

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA  
dla produktu leczniczego  
Paricalcitol Teva® w odpowiedzi  
na uwagi Prezesa AOTMiT  
zawarte w piśmie  
Ministra Zdrowia znak*

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia [REDAKTOWANE] i odpowiedzi Instytutu Arcana (InAr):

**Punkt 1**

1) Charakterystyka części badań włączonych do przeglądu systematycznego w analizie klinicznej (AKL) nie zawiera wykazu parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. f). Stwierdzono brak takiego wykazu dla badań przedstawionych w poszerzonej ocenie skuteczności.

**InAr:**

W ramach załącznika numer 1 do niniejszego pisma dołączono wykaz parametrów podlegających ocenie w badaniach włączonych do poszerzonej oceny skuteczności.

**Punkt 2**

2) Przegląd systematyczny w AKL nie zawiera zestawienia wyników wszystkich włączonych badań w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6). Brak takiego zestawienia dla zmiany stężenia czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23).

**InAr:**

W ramach załącznika numer 2 do niniejszego pisma dołączono tabelaryczne zestawienie wyników dla zmiany stężenia czynnika FGF-23. W przypadku wymienionego punktu końcowego należy zaznaczyć, iż nadal brak jest wiarygodnych badań potwierdzających związek pomiędzy zwiększonym poziomem FGF-23 a wzrostem ryzyka zgonu, zatem wyciąganie jednoznacznych wniosków w tym przypadku nie jest wskazane. Ponadto, jak podają autorzy badania *IMPACT SPHT* należy także zwrócić uwagę na fakt, że różnice w poziomie FGF-23 występujące pomiędzy parykalcytolem w formie doustnej a cynakalcetem mogą być spowodowane różnicami w mechanizmie działania wymienionych leków.

**Punkt 3**

3) Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia), tj. w analizie podstawowej nie przedstawiono sposobu oszacowania ceny o której mowa § 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia, w związku z powyższym niemożliwe jest jej zweryfikowanie (wartości zwracane przez model nie odpowiadają wyliczeniom przedstawionym w analizie papierowej wnioskodawcy).

**InAr:**

W ramach dostarczonego pliku typu MS Excel 2013: *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx* zaimplementowano możliwość modyfikacji dowolnego parametru wejściowego w modelu AE, w szczególności w zakresie ceny

wnioskowanej technologii (tj. produktu Paricalcitol Teva). Wartości zawracane przez model odpowiadały wartościom przedstawionym w wersji papierowej analizy.

Po zgłoszeniu powyższej uwagi przez analityków AOTMiT dokonano ponownego sprawdzenia wyników uzyskiwanych w ramach kalkulatora *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx* z wynikami przedstawionymi w wersji papierowej analizy dostarczonej do Ministerstwa Zdrowia (MZ) i nie stwierdzono żadnych rozbieżności pomiędzy wersją elektroniczną (*AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx*), a wynikami przedstawionymi w analizie papierowej. Zgodność wyników dotyczy zarówno analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości wraz z obliczonymi cenami „progowymi” dla każdego z rozważanych porównań w rozważanych subpopulacjach chorych z WNP [11]:

- **Rozdział 1. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność** [11]
- **Rozdział 2. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych dializie otrzewnowej po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza koszty-użyteczność** [11]
- **Rozdział 3. Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem – Analiza minimalizacji kosztów.** [11]

Prawdopodobnie zgłoszony problem przez analityków Agencji AOTMiT może wynikać z kilku powodów:

1. Brak zaimportowania dodatku Solver przez analityków Agencji (dodatek ten został wykorzystany w celu oszacowania tzw. progowej ceny zbytu netto dla rozważanych opakowań produktu Paricalcitol Teva®: PAR 1mcg, 30 kapsułek oraz PAR 2 mcg, 30 kapsułek).
2. Brak zaznaczenia/wyboru odpowiedniego wariantu analizy wrażliwości.  
W celu uzyskania wyników analizy wrażliwości dla poszczególnych porównań należy wybrać odpowiednio:
  - a. Subpopulację – patrz nazwa „*CUA\_subpopulation*” w wierszu 3 w arkuszu „*CUA\_model*”;
  - b. Wariant analizy (w szczególności wariant analizy wrażliwości) – patrz nazwa „*wariant*” w wierszu 5 w arkuszu „*CUA\_model*”;
  - c. Perspektywę (płatnika publicznego lub perspektywę wspólną) – patrz nazwa „*perspective*” w wierszu 7 w arkuszu „*CUA\_model*”.
3. Brak znajomości powiązań pomiędzy poszczególnymi komórkami/zakresami komórek i w efekcie błędną modyfikację wartości wyjściowych w modelu doprowadzającą do błędów w kolejnych obliczeniach w modelu.

Przykładowo zmiana komórek typu „*Baseline value*” (m.in. patrz kolumna D w arkuszu „*CUA\_model*”, w szczególności komórki D31:D103) lub komórek typu „*The value in the model*” (m.in. patrz kolumna F w arkuszu „*CUA\_model*”, w szczególności komórki F31:F103) zamiast używania komórek typu „*The user value*” (m.in. patrz kolumna E w arkuszu „*CUA\_model*”, w szczególności komórki E31:E103).

Z uwagi na fakt, iż analitycy Agencji zwracają szczególnie uwagę na problem z oszacowaniem tzw. „progowej” **cenę zbytu netto** (tj. ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy [15]), w załączniku numer 3 przedstawiono krótką instrukcję oszacowania rozważanej ceny w oparciu o dostarczony model CUA (plik *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx*) z wykorzystaniem dodatku Solver dołączonego do programu MS Excel 2013.

## Punkt 4

4) W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3, AE nie zawiera kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o którym mowa w pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia), tj. w ramach AE w sobpopulacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (WNP) związaną z przewlekłą chorobą nerek (PCHN) w stadium 5, poddawanych hemodializie nie wykazano wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator – cynakalcet oraz parykalcytol podawany dożylnie.

**InAr:**

W rozdziale 3.4. *Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [43]* analizy ekonomicznej [11] przedstawiono szczegółowe uzasadnienie braku podstaw do stwierdzenia o zaistnieniu okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy [12]:

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne IMPACT SHPT [9] dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad technologią medyczną stanowiącą komparator (refundowany cynakalcet; CIN):

*Wyniki analizy klinicznej wskazują [6], 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) [6].*

Należy również zwrócić uwagę, że pomimo wykazania w badaniu RCT [9] wyższości parykalcytolu w formie doustnej (PAR) nad cynakalcetem (CIN) w ramach analizy podstawowej zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne i założenie braku różnic pomiędzy PAR a CIN. Dodatkowo, analogicznie jak autorzy analizy dla produktu Paricalcitol Fresenius pozytywnie zwalidowanej przez AOTMiT [19], przyjęto podejście konserwatywne zakładające brak różnic pomiędzy PAR i.v. a CIN.

Ponadto sugerowana konieczność przeprowadzenia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12] nie wniesie do analizy nowych wyników oraz nie wpłynie na wnioskowanie. W szacunkach dotyczących współczynników koszt/efekt (CUR), efekt w postaci QALY byłby taki sam dla obu ramion, a zatem cena zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (patrz **Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs PAR i.v.** oraz **Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs CIN** w analizie ekonomicznej [11]) byłaby tożsama z ceną zbytu netto, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika CUR technologii opcjonalnej.



Należy równocześnie zauważyć, iż w dostarczonym pliku *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx* istnieje możliwość wyznaczenia współczynników, o których mowa w w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12]. W tabelach 47 oraz 48 w dokumencie papierowym (patrz **Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs PAR i.v.** oraz **Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs CIN** w analizie ekonomicznej [11]) znajdują się informacje umożliwiające wyznaczenie rozważanych współczynników oraz ceny zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12].

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy CMA (patrz wyniki analizy podstawowej zamieszczone odpowiednio w **Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs PAR i.v.** oraz **Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs CIN** w analizie ekonomicznej [11]) wraz z uwzględnionym efektem i rozważanym współczynnikiem CUR oraz ceną zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12].

Tabela 1. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12]

Perspektywa NFZ								
Wariant analizy	Interwencja (PAR)			Komparator			Progowa CZN** [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg
PAR vs PAR i.v.	305 602,86	4,53	67 460,05	313 530,41	4,53	69 210,01	189,76	Nie istnieje* (390,27)
PAR vs CIN	331 200,05	4,53	73 110,47	361 411,31	4,53	79 779,44	595,41	Nie istnieje* (1 202,47)
Ceny zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12]							189,76	390,27*
Perspektywa NFZ+pacjent								
Wariant analizy	Interwencja			Komparator			Progowa CZN** [PLN]	
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	CUR [PLN/QALY]	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg
PAR vs PAR i.v.	307 503,13	4,53	67 879,52	314 107,50	4,53	69 337,39	129,88	275,24
PAR vs CIN	333 100,32	4,53	73 529,95	361 988,40	4,53	79 906,82	413,56	857,35
Ceny zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12]							129,88	275,24

\* Cena zbytu netto nie istnieje, gdyż limit wyznacza opakowanie Paricalcitol Teva 1 mcg i wzrost ceny nie wpływa na wzrost limitu finansowania. W celu literalnego dopełnienia wymagań, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [12] w tym przypadku założono zmianę podstawy limitu na produkt *Paricalcitol Teva 2 mcg* (i wówczas teoretyczny wzrost ceny produktu zwiększa limit finansowania, tym samym możliwe jest wyznaczenie „Progowa CZN” (w nawiasie podano oszacowaną tzw. „Progowa CZN”).

\*\* Progowa cena zbytu, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN i tym samym ze względu na tożsamy efekt (QALY) rozważanych opcji terapeutycznych w danym porównaniu wartość współczynników CUR jest identyczna

## Punkt 5

5) Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wszystkich wartości wykorzystanych w obliczeniach (§ 5. ust. 9 pkt 1) oraz uzasadnienia tego zakresu (§ 5. ust. 9 pkt 2). W szczególności dotyczy to udziału procentowego preparatu o mocy 1 µg w całkowitej sprzedaży preparatów Parikalcitol Teva, który przyjęto arbitralnie na poziomie 50%, nie uwzględniając zmian tej wartości w analizie wrażliwości. Ponadto część wartości w analizie, wraz z zakresem ich zmienności, uzasadniono przyjęciem ich wcześniej w analizie ekonomicznej przedstawionej w publikacji Nuijten 2010. Samo przywołanie analizy wykorzystującej takie same wartości nie stanowi jednak ich uzasadnienia i nie wskazuje, w jaki sposób zostały one uzyskane.

InAr:

W poniższych rozdziałach analizy ekonomicznej [11]:

- 1.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu
- 2.1. Zestawienie parametrów wejściowych modelu
- 3.5. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

w postaci zbiorczych tabel przedstawiono wykorzystane w modelu ekonomicznym wartości poszczególnych parametrów, stąd twierdzenie analityków AOTMiT dotyczące braku określenia i/lub nie uzasadniania wykorzystanych zakresów danych jest bezpodstawne.

Praca Nuijten 2010 [10] została zidentyfikowana w ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych [11]. Publikacja została przekazana Agencji do wglądu, stąd analitycy AOTMiT mają bezpośredni dostęp do danych źródłowych, tym samym możliwa jest prosta weryfikacja poprawności przyjętych zakresów (m.in. wykorzystanie zakresów na podstawie pracy Boulware 2003 [3]).

Ponadto po przeanalizowaniu ogólnodostępnych analiz weryfikacyjnych AOTMiT [2] z ostatniego okresu czasu nie zidentyfikowano podobnego typu uwag Agencji w stosunku do składanych analiz ekonomicznych w zakresie wykorzystywania w ramach analizy wrażliwości alternatywnych wartości w oparciu o dostępną literaturę, stąd tym bardziej niezrozumiały jest sens zgłaszanych zastrzeżeń.

5) Analiza wrażliwości AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wszystkich wartości wykorzystanych w obliczeniach (§ 5. ust. 9 pkt 1) oraz uzasadnienia tego zakresu (§ 5. ust. 9 pkt 2). W szczególności dotyczy to udziału procentowego preparatu o mocy 1 µg w całkowitej sprzedaży preparatów Parikalcitol Teva, który przyjęto arbitralnie na poziomie 50%, nie uwzględniając zmian tej wartości w analizie wrażliwości. Ponadto część wartości w analizie, wraz z zakresem ich zmienności, uzasadniono przyjęciem ich wcześniej w analizie ekonomicznej przedstawionej w publikacji Nuijten 2010. Samo przywołanie analizy

W modelu CUA ze względu na brak danych dotyczących sprzedaży poszczególnych opakowań założono, że 50% dawek przyjmowanych jest przy użyciu kapsułek 1 mcg PAR, zaś pozostałe dawki przy użyciu kapsułek 2 mcg PAR.

Obliczony współczynnik „Proponowana cena zbytu netto / DDD” jest identyczny dla rozpatrywanych opakowań leku ( [REDAKTED] ), stąd z uwagi na rozważanie wspólnej grupy limitowej ewentualne częstsze bądź rzadsze stosowanie jednego z opakowań leku nie wpływa w sposób zauważalny na wyniki analizy ekonomicznej. Dodatkowo zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Paricalcitol Teva [4] dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH w surowicy lub osoczu monitorując stężenie wapnia i fosforu w surowicy, w szczególności zwiększenie/zmniejszenie dawki podawanej codziennie o 1 mcg PAR często możliwe jest tylko i wyłącznie przy dodatkowym użyciu kapsułek zawierających 1 mcg PAR (zgodnie z ChPL [4] brak możliwości podziału kapsułek 2 mcg PAR na mniejszą dawkę 1 mcg PAR).

Powyższe uzasadnienie wydaje się być wystarczającym argumentem przemawiającym za uwzględnieniem w analizie ekonomicznej rozważanego odsetka (50%) dawek przyjmowanych przy użyciu opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR.

Ponadto po przeanalizowaniu ogólnodostępnych analiz weryfikacyjnych AOTMiT [2] z ostatniego okresu czasu (m.in. dla produktu Mitoxantron Ebewe [18,17] wnioskodawcy w ramach analizy ekonomicznej arbitralnie przyjęli szeroki zakres zmienności (+/- 30%) kosztu leczenia BSC, w celu oceny wpływu parametru na wyniki modelowania, co zostało wypunktowane w ramach analizy weryfikacyjnej [18], jako brak spełnienia wymagań minimalnych MZ [12]) **arbitralne przyjęcie zakresów zmienności parametru w celu weryfikacji ich wpływu na wyniki modelowania nie jest wystarczającym uzasadnieniem oraz nie spełnia wymogów rozporządzenia MZ [12]**. Równocześnie analitycy AOTMiT stwierdzają w rozważanej uwadze (patrz ramka czerwona w **Punkt 5**) konieczność uwzględnienia zmian parametru udziałów w rynku dla opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR, **co stoi w wyraźnej opozycji do wcześniejszych uwag AOTMiT dotyczących arbitralnego testowania zmian wartości parametrów na wyniki modelowania** (patrz przykład produktu Mitoxantron Ebewe [18,17] powyżej).

W opinii autorów analizy ekonomicznej dla produktu Paricalcitol Teva uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości różnych zakresów udziałów w rynku opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR, doprowadziłoby do podobnych (jak w przypadku produktu Mitoxantron Ebewe [18,17]), uwag ze strony AOTMiT, stąd odstąpiono od przedstawiania w wersji papierowej wyników testowania zmiany rozważanego parametru (tj. udziałów w rynku opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR) na wyniki analizy ekonomicznej.

W tabeli poniżej przedstawiono rezultaty analizy CUA/CMA przy uwzględnieniu różnej częstości stosowania opakowania Paricalcitol Teva 1 mcg względem Paricalcitol Teva 2 mcg. W pliku **AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx** zaimplementowano możliwość dowolnej modyfikacji udziałów w rynku opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR (dotyczy rynku refundowanych opakowań produktu Paricalcitol Teva, tj. sytuacji rozważanej w analizie ekonomicznej po wprowadzeniu refundacji obu opakowań w ramach wspólnej grupy limitowej). W celu zmiany poziomu wspomnianych udziałów opakowań Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR należy w komórce „E73” typu „The user value” (w arkuszu „CUA\_model”) wpisać pożądaną wartość (tzn. poziom udziałów opakowań Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR; np. 30% albo 70%). Należy równocześnie pamiętać, iż zgodnie z art. 15 ust. 4 ustawy refundacyjnej [15] w przypadku, gdy udziały w rynku opakowania produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR wyniosą mniej niż 15% podstawą limitu zostanie opakowanie produktu Paricalcitol Teva zawierające po 30 kapsułek 2 mcg PAR.

Tabela 2. Wyniki analizy CUA dla porównania PAR vs BSC w zależności od „udziałów w rynku” opakowania Paricalcitol Teva zawierającego 30 kapsułek 1 mcg PAR – subpopulacja PChN 3-4 oraz odpowiednio subpopulacja PChN 5 PD

Perspektywa NFZ							
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]	Zmiana poziomu kosztu	Zmiana poziomu
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			











\* Zmiana poziomu kosztu interwencji (PAR) w stosunku do wyniku analizy podstawowej (w której to założono równomierny udział w rynku obu opakowań leku; 50%) została obliczona, jako iloraz kosztu interwencji w przypadku przyjęcia nowych udziałów w rynku opakowań Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR względem wartości wyjściowej (50%) pomniejszony o 100%.

\*\* Kolorem czerwonym oznaczono wyniki analizy przy uwzględnieniu minimalnych udziałów w rynku opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR (poziom mniejszy, niż 15%)

Zmiana parametru udziałów w rynku opakowań produktu Paricalcitol Teva zawierających po 30 kapsułek 1 mcg PAR nie zmienia w sposób zauważalny poziomu kosztu interwencji względem wartości wyjściowej (udział 50%), stąd nie zmieniają wnioski z przeprowadzonych analiz CMA w subpopulacji chorych z WNP w stadium 5 PChN poddanych hemodializie po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydolem [11]:

- Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że leczenie produktem Paricalcitol Teva jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie cynakalcetem (CIN) / parykalcytolem i.v (PAR i.v.) w ramach programu lekowego.

#### Punkt 6

6) Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia) i/lub nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia), np.: w analizach wnioskodawca wielokrotnie powołuje się na wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, jednak brak pełnej ankiety tj. brak zarówno pytań jak i udzielonych odpowiedzi, co nie pozwala na zweryfikowanie cytowanego źródła.

#### InAr:

W ramach niniejszego uzupełnienia dokonano weryfikacji dokumentów papierowych w zakresie poprawności opisu wykorzystanych publikacji (rozdział „Piśmiennictwo” w poszczególnych analizach). Nie zidentyfikowano problemów z identyfikacją którejkolwiek publikacji, stąd uwaga analityków AOTMiT wydaje się bezzasadna. Dodatkowo przedłożono, jako uzupełnienie dokument elektroniczny (plik MS Excel 2013; *Podsumowanie\_konsultacji.xlsx*) zawierający podsumowanie przeprowadzonych konsultacji z [REDACTED]

#### Punkt 7

7) Przedłożona AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia), jak również niespełniony jest § 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia dotyczący kryteriów selekcji badań pod względem charakterystyki technologii opcjonalnych.

**InAr:**

W świetle wybranych komparatorów przedłożone APD stanowiące załącznik do AKL spełnia zapisy Rozporządzenia wskazane powyżej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] 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.

**Subpopulacja chorych z WNP w stadiach 3-4 PChN oraz stadium 5 PChN PD**

Zgodnie z opinią eksperta w leczeniu II linii WNP (po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia alfakalcydolem) u pacjentów będących w 3-4 stadium przewlekłej choroby nerek oraz 5 stadium choroby nerek poddawanych dializom otrzewnowym, **stosuje się parykalcytol, który jest niefinansowany przez NFZ.**

Wymogi formalno-prawne stawiane analizom HTA nakładają na autorów raportu obowiązek porównania się z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku z inną technologią opcjonalną. W przypadku braku aktywnego leczenia w danym wskazaniu należy porównać się z **naturalnym przebiegiem choroby [12].**

Zgodnie z opinią eksperta obecnie w II linii leczenia WNP u pacjentów z 3-4 stadium choroby nerek jak również 5 stadium choroby nerek u pacjentów poddanych dializom otrzewnowym nie ma aktualnie żadnej refundowanej opcji terapeutycznej, jak również żadnej innej skutecznej opcji terapeutycznej. Jedyny konkurencyjny produkt leczniczy - **dokserkalcyferol** jest podobnie jak parykalcytriol syntetycznym analogiem witaminy D, **lecz nie jest obecnie zarejestrowany w Polsce.**

W opinii eksperta w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia alfakalcydolem w przypadku braku dostępu do parykalcytolu należałoby zwiększyć częstotści wizyt w poradni celem monitorowania stężenia Ca, P i PTH, a także ewentualnie fosfatazy zasadowej a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości wdrożyć leczenie objawowe/wspomagające. **Dlatego też, jako komparator wybrano opcję najlepszego możliwego leczenia wspomagającego/doraźnego łagodzącego objawy choroby – ang. best supportive care (BSC).**

W związku z powyższym autorzy raportu HTA nadal podtrzymują swoje stanowisko, **iz alfakalcydol nie jest właściwym komparatorem w rozważanej populacji docelowej pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia alfakalcydolem.**

**Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN HD**

W leczeniu II linii WNP (po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia alfakalcydolem) u pacjentów będących w 5 stadium choroby nerek poddawanych hemodializom, zgodnie z praktyką kliniczną stosuje się parykalcytol podawany dożylnie lub cynakalcet. Biorąc pod uwagę, **iz są to finansowane oraz powszechnie stosowane substancje czynne we wnioskowanym wskazaniu stanowią one jedyne w pełni uzasadnione komparatory dla ocenianej interwencji.**

Wszystkie niezbędne informacje znajdują się w rozdziale 4.2 APD.



## Punkt 8

8) Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach AKL nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

InAr:

Subpopulacja chorych z WNP w stadiach 3-4 PChN oraz stadium 5 PChN PD

W przypadku chorych będących w 3 oraz 4 stadium PchN, oraz pacjentów w 5 stadium PChN dializowanych otrzewnowo, u których wystąpiła nieskuteczność terapii alfa-kalcydołem brak jest obecnie refundowanej technologii medycznej możliwej do zastosowania w populacji docelowej. Zgodnie z opinią eksperta w tej grupie chorych, prowadzi się zwiększone monitorowanie stężenia iPTH jak również stężenia wapnia i fosforu w osoczu, co związane jest ze zwiększeniem liczby wizyt w poradni.

Zgodnie z (§4 ust. 1 pkt. 3.1 Rozporządzenia) „przegląd, o którym mowa, zawiera: porównanie, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną” **tak więc w przypadkach uzasadnionych (brak technologii refundowanych), należy przeprowadzić porównanie z inną technologią opcjonalną.**

Co więcej jak stanowi zapis pkt. 4. Rozporządzenia

*„Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”*

Biorąc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych (poza parykalcytolem) we wnioskowanej populacji zasadne jest porównanie z naturalnym przebiegiem choroby obejmującym najlepsze możliwe leczenie wspomagające/doraźne/objawowe – tzw. *best supportive care* (BSC).

Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN HD

W przypadku chorych w 5 stadium PchN hemodializowanych rozważono dwa komparatory: cynakalcet oraz parykalcytol podawany dożylnie. Obie substancje czynne są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego, jako leczenie II linii, spełniają zatem kryteria stawiane komparatorom zgodnie z definicją zawartą w Rozporządzeniu.

## Punkt 9

9) Analiza podstawowa AE (w 3 i 4 stadium WNP oraz w stadium 5 u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.

**InAr:**

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego [14] oraz zgodnie z opinią eksperta medycznego 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 subpopulacji:

- Pacjentów z WNP w stadium 3 i 4 PChN po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem;
- Pacjentów z WNP w stadium 5 poddanych dializom otrzewnowym po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem.

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

Zgodnie z rozporządzeniem MZ o wymaganiach minimalnych [12] **technologia opcjonalna** została zdefiniowana jako:

*„technologia opcjonalna – procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku;”*

Poniżej przedstawiono definicję procedury medycznej w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [16]:

*„42) procedura medyczna – **postępowanie diagnostyczne**, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych;”*

Zgodnie z rozporządzeniem MZ o wymaganiach minimalnych [12] oraz ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [16] rozważone w ramach analiz CUA **postępowanie diagnostyczne** (obejmujące monitorowanie poziomu: wapnia (Ca), fosforu (P), iPTH oraz fosfatazy

zasadowej w surowicy) oraz ewentualna próba normalizacji wspomnianych wskaźników poprzez **leczenie objawowe** w pełni spełnia definicję **technologii opcjonalnej**. Ponadto uwzględniona w analizach CUA diagnostyka i monitorowanie rozważanych parametrów laboratoryjnych odbywa się w ramach procedury finansowanej przez płatnika publicznego (budżet NFZ): **5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu** [20], stąd przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej porównanie z BSC dotyczy porównania de facto z **refundowaną technologią opcjonalną**.

Ponadto po przeanalizowaniu ogólnodostępnych analiz weryfikacyjnych AOTMiT [9] z ostatniego okresu czasu (m.in. dla produktów Ofev, Mitoxantron Ebewe oraz Betaferon) rozważenie, jako komparatora leczenia objawowego (BSC) jest powszechnie akceptowalne.

### **DODATKOWE UWAGI ZE STRONY ANALITYKÓW AOTMIT:**

Poniżej przedstawiono dodatkowe Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2688.2015.5.HM wraz z odpowiedziami Instytutu Arcana (InAr):

W przedstawionych wraz z wnioskiem analizie klinicznej (AKL), ekonomicznej (AE) oraz wpływu na budżet (AWB), w definicji populacji docelowej wskazano „*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*”, podczas gdy przeprowadzony przegląd systematyczny nie zawiera badań określonej jako po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Wobec powyższego **Agencja w procesie weryfikacji analiz dołączonych do wniosku nie będzie w stanie odnieść się do efektywności klinicznej i kosztowej wnioskowanej technologii w populacji po nieskuteczności terapii alfakalcydołem**.

#### **InAr:**

Zgodnie z hierarchią wiarygodności badań wdrożoną przez EBM, na której opiera się formalnie tworzenie analiz klinicznych dla produktów leczniczych starających się o finansowanie ze środków publicznych w ramach analizy klinicznej przedstawiono badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności (RCT) przeprowadzone z uwzględnieniem populacji szerszej niż wnioskowana. Kryteria włączenia/wykluczenia do ww. badań, które przedstawiono w ramach AKL nie ograniczały chorych włączonych do badań w kontekście obecności/braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego, dlatego też, uznano, iż część pacjentów kwalifikujących się do badania stanowili chorzy określani w populacji wnioskowanej.

Dodatkowo zgodnie z wynikami badania Sanchez-Alvarez 2013 [13], w którym wykazano porównywalną skuteczność parykalcytolu podawanego doustnie (PAR) w zakresie redukcji poziomu iPTH pomiędzy pacjentami uprzednio leczonymi i nieleczonymi pochodnymi witaminy D, efektywność leczenia PAR **nie jest związana z wcześniejszymi próbami farmakologicznego znormalizowania poziomu iPTH (np. podawanie kalcytriolu/alfakalcydolu)**.

Nie bez znaczenia pozostaje również fakt, iż prezes Agencji w roku 2014 wydał pozytywną rekomendację [8] w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol i.v.) w ramach programu lekowego wśród chorych będących w 5 stadium PCHN z hemodializami, jako druga linia terapii bazując na wynikach próby klinicznej *IMPACT SHPT*. Badanie to ocenia efekty terapii PAR i.v. w porównaniu



z cynalkacetem w populacji pacjentów uprzednio leczonych/nieleczonych tj. populacji mieszanej. Badanie to stanowi również podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej dla populacji chorych będących w 5 stadium PCHN z hemodializami w ramach analiz HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva®. Prezes Agencji pomimo braku przedstawienia przez Wnioskodawcę danych dotyczących skuteczności leczenia parykalcytolem i.v. (Paricalcitol Fresenius®) *stricte* w II linii terapii, w oparciu o opinie ekspertów oraz polskie, brytyjskie i amerykańskie rekomendacje kliniczne, które wskazywały na stosowanie parykalcytolu, jako II linii leczenia pozytywnie zaopiniował finansowanie świadczenia w tej linii leczenia.

Co więcej w żadnych z odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego nie wskazano, aby leczenie parykalcytolem nie mogło zostać wdrożone po nieskuteczności leczenia alfakalcydołem. **Podsumowując, w świetle przeprowadzonego przeglądu stanowisk/rekomendacji AOTMiT dla produktów leczniczych zawierających tą samą substancję czynną (Zemplar® [7], Paricalcitol Fresenius® [8]) gdzie wnioskodawca ubiegał się o refundacje również w populacji pacjentów w stadium 5 PChN poddanych hemodializie w ramach II linii leczenia opierając się na tych samych wynikach badania *IMPACT SHPT*, nie poruszono kwestii ograniczeń wynikających z braku badań *stricte* w II linii leczenia.**

**W świetle powyższego przedstawione przez Wnioskodawcę dowody naukowe oraz analizy HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® powinny zostać uznane za wystarczające do przeprowadzenia rzetelnej oceny przez analityków Agencji oraz do wydania rekomendacji przez Prezesa AOTMiT.**

Ponadto, przedstawione informacje odnoszące się do istniejącej praktyki klinicznej w analizie problemu decyzyjnego (APD) dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc i umiejscowienie technologii wnioskowanej w II linii leczenia, w przypadku gdy terapia alfakalcydołem jest nieskuteczna są w opinii Agencji niewystarczające do podjęcia decyzji o odrzuceniu pozostałych technologii opcjonalnych (w tym refundowanych np. chirurgiczne usunięcie przytarczyc (częściowa lub całkowita paratyreoidektomia)), wskazanych w rekomendacjach klinicznych, w tym nie uznanie alfakalcydolu za komparator.

Analizując przedstawione wyniki badania ankietowanego, rekomendacje kliniczne oraz przegląd systematyczny badań klinicznych zauważyć można, że nie ma obecnie ustalanego schematu postępowania w populacji wnioskowanej (m.in. w zależności od stężenia parathormonu/wapnia w surowicy). W związku z tym, nie przedstawiono wystarczającego uzasadnienia dotyczącego sytuacji, kiedy technologia wnioskowana mogłaby być stosowana, tj. kiedy pacjenci po niepowodzeniu terapią alfakalcydołem będą kierowani na terapię parakalcytolem doustnym. Wnioskodawca w uzasadnieniu wyboru komparatorów powołał się na opcje terapeutyczne wskazane przez jednego eksperta klinicznego, jednakże nie poparł tego odpowiednimi dowodami.

**InAr:**

Zgodnie z definicją przedstawioną przez eksperta klinicznego, populacja wnioskowana to chorzy, u których pomimo stosowania alfakalcydolu nie osiągnięto spadku/kontroli poziomu iPTH. Jest to więc grupa chorych, w przypadku której dalsze kontynuowanie stosowania alfakalcydolu nie przyniesie oczekiwanej poprawy



w zakresie spadku poziomu iPTH, a może jedynie zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Biorąc pod uwagę powyższe, porównywanie się z alfacalcydolem, jako komparatorem, jest nieuzasadnione klinicznie. Ponadto, częściowa lub całkowita paratyreoidektomia zgodnie z zapisami wytycznych klinicznych i opinią ekspertów klinicznych jest leczeniem zarezerwowanym jedynie dla pacjentów, u których podjęto już wszelkie możliwe próby leczenia farmakologicznego, a pomimo zastosowanego leczenia stężenie iPTH przekracza poziom wynoszący 800-1000 pg/ml (III linia leczenia), zatem nie spełnia ona wymagań stawianych definicji komparatora.

Należy także nadmienić, iż zgodnie z art. 10 ust. 3 pkt 1 Ustawy o refundacji, w stanach klinicznych, w których możliwe jest skuteczne zastąpienie leku poprzez zmianę stylu życia, lek nie powinien być refundowany. W odniesieniu do przedstawionych rekomendacji klinicznych jako standardowe postępowanie zaleca się m.in. modyfikację diety.

**InAr:**

Powyższe stwierdzenie, jakoby modyfikacja diety w docelowej grupie pacjentów, stanowiła odpowiednią opcję terapeutyczną jest wynikiem braku zrozumienia kontekstu klinicznego. Zgodnie z wytycznymi: „*terapię powikłań mineralno-kostnych PChN u chorych w 3–5 stadium (nieodializowanych) należy rozpocząć od korygowania hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D. Zaleca się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, suplementację wapnia i witaminy D, zaczynając od postaci nieaktywnych (cholekalcyferol). Włączenie aktywnych postaci witaminy D wskazane jest, jeżeli stężenie PTH stale rośnie i utrzymuje się powyżej górnej granicy normy, pomimo wdrożenia powyższych strategii” [5]*

Jak wynika z powyższego, modyfikacja diety/suplementacja witaminy D stanowią pierwszy etap postępowania. W przypadku, gdy poziom iPTH nadal utrzymuje się powyżej normy lub rośnie zostaje włączone leczenie farmakologiczne. Logiczne jest, więc iż w przypadku, gdy populacja docelową stanowią chorzy, po nieskuteczności leczenia alfacalcydolem (leczenie farmakologiczne) niemożliwe jest, aby modyfikacja stylu życia w tym diety pozwoliła na osiągnięcie pożądanego efektu terapeutycznego. Ponadto podważanie zasadności refundacji leczenia w ramach populacji wnioskowanej (skoro możliwe jest uzyskanie określonego efektu poprzez zmianę trybu życia), podważa również zasadność finansowania innych leków stosowanych w ramach I/II linii leczenia (w tym alfacalcydolu, cynakalcetu oraz parykalcytolu i.v.) które obecnie są już refundowane.

**Podsumowując, podejście stawiające na równi pacjentów z WNP we wczesnym etapie zaawansowania, którym może pomóc dieta, z pacjentami z bardziej zaawansowaną chorobą, nieodpowiadającą na zmiany/modyfikacje w diecie i leczenie farmakologiczne (alfacalcydol), jest nieuzasadnione.**

## 1. PIŚMIENNICTWO

1. 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.
2. Biuletyn Informacji Publicznej; Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; <http://www.aotm.gov.pl/bip/>
3. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290: 3101-14+
4. Charakterystyka produktu leczniczego Paricalcitol Teva
5. Durlik M., Klinger M., Małyżko J. i in. Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. Stadium. Stanowisko Ekspertów. Forum Nefrologiczne 2015; 8(1): 43-48.

7. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/071/REK/RP\\_109\\_2012\\_Zemplar.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/REK/RP_109_2012_Zemplar.pdf)
8. [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/234/REK/RP\\_262\\_2014\\_Paricalcitol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/234/REK/RP_262_2014_Paricalcitol.pdf)
9. 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.
10. 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;

12. 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
13. 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.

14. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
problemu decyzyjnego Instytut Arcana; Kraków 2015
15. 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.).
16. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
17. Uzupelnienie do zlecenia 85/2015; [http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/085/AW/085\\_AW\\_OT\\_4352\\_1\\_Mitoxantron-Ebewe\\_uzupelnienie\\_2015.08.21.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2015/085/AW/085_AW_OT_4352_1_Mitoxantron-Ebewe_uzupelnienie_2015.08.21.pdf)

18. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Mitoxantron-Ebewe (mitoxantronum) we wskazaniach: rak piersi z przerzutami, chłoniak nieziarniczny (typu non-Hodgkin), ostra białaczka nielimfocytowa u dorosłych, wtórna postępująca (SPMS) lub nawracająco-ustępująca (RRMS) postać stwardnienia rozsianego Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTMiT-OT-4352-1/2015
19. 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.
20. 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

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### Załącznik 1: Parametry podlegające ocenie w ramach poszerzonej oceny skuteczności (do punktu 1 uwag MZ)

Badanie	Oceniane parametry
<i>Sanchez-Alvarez 2013</i>	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana stężenia PTH w surowicy [pg/ml];</li> <li>• zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl];</li> <li>• zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl];</li> <li>• zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>];</li> <li>• zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy [U/l];</li> <li>• zmiana stężenia CRP [mg/ml];</li> <li>• białkomocz (g/24 h);</li> <li>• dawka PAR (µg/sem).</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia.</li> </ul>
<i>Hadjiyannakos 2013</i>	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana stężenia iPTH w surowicy [pmol/L];</li> <li>• zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl];</li> <li>• zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl];</li> <li>• zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy [U/L];</li> <li>• dawka PAR (µg/tydzień).</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs.</li> </ul>
<i>NCT01224782</i>	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana stężenia iPTH w surowicy [pmol/L];</li> <li>• zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl];</li> <li>• zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl].</li> </ul>
	<p style="text-align: center;"><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony;</li> <li>• SAEs;</li> <li>• AEs.</li> </ul>

### Załącznik 2: Zestawienie tabelaryczne wyników dla zmiany stężenia czynnika wzrostu fibroblastów (FGF-23) (do punktu 2 uwag MZ)

Tabela 1. Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (*IMPACT SHPT 2012*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni</b>						
<i>IMPACT SHPT 2012 (II A)</i>	PAR	bd	1,2 (0,1)	Nie oszacowano	-	średnia
	CIN	bd	-0,4 (0,1)			



Tabela 2. Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni						
IMPACT SHPT 2012 (II A)	PAR	bd	1,2 (0,1)	Nie oszacowano	-	średnia
	PAR i.v.	bd	0,9 (0,1)			

### Załącznik 3: Instrukcja oszacowania progowej ceny zbytu netto ceny w oparciu o dostarczony model CUA z wykorzystaniem dodatku Solver

Instrukcja oszacowania progowej ceny zbytu netto w oparciu o dostarczony model CUA (plik *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx*) z wykorzystaniem dodatku Solver dołączonego do programu MS Excel 2013:

- Krok I. Po uruchomieniu programu MS Excel należy załadować dodatek Solver. Poniżej link do strony producenta oprogramowania (firma Microsoft) z instrukcją załadowania dodatku: <https://support.office.com/pl-pl/article/tadowanie-dodatku-Solver-612926fc-d53b-46b4-872c-e24772f078ca?ui=pl-PL&rs=pl-PL&ad=PL> [ data dostępu 18.11.2015]
- Krok II. Otwieramy plik *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx* i wybieramy arkusz „CUA\_model”
- Krok III. Wybieramy odpowiednio subpopulację (np. *Pacjenci z WNP w stadium 3 lub 4 PChN (PAR vs BSC)*), wariant analizy wrażliwości (np. *Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych*); oraz perspektywę (np. *Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)*):  
 W celu uzyskania wyników dla wybranego wariantu analizy wrażliwości należy zaznaczyć odpowiednio:
- Subpopulację – patrz nazwa „CUA\_subpopulation” w wierszu 3 w arkuszu „CUA\_model”;
  - Wariant analizy (w szczególności wariant analizy wrażliwości) – patrz nazwa „wariant” w wierszu 5 w arkuszu „CUA\_model”;
  - Perspektywę (płatnika publicznego lub perspektywę wspólną) – patrz nazwa „perspective” w wierszu 7 w arkuszu „CUA\_model”.
- Krok IV. Wybieramy opakowanie produktu Paricalcitol Teva (tj. albo 30 kapsułek po 1 mcg PAR każda albo 30 kapsułek po 2 mcg PAR), dla którego chcemy wyznaczyć tzw. „progową” ceny zbytu netto [12]. Przykładowo w celu wybrania opakowania Paricalcitol Teva zawierającego 30 kapsułek po 1 mcg PAR każda (5909991144609) należy w komórce „E73” wpisać wartość 100% tak, aby wartość parametru „PAR\_1\_market\_share” wynosiła 100% (po wpisaniu wartości 100% w komórce „E73” (komórka typu „The user value”) wartość parametru „PAR\_1\_market\_share” automatycznie przyjmie poziom 100%).  
 Analogicznie w celu wybrania opakowania Paricalcitol Teva: 2 mikrogramy, 30 kapsułek miękkich (5909991144692) należy w komórce „E73” wpisać wartość 0% tak, aby wartość parametru „PAR\_1\_market\_share” wynosiła 0% (po wpisaniu wartości 0% w komórce „E73” (komórka typu „The user value”) wartość parametru „PAR\_1\_market\_share” automatycznie przyjmie poziom 0%).

W ramach analizy ekonomicznej zdecydowano się na standardowe (w przypadku możliwości zastosowania wielu różnych opakowań/dawek tego samego leku) oszacowanie poziomu tzw. „progowej” ceny zbytu netto [12] dla teoretycznej podgrupy pacjentów stosujących tylko i wyłącznie rozpatrywane opakowanie leku (UWAGA: ze względu na rozważanie podgrupy

pacjentów podstawą limitu w obliczeniach pozostaje nadal opakowanie produktu Paricalcitol Teva zawierające 30 kapsułek po 1 mcg każda).

Należy zauważyć, iż przyjęte podejście jest wysoce konserwatywne w zakresie wyznaczenia poziomu tzw. „progowej” ceny zbytu netto [12], gdyż powoduje uzyskanie minimalnego poziomu „progowej” ceny zbytu netto [12] przy wskazanych powyżej założeniach (np. w przypadku pozostawienia wartości parametru „*PAR\_1\_market\_share*” na poziomie 50% obliczona tzw. „progowa” cena zbytu netto [12] dla opakowania leku zawierającego kapsułki po 2 mcg PAR każda, jest znacznie wyższa niż uzyskana przy poziomie 0% parametru „*PAR\_1\_market\_share*”).

Krok V. Na karcie „Dane” w programie MS Excel wybieramy dodatek Solver. W pliku *AE\_BIA\_Paricalcitol\_Teva.xlsx* ustawiono automatycznie poszczególne wartości służące do wyznaczenia wartości „progowej” ceny zbytu netto [12]:

- a. „Ustaw cel:” (patrz czerwona ramka w **Diagram 1**) na komórce „C17” – jest to poziom współczynnika ICUR uzyskany w modelu CUA.  
Należy zauważyć, iż w przypadku analizy CMA i konieczności wyznaczenia ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero należy postawić komórkę „C14” jako „Ustaw cel:”.
- b. „Na:” (patrz zielona ramka w **Diagram 1**) określono dokładną wysokość progu opłacalności (na dzień złożenia wniosku 119 577 PLN).  
Należy zauważyć, iż w przypadku analizy CMA i konieczności wyznaczenia ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero należy ustawić wartość „Na:” jako 0.
- c. „Przez zmienianie komórek zmiennych:” (patrz niebieska ramka w **Diagram 1**) podano komórkę typu „*The user value*” (która to może być dowolnie modyfikowana przez użytkownika). Komórka „E63” odnosi się do ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 30 kapsułek po 2 mcg PAR każda, natomiast komórka „E62” odnosi się do ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 30 kapsułek po 1 mcg PAR każda.  
W przypadku wyznaczania „progowej” ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 30 kapsułek po 2 mcg PAR każda, należy wybrać komórkę „E63”, natomiast dla opakowania zawierającego 30 kapsułek po 1 mcg PAR każda należy wybrać komórkę „E62”.

Diagram 1. Opis ustawień dodatku Solver

Parametry dodatku Solver

Ustaw cel:

Na:  Maks  Mjn  Wartość:

Przez zmienianie komórek zmiennych:

Podlegających ograniczeniom:

Ustaw wartości nieujemne dla zmiennych bez ograniczeń

Wybierz metodę rozwiązywania:

Metoda rozwiązywania  
W przypadku gładkich nieliniowych problemów dodatku Solver wybierz aparat nieliniowy GRG.  
Dla liniowych problemów dodatku Solver wybierz aparat LP simpleks, natomiast w przypadku problemów, które nie są gładkie, wybierz aparat ewolucyjny.