002), Saab (2001), Whiting (2000), Tengs (2000), McFarlane (2003)	2692 dorosłych, dializowanych pacjentów chorych na PChN z WNP w końcowym stadium niewydolności nerek (SNN). Kraj przeprowadzania badania: Stany Zjednoczone	- 0.5 wartość bazowa dla dializowanych pacjentów z SNN (Detsky, Mokrzycki, Saab) - 0.45 - 0.79 dla dializowanych pacjentów z SNN (Whiting, Tengs, McFarlane) - x 0.9 dla pacjentów u których wystąpiły ciężkie komplikacje po paratyroidektomii (Mokrzycki) - 0 dla pacjentów, którzy zmarli po paratyroidektomii (założenie) x - wartość użyteczności dla stanu zdrowia powinna być obliczona poprzez pomnożenie użyteczności dla wartości bazowej
Nuijten 2009 [33]	Oszacowanie i porównanie efektywności leczenia pacjentów chorych na PChN z WNP przy pomocy terapii z wykorzystaniem calcitriolu i paricalcitolu	Analiza koszty-efektywność w oparciu o model Markova. Wartości użyteczności pochodzą z publikacji: Gorodetskaya (2005), Hogan (2002), Roderick (2006)	Hipotetyczna populacja pacjentów chorych na PChN z WNP w stadium od 3 do 5. Kraj przeprowadzania badania: Stany Zjednoczone	- 0.9 dla stadium 2 (GFR \geq 60) (Gorodetskaya) - 0.87 dla stadium 3 (30 \leq GFR<60) (Gorodetskaya) - 0.85 dla stadium 4 (15 \leq GFR<30) (Gorodetskaya) - 0.775 dla stadium 5 (dializa otrzewnowa) (Hogan) - 0.525 dla stadium 5 (hemodializa) (Hogan) - 0.84 dla stadium 5 (transplantacja) (Roderick)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
Nuijten 2010 [32]	Oszacowanie i porównanie efektywności leczenia pacjentów chorych na PChN z WNP przy pomocy terapii paricalcitem i alfacalcidolem (non-selective VDR activator)	Analiza koszty-efektywność w oparciu o model Markova. Wykorzystane w analizie wartości użyteczności pochodzą z publikacji: Roderick (2005), Gorodetskaya (2005) (otrzymane metodą handlowania czasem, time trade-off) i są zgodne z Hogan (2002)	Hipotetyczna populacja pacjentów chorych na PChN z WNP w stadium od 3 do 5. Kraj przeprowadzania badania: Wielka Brytania	- 0.90 dla stadium 2 (GFR>=60 mL/min) (Gorodetskaya) - 0.87 dla stadium 3 (GFR 30-59 mL/min) (Gorodetskaya) - 0.85 dla stadium 4 (GFR 15-29 mL/min) (Gorodetskaya) - 0.84 dla stadium 5 (transplantacja) (Roderick) - 0.65 dla stadium 5 (hemodializa) (Roderick) - 0.65 dla stadium 5 (dializa otrzewnowa) (Roderick)
Ray 2008 [41]	Oszacowanie i porównanie efektywności leczenia pacjentów chorych na PChN z WNP przy pomocy wczesnej lub opóźnionej terapii z wykorzystaniem cinacalcetu jako dodatek do standardowej opieki	Analiza koszty-efektywność w oparciu o model Markova. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie pochodzą z publikacji: de Wit (1998), Nease (1995), Dolan (1997), Brazier (2002)	Pacjenci chorzy na PChN z WNP w końcowym stadium niewydolności nerek (SNN). Kraj przeprowadzania badania: Stany Zjednoczone	- 0.6735 (0.58-0.78) dla końcowego stadium niewydolności nerek (SNN) (de Wit) - ×0.97 dla hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia (Nease, Dolan) - ×0.90 dla poważnego złamania (Brazier) - ×0.95 dla PHT na poziomie 300-500 pg/ml (założenie) - ×0.90 dla PHT na poziomie 500-800 pg/ml (założenie) - ×0.85 dla PHT powyżej 800 pg/ml (założenie) × - wartość użyteczności dla stanu zdrowia powinna być obliczona poprzez pomnożenie użyteczności dla SNN
De Wit 1998 [10]	Oszacowanie kosztów i efektywności leczenia pacjentów z SSN (schroniona niewydolność nerek) przy pomocy dializy lub transplantacji	Analiza koszty-efektywność z wykorzystaniem modelu Markova. Użyteczności dla dializowania wyznaczone zostały przy wykorzystaniu EQ-5D oraz metod loterii i handlowania czasem; dla transplantacji wyniki pochodzą z nieopublikowanych badań i wyznaczone zostały przy wykorzystaniu metod loterii i handlowania czasem	Pacjenci chorzy na SSN. W przypadku dializowania 165 badanych.	Metoda loterii: - 0.84 (0.21) dla grupy CHD - 0.91 (0.12) dla grupy LCHD - 0.81 (0.24) dla grupy CAPD - 0.74 (0.24) dla grupy CCPD Metoda handlowania czasem: - 0.87 (0.20) dla grupy CHD - 0.93 (0.22) dla grupy LCHD - 0.86 (0.23) dla grupy CAPD - 0.93 (0.14) dla grupy CCPD EQ-5D Wizualna skala analogowa: - 0.58 (0.19) dla grupy CHD - 0.65 (0.14) dla grupy LCHD - 0.61 (0.20) dla grupy CAPD - 0.61 (0.19) dla grupy CCPD Szacowana wartość dla ogólnej populacji: - 0.66 (0.29) dla grupy CHD - 0.81 (0.24) dla grupy LCHD - 0.71 (0.29) dla grupy CAPD - 0.81 (0.19) dla grupy CCPD CHD - full care centre haemodialysis LCHD - limited care haemodialysis

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafalkalcydołem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				CAPD - continuous ambulatory peritoneal dialysis CCPD - continuous cycling peritoneal dialysis
Gorodetskaya 2005 [19]	Oszacowanie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz użyteczności pacjentów chorych na PChN	Wykorzystano kwestionariusze KDQOL-36™ (do oszacowania jakości życia związanej ze zdrowiem) oraz HUI-3 i TTO (do oszacowania użyteczności). Dla TTO oszacowanie wartości oparte jest o metodę handlowania czasem, dla HUI-3 o metodę handlowania czasem oraz metodę loterii.	205 pacjentów chorych na PChN w tym 115 chorych w stadium 4 i 5	Time Trade-off: - 0.90 (0.17) dla GFR >= 60 - 0.87 (0.24) dla 30<=GFR<60 - 0.85 (0.23) dla 15<=GFR<30 - 0.85 (0.24) dla GFR<15 bez dializy - 0.77 (0.32) dla GFR<15 z dializą - 0.72 (0.37) dla dializy HUI-3 Global Utility: - 0.67 (0.31) dla GFR >=60 - 0.67 (0.31) dla 30<=GFR<60 - 0.55 (0.34) dla 15<=GFR<30 - 0.54 (0.36) dla GFR<15 bez dializy - 0.54 (0.33) dla GFR<15 z dializą - 0.54 (0.31) dla dializy Dla poszczególnych atrybutów: Chodzenie (ambulation) - 0.90 (0.23) dla GFR >=60 - 0.91 (0.16) dla 30<=GFR<60 - 0.82 (0.23) dla 15<=GFR<30 - 0.75 (0.27) dla GFR<15 bez dializy - 0.77 (0.29) dla GFR<15 z dializą - 0.78 (0.30) dla dializy Poznawanie - 0.89 (0.16) dla GFR >=60 - 0.89 (0.20) dla 30<=GFR<60 - 0.87 (0.22) dla 15<=GFR<30 - 0.90 (0.16) dla GFR<15 bez dializy - 0.92 (0.12) dla GFR<15 z dializą - 0.93 (0.09) dla dializy Sprawność/zręczność - 0.96 (0.12) dla GFR>=60 - 0.98 (0.05) dla 30<=GFR<60 - 0.93 (0.20) dla 15<=GFR<30 - 0.84 (0.33) dla GFR<15 bez dializy - 0.91 (0.24) dla GFR<15 z dializą - 0.94 (0.16) dla dializy Emocje - 0.93 (0.14) dla GFR>=60 - 0.91 (0.13) dla 30<=GFR<60 - 0.94 (0.09) dla 15<=GFR<30 - 0.91 (0.11) dla GFR<15 bez dializy

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Publikacja	Cel	Metodyka	Populacja	Wyniki (użyteczności)
				- 0.90 (0.16) dla GFR<15 z dializą - 0.89 (0.19) dla dializy Słyszenie - 0.96 (0.15) dla GFR>=60 - 0.91 (0.25) dla 30<=GFR<60 - 0.88 (0.27) dla 15<=GFR<30 - 0.96 (0.15) dla GFR<15 bez dializy - 0.94 (0.20) dla GFR<15 z dializą - 0.92 (0.22) dla dializy Ból - 0.78 (0.29) dla GFR>=60 - 0.87 (0.18) dla 30<=GFR<60 - 0.77 (0.28) dla 15<=GFR<30 - 0.76 (0.26) dla GFR<15 bez dializy - 0.76 (0.26) dla GFR<15 z dializą - 0.76 (0.27) dla dializy Mowa - 98 (0.05) dla GFR>=60 - 99 (0.06) dla 30<=GFR<60 - 97 (0.11) dla 15<=GFR<30 - 96 (0.10) dla GFR<15 bez dializy - 96 (0.10) dla GFR<15 z dializą - 96 (0.10) dla dializy Widzenie - 0.94 (0.08) dla GFR>=60 - 0.90 (0.17) dla 30<=GFR<60 - 0.87 (0.26) dla 15<=GFR<30 - 0.85 (0.20) dla GFR<15 bez dializy - 0.86 (0.23) dla GFR<15 z dializą - 0.86 (0.25) dla dializy
McFarlane 2003 [29]	Oszacowanie kosztów i jakości życia wynikających z leczenia pacjentów z SSN hemodializą w domu i w szpitalu	Użyteczności wyznaczone zostały metodą loterii	43 pacjentów chorych na SSN. 19 badanych hemodializowanych w domu i 24 badanych hemodializowanych w szpitalu. Kraj przeprowadzania badania: Kanada (Toronto)	0.527 (0.347) dla IHD 0.772 (0.230) dla HNHD HNHD - home nocturnal hemodialysis IHD - in-center hemodialysis

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

5. PIŚMIENNICTWO


1. Abboud H., Coyne D., Smolenski O. et al.; A Comparison of Dosing Regimens of Paricalcitol Capsule for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in CKD Stages 3 and 4; *Am J Nephrol* 2006;26:105–114 DOI: 10.1159/000092033
 2. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al.; Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease; *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 2823–2828
 3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
 4. Anonymous; Paricalcitol (Zemplar®) capsules for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency (Structured abstract); *Health Technology Assessment.Database.*; 2009;
 5. Baza Ikar Pro; <http://ikarpro.pl> [data dostępu 12.08.2015]
 6. Boer, Rob, Belozeroff, Vasily, Lalla, Anjana M; Cost-effectiveness of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism in the United States; *J Med Econ*; 15:509–20; 2012;
 7. Charakterystyka produktu leczniczego Paricalcitol Teva
 8. Coyne D., Acharya M., Qiu P. et al.; Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD; *Am J Kidney Dis.* 2006 Feb;47(2):263-76.
 9. Davies E.W., Matza L.S., Worth G., Feeny D.H., Kostelec J., Soroka S., Mendelssohn D., McFarlane P., Belozeroff V.; Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis; *Health Qual.Life Outcomes.*; 13; 90; 2015;
 10. de Wit GA, Ramsteijn PG, de Charro FT; Economic evaluation of end stage renal disease treatment; *Health Policy*; Jun 1998; 44(3):215-32;
 11. Durlik M., Klinger M., Jolanta Małyszko J. et al., Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. stadium. Stanowisko Ekspertów; *Forum Nefrologiczne* 2015, tom 8, nr 1, 43–48 Copyright © 2015 Via Medica ISSN 1899–3338
 12. Eandi, M; Economic evaluation of cinacalcet in the treatment of secondary hyperparathyroidism in Italy; *Pharmacoeconomics*; 28 (11): 1041-1054; 2010;
 13. Evaluation of Treatment With Zemplar Capsules in the Therapy of Secondary Hyperparathyroidism (SHPT); *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01224782; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01224782?term=NCT01224782&rank=1> [data dostępu 12.08.2015]
 14. Gal-Moscovici A., Sprague S.M.; Comparative cost-benefit analyses of paricalcitol and calcitriol in stage 4 chronic kidney disease from the perspective of a health plan; *Clin.Drug Investig.*; 27; 2; 105-113; 2007;
 15. Garside, Ruth, Anderson, Rob, D'Souza, Richard, Mealing, Stuart, Pitt, Martin, Stein, Ken; The cost-utility of cinacalcet in addition to standard care compared to standard care alone for secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease: a UK perspective; *Nephrol Dial Transplant*; 22: 1428–1436; 2007;
 16. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The new England journal of medicine* 2004;351:1296-305.
-
18. Gonzalez EA, Qiu P, Silberzweig J, Hippensteel R, Fukumoto S, Williams LA et al.: Paricalcitol (Zemplar®) capsule reduces iPTH in CKD Stage 5 patients with severe (iPTH>1000) secondary hyperparathyroidism. [abstract no: F-PO628]. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2003, 14: 199A.
 19. Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, Go AS, Chertow GM; Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease; *Kidney Int.* 2005 Dec; 68(6):2801-8;
 20. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y. et al., Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012 Dec 12;308(22):2349-60.
 21. Iannazzo, Sergio, Carsi, Michela, Chirolì, Silvia; A Cost-Utility Analysis of Cinacalcet in Secondary Hyperparathyroidism in Five European Countries; *Appl Health Econ Health Policy*; 10 (2): 127-138; 2012;

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

22. Indeks WHO/ATC, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [data dostępu 11.08.2015]
 23. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> [data dostępu 10.08.2015]
 24. Joy M.S., Karagiannis P.C., Peyerl F.W.; Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment; *J.Manag.Care Pharm.*; 13; 5; 397-411; 2007;
 25. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D et al.: Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27: 3270-3278.
 26. Komaba, Hirota, Fukagawa, Masafumi, Goto, Shunsuke, Kakuta, Takatoshi, Kamae, Isao, Moriwaki, Kensuke, Taniguchi, Masatomo, Yamada, Shunsuke; Cost-Effectiveness of Cinacalcet Hydrochloride for Hemodialysis Patients With Severe Secondary Hyperparathyroidism in Japan; *Am J Kidney Dis*; 60(2):262-271; 2012;
 27. Llach F, Yudd M., Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2001 Nov;38(5 Suppl 5):S45-50.
 28. Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP); *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01083849*; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01083849?sect=Xedc87016> [data dostępu 12.08.2015]
 29. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA; The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis; *Kidney Int*. 2003 Sep; 64(3):1004-11;
 30. Mimpara; Charakterystyka produktu leczniczego; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf [data dostępu 31.08.2015]
 31. Narayan, Rajeev, Abbott, Kevin C, Berbano, Elizabeth P, Neff, Robert T, Perkins, Robert M, Sawyers, Eric S, Vidal-Trecan, Gwenaelle M, Yeo, Fred E, Yuan, Christina M; Parathyroidectomy versus cinacalcet hydrochloride-based medical therapy in the management of hyperparathyroidism in ESRD: a cost utility analysis; *Am J Kidney Dis*; 49:801-813; 2007;
 32. Nuijten M., Andress D.L., Marx S.E., Curry A.S., Sterz R.; Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model; *Clin.Drug Investig.*; 30; 8; 545-557; 2010;
 33. Nuijten M., Andress D.L., Marx S.E., Sterz R.; Chronic kidney disease Markov model comparing paricalcitol to calcitriol for secondary hyperparathyroidism: a US perspective; *Curr.Med.Res.Opin.*; 25; 5; 1221-1234; 2009;
 34. Nuijten M., Roggeri D.P., Roggeri A., Novelli P., Marshall T.S.; Health economic evaluation of paricalcitol((R)) versus cinacalcet + calcitriol (oral) in Italy. [corrected]; *Clin.Drug Investig.*; 35; 4; 229-238; 2015;
-
36. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
 37. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. <http://www.monitorpolski.gov.pl/mp/2014/1043/M2014000104301.pdf>, data dostępu 2014-11-06
 38. Paricalcitol Fresenius; Charakterystyka produktu leczniczego; <http://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27016> [data dostępu 31.08.2015]
 39. Paricalcitol Oral Therapy in Predialysis CKD Patients. The Greek Experience (PROTECT); *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01083186*; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083186?term=NCT01083186&rank=1> [data dostępu 13.08.2015]
 40. Poltransplant Biuletyn informacyjny; Nr 1 (22) maj 2014; ISSN: 1428-0825
 41. Ray, Joshua A, Barber, Beth, Belozerooff, Vasily, Borker, Rohit, Palmer, Andrew J, Valentine, William J; Cost-Effectiveness of Early versus Late Cinacalcet Treatment in Addition to Standard Care for Secondary Renal Hyperparathyroidism in the USA; *Value Health*; Sep-Oct;11(5):800-8; 2008;
 42. Ross EA, Tian J, Abboud H, Hippensteel R, Melnick JZ, Pradhan RS et al.: Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008, 28: 97-106.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
44. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, Czekalski S, Durlik M, Bautembach. Polski Rejestr Nefrologiczny. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. Gdańsk 2009.
45. Rutkowski B. et al.; Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2010; Polski Rejestr Nefrologiczny PTN; Gdańska 2013
46. Sanchez-Alvarez JE, Rodriguez-Suarez C, Coronel-Aguilar D, Gonzalez-Diaz I, Nunez-Moral M, Pelaez-Requejo B et al.: Paricalcitol reduces proteinuria but does not modify peritoneal protein loss in patients on peritoneal dialysis. Nefrologia 2013, 33: 70-76.
47. Sharma A., Ketteler M., Marshall T.S., Khan S.S., Schumock G.T.; Comparative cost analysis of management of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol or cinacalcet with low-dose vitamin D in hemodialysis patients; J.Med.Econ.; 16; 9; 1129-1136; 2013;

- 
49. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK); Nefrol. Dial. Pol. 2010, 14, 1-5;
 50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 51. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir) we wskazaniu: „Cukrzyca typu 2” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4350-28/2014; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Data ukończenia: 6 września 2014 r.
 52. Wniosek o objęcie refundacją Leku Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-33/2014; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Data ukończenia: 11 grudzień 2014 r.
 53. Wniosek o objęcie refundacją leku Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom Analiza weryfikacyjna Nr: DS-433-05-2012; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia; Data ukończenia: 13 września 2012
 54. Załuska W., Klinger M., Kusztal M. et al., Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące kryteriów jakości leczenia dializami pacjentów z powodu schyłkowej niewydolności nerek; NEFROL. DIAL. POL. 2015, 19, 6-11
 55. Zarządzenie Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 56. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 57. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 58. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie (z późn. zm.)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

6. SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 3 i 4	19
Tabela 2. Odsetki pacjentów, u których uzyskano, co najmniej 30% redukcję iPTH względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Coyne 2006) [17]	19
Tabela 3. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia redukcji proteinurii; PAR vs PL (Agarwal 2005) [17]	20
.....	21
.....	22
Tabela 6. Zalecana częstość kontroli parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej w stadium 3 i 4 PChN [49]	23
Tabela 7. Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	23
Tabela 8. Koszt jednostkowy przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu	24
Tabela 9. Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	25
Tabela 10. Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego 2-go typu	26
Tabela 11. Koszt jednostkowy hemodializy oraz dializy otrzewnowej	26
Tabela 12. Średni koszt dializoterapii w Polsce	26
Tabela 13. Koszt opakowania leku Mimpara® na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [36]	27
Tabela 14. Koszt 1 mg CIN z perspektywy NFZ/wspólnej	27
Tabela 15. Koszt opakowania leku Paricalcitol Fresenius® na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [36] ..	28
Tabela 16. Koszt transplantacji nerki w Polsce	29
Tabela 17. Koszt jednostkowy świadczeń szpitalnych związanych z operacją wycięcia przytarczyc	29
Tabela 18. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie PChN 5 HD	31
Tabela 19. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi kategoriami w stanie PChN 5 PD	32
Tabela 20. Macierz przejścia w oparciu o publikacje Nuijten 2009 [33], Nuijten 2010 [32] oraz Nuijten 2015 [34]	34
Tabela 21. „Bazowa” macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu	36
Tabela 22. Macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu – leczenie objawowe BSC	36
Tabela 23. Macierz przejścia pomiędzy stanami w modelu – leczenie aktywne PAR	37
Tabela 24. Macierz przejścia w modelu CUA (wartości podano w procentach)	38
Tabela 25. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia AEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PL [17]	39
Tabela 26. Wartości użyteczności w modelu CUA	40
Tabela 27. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA	42
Tabela 28. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs BSC	46
Tabela 29. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotnego horyzontu czasowego dla PAR vs BSC	47
Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 3-4	49
Tabela 31. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 5 PD	57
Tabela 32. Odsetek pacjentów, u których wystąpił, co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Ross 2008 [42]) [17]	57
Tabela 33. Odsetek pacjentów z iPTH >1000 pg/ml, u których wystąpił, co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Gonzalez 2003 [18])	58
Tabela 34. Wartości użyteczności w modelu CUA – subpopulacja PChN 5 PD	60
Tabela 35. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA – subpopulacja PChN 5 PD	62

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs BSC	65
Tabela 37. Wyniki analizy koszty-żyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD	66
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD.....	67
Tabela 39. Charakterystyka pacjentów – model CUA dla WNP w PChN stadium 5 HD	74
Tabela 40. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs CIN, PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)	75
Tabela 41. Wartości użyteczności uwzględnione w pierwotnej wersji modelu CUA wykorzystanego na potrzeby analizy CMA	77
Tabela 42. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA – subpopulacja PChN 5 HD.....	79
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs PAR i.v.	82
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania PAR vs CIN.....	82
Tabela 45. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs CIN	83
Tabela 46. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla dożywotniego horyzontu czasowego dla PAR vs PAR i.v.	84
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs PAR i.v.....	86
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs CIN	87
Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015 r.)	90
Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015r.).....	90
Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 22.06.2015 r.)	90
Tabela 52. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....	92
Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)	96
Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CRD</i> (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)	96
Tabela 55. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 17.07.2015 r.)	96
Tabela 56. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu	97

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna

7. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Diagram 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie koszty-użyteczność (CUA)	13
Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	91
Diagram 3. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....	97