

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	AOTMiT-OT-4350-29/2015
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Paricalcitol Teva (paricalcitolum)</b> we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....  
Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Starszy Kierownik  
Działu Ekonomiki Zdrowia  
ul. Gołębiewska 10  
14-100 Sieradz  
.....  
Dotyczy wniosku/ów będących przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:  
.....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej  
.....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

┌ Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

┌ **nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

┌ **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

┌ pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

┌ pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

┌ pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

┌ posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

┌ prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

.....

.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

---

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI .....

## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdział, tabela, wykres, strony)	Uwagi			
Rozdział 10.1 str. 82	<table border="1"><thead><tr><th data-bbox="320 528 683 622">Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</th></tr></thead><tbody><tr><td data-bbox="320 622 683 1137"><i>Uważam, że lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Uzasadnienie przedstawiono w pozostałych kolumnach.</i></td></tr><tr><td data-bbox="320 1137 683 1921"><i>Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej występujące u pacjentów hemodializowanych wpływają istotnie na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyną tych zaburzeń jest niewydolność nerek, a sama hemodializa nie jest w stanie skorygować tych zaburzeń, dlatego oprócz leczenia nerkozastępczego stosuje się różne leki mające na celu przywrócenie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Leki te mają różnorodne działanie i dlatego bardzo często są one stosowane w leczeniu skojarzonym. Żaden z nich nie jest na tyle skuteczny, żeby był stosowany samodzielnie. Zatem możliwość stosowania leku - parikaicetolum, który ma hamować wydzielanie iPTH z przytarczyc przy jednoczesnym zmniejszonym wpływie na przewód pokarmowy jest bardzo obiecujące. Ponieważ liczba osób hemodializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii systemu opieki zdrowotnej; w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</i></td></tr></tbody></table>	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<i>Uważam, że lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Uzasadnienie przedstawiono w pozostałych kolumnach.</i>	<i>Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej występujące u pacjentów hemodializowanych wpływają istotnie na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyną tych zaburzeń jest niewydolność nerek, a sama hemodializa nie jest w stanie skorygować tych zaburzeń, dlatego oprócz leczenia nerkozastępczego stosuje się różne leki mające na celu przywrócenie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Leki te mają różnorodne działanie i dlatego bardzo często są one stosowane w leczeniu skojarzonym. Żaden z nich nie jest na tyle skuteczny, żeby był stosowany samodzielnie. Zatem możliwość stosowania leku - parikaicetolum, który ma hamować wydzielanie iPTH z przytarczyc przy jednoczesnym zmniejszonym wpływie na przewód pokarmowy jest bardzo obiecujące. Ponieważ liczba osób hemodializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii systemu opieki zdrowotnej; w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</i>
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych				
<i>Uważam, że lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Uzasadnienie przedstawiono w pozostałych kolumnach.</i>				
<i>Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej występujące u pacjentów hemodializowanych wpływają istotnie na chorobowość i śmiertelność w tej grupie chorych. Przyczyną tych zaburzeń jest niewydolność nerek, a sama hemodializa nie jest w stanie skorygować tych zaburzeń, dlatego oprócz leczenia nerkozastępczego stosuje się różne leki mające na celu przywrócenie homeostazy wapniowo-fosforanowej. Leki te mają różnorodne działanie i dlatego bardzo często są one stosowane w leczeniu skojarzonym. Żaden z nich nie jest na tyle skuteczny, żeby był stosowany samodzielnie. Zatem możliwość stosowania leku - parikaicetolum, który ma hamować wydzielanie iPTH z przytarczyc przy jednoczesnym zmniejszonym wpływie na przewód pokarmowy jest bardzo obiecujące. Ponieważ liczba osób hemodializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii systemu opieki zdrowotnej; w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</i>				

AOTMiT w procesie weryfikacji wniosku zasięgnął opinii [redacted] w AWA przedstawiono opinie jedynie dwóch ekspertów.

- Zasadność finansowania została wskazana w opinii prof. Lewińskiego

*Ponieważ liczba chorych dializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii powinno być głównym celem systemu opieki zdrowotnej, w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia”.*

[redacted]

- Pomimo braku przychylności co do finansowania Paricalcitol Teva® zarówno profesor Dębska-Słizień [redacted] wskazują, iż leczenie parykalcytolem jest skuteczne;

*[redacted] parykalcytol jest jedynym dostępnym w Europie antagonistą VDR nowej generacji. Jego skuteczność została potwierdzona w badaniach klinicznych. Parykalcytol skutecznie obniża stężenia iPTH, nie wywołuje hiperkalcemii oraz hiperfosfatemii, zmniejsza białkomocz. Brak jest badań RCT porównujących alfacalcydol z parykalcytolem w stadium 3 i 4 PChN.”*

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zauważyć należy, że ChPL leku Paricalcitol Teva nie określa, w której linii leczenia lek miałby być stosowany. Zarejestrowane wskazanie to: zapobieganie i leczenie 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. We wniosku wnioskodawca wskazuje ograniczenie populacji „...po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfacalcydolem”, w myśl tego zapisu wnioskowana technologia miałaby być stosowana w populacji, która nie jest tożsama z populacją określoną w statusie rejestracyjnym leku. Wnioskowana populacja stanowi zatem zawężenie populacji, u której lek mógłby być stosowany.

Ponadto, kryteria włączenia do badań klinicznych nie zawierały ograniczeń co do włączenia chorych w kontekście obecności lub braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego alfacalcydolem. W związku z powyższym nie wykazano obecności przesłanek klinicznych do zawężenia populacji docelowej ani dowodów na skuteczność leczenia określonego dla populacji zgodnej z wnioskiem.

Brak danych naukowych dotyczących optymalnego poziomu iPTH w surowicy chorych w 3. i 4. stadium PChN, jak i u chorych dializowanych uniemożliwia jasne sprecyzowanie wartości docelowych tego parametru uzyskiwanych podczas terapii. Co za tym idzie, nie jest możliwe wskazanie populacji „po niepowodzeniu leczenia alfacalcydolem” na podstawie mierzalnych wyników klinicznych.

Jak słusznie zauważono wskazanie rejestracyjne dla leku nie określa, w której linii leczenia lek ma być stosowany. Dlatego też w trakcie prac nad analizami HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® zasięgnięto opinii eksperta klinicznego w celu określenia rzeczywistego miejsca leku w praktyce klinicznej. Opinie eksperta zostały przekazane do wiadomości Agencji celem weryfikacji ich wiarygodności.

Rozdział  
3.1.2.3  
rozdział  
3.6  
str. 13-  
14

	<p>Wnioskodawca nadal podtrzymuje swoje stanowisko, iż zgodnie z opinią eksperta obecnie parykalcytol podawany doustnie stosuje się u chorych jako II linia leczenia, po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem.</p> <p><i>Zgodnie z opinią eksperta w leczeniu II linii WNP (po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia alfakalcydołem) 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.</i></p> <p>Odwołując się do akapitu dotyczącego kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego należy podkreślić, iż 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.</p> <p><b><u>Co więcej w AKL dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® przedstawiono dowody naukowe świadczące, iż parykalcytol podawany doustnie pozwala na redukcję iPTH niezależnie od linii leczenia.</u></b> W badaniu <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> [8] do którego włączono pacjentów uprzednio leczonych/jak i <i>naive</i> parykalcytol podawany doustnie pozwalał na uzyskanie istotnej redukcji poziomu iPTH zarówno w grupie chorych <i>naive</i> jak również tych uprzednio leczonych (II linia leczenia). Podobne dowody naukowe nie zostały przedstawione dla parykalcytolu stosowanego dożylnie, pomimo braku udokumentowania, iż PAR <i>i.v.</i> jest równie skuteczny w II linii leczenia, prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dla Paricalcitol Fresenius®.</p> <p><u>Ostatni akapit przytoczonego fragmentu AWA dotyczy braku danych naukowych dotyczących optymalnego poziomu iPTH w populacji 3-4 stadium PChN.</u></p> <p><u>Obecnie zgodnie z wytycznymi optymalne/docelowe wartości PTH dla populacji PChN 3-4 nie są znane, uznaje się wartość iPTH w surowicy chorych w 3-4 stadium PChN WNP nie może przekraczać 120 pg/ml. Starsze wytyczne NKF KDOQI 2003 określały, iż terapia aktywną formą witaminy D rekomendowana jest, gdy stężenie iPTH przekracza zakres &gt; 70 pg/ml dla stadium 3 PChN oraz &gt;100 pg/ml dla stadium 4 PChN.</u></p> <p><u>W badaniu <i>Coyne 2006</i>, które opisuje efekty leczenia parykalcytołem podawanym doustnie w porównaniu z placebo w populacji pacjentów w 3-4 stadium PChN z WNP średnie wyjściowe stężenie iPTH w surowicy przed leczeniem wynosiło &gt;250 pg/ml. Jest to więc stężenie przekraczające wartość 120 pg/ml, czyli stężenie wymagające interwencji farmakologicznej. W badaniu tym jednym z ocenianych punktów końcowych był odsetek chorych, u których nastąpiła redukcja poziomu iPTH poniżej wartości &lt;110 pg/ml. W ramieniu PAR odsetek chorych, u których wystąpił omawiany punkt końcowy wynosił 75% w porównaniu z placebo gdzie wynosił on 12% (P &lt; 0,0001).</u></p>
<p>Rozdział 3.1.2.3 oraz rozdział 3.6 str.13</p>	

Zdaniem Agencji komparatorem dla parykalcytolu podawanego doustnie w populacji pacjentów w 5. stadium PChN hemodializowanych również powinien być alfakalcydol. Parykalcytol i.v. i cynakalcet nie powinny zostać uwzględnione jako komparatory dla terapii parykalcytolem doustnym w populacji pacjentów w 5. stadium PChN hemodializowanych ze względu na zapisy programów lekowych. Warunkiem refundacji parykalcytolu i.v. lub cynakalcetu w ramach programu lekowego jest spełnienie rygorystycznych kryteriów włączenia pacjentów. Dla cynakalcetu kryteria te obejmują przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii), natomiast dla parykalcytolu i.v. przeciwwskazania do zastosowania lub niepowodzenie innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii). Tym samym zauważyć należy, iż programy te umiejscawiają terapię z zastosowaniem ww. produktów leczniczych na równi z zabiegową metodą leczenia – paratyroidektomią lub w przypadku jej niepowodzenia, po niej

Ponadto należy zaznaczyć, że zapisy programów lekowych parykalcytolu i.v. i cynakalcetu, umiejscawiają te technologie na równi z zabiegiem paratyroidektomii w populacji pacjentów w 5. stadium PChN hemodializowanych, w związku z tym dla parykalcytolu podawanego doustnie powyższe leki nie powinny być brane pod uwagę jako komparatory. Tym samym w ww. subpopulacji pacjentów komparatorem dla parykalcytolu podawanego doustnie również powinien być alfakalcydol.

**Stwierdzenie jakoby zarówno parykalcytol podawany dożylnie jak również cynakalcet nie stanowiły odpowiednich komparatorów jest nieprawdziwe.**

**Co więcej zarzuty dotyczące niezasadności przyjęcia cynakalcetu jak również parykalcytolu i.v. jako komparatora nie pojawiły się na etapie weryfikacji formalnej analiz (MW).**

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, popartymi licznymi opiniami ekspertów w leczeniu WNP u pacjentów będących w 5 stadium PChN hemodializowanych w I linii leczenia wykorzystuje się alfakalcydol i preparaty wiążące fosfor, w drugiej linii leczenia parykalcytol oraz cynakalcet. Wskazaniem do paratyroidektomii, która stanowi obecnie trzecią linię leczenia w tej grupie chorych jest stwierdzona oporności na farmakoterapię, oraz bardzo wysokie stężenia iPTH sięgające powyżej 800- 1000 mg/ml.

W wyborze komparatora bazowano na wcześniejszej praktyce refundacyjnej oraz informacjach z procesów weryfikacyjnych dla dwóch produktów leczniczych (Zemplar® oraz Paricalcitol Fresenius®), uznano takie postępowanie za zasadne, gdyż są to produkty zawierające w swoim składzie substancje czynną paricalcitol. Analizując dokumenty refundacyjne w tym AWA dla obu produktów wzięto pod uwagę faktyczne umiejscowienie terapii parykalcytolem w leczeniu pacjentów z PChN w stadium 5 hemodializowanych. Wszyscy eksperci w obu AWA byli zgodni co do umiejscowienia terapii parykalcytolem, wskazując, iż powinien być on stosowany obok cynakalcetu w leczeniu II linii. (AWA Zemplar [5], str. 17 Tabela 7, AWA Paricalcitol Fresenius® [6] str. 18 Tabela 8)

Co więcej żaden z ekspertów nie wskazał, jako opcji alternatywnej leczenia chirurgicznego, które w opinii ekspertów zarezerwowane jest dla dalszego 'stadium choroby' i wykonuje się w przypadku oporności na leczenie farmakologiczne, a odsetek chorych kwalifikujących się do takiego leczenia szacuje się na od 2% do 4% chorych hemodializowanych (AWA Zemplar [5], AWA Paricalcitol Fresenius® [6]).

Ponadto, odchodząc od oceny formalnej Agencji, już na etapie wcześniejszym żaden z wnioskodawców w analizach HTA dla Zemplar® jak i Paricalcitol Fresenius® nie rozważał, jako komparatora leczenia chirurgicznego, gdyż zapisy proponowanych kryteriów kwalifikacji do leczenia nie uwzględniały stosowania parykalcytolu jako alternatywy dla paratyroidektomii lub po przeprowadzonym zabiegu chirurgicznego usunięcia przytarczyc. Idąc dalej sama Agencja biorąc pod uwagę zgodność w zakresie praktyki klinicznej opisanej w zleceniach z opiniami ekspertów w żaden sposób nie podważyła wyboru komparatora (cynakalcetu) w żadnej z analiz weryfikacyjnych dla Zemplar® jak i Paricalcitol Fresenius®.

„Wybór zasadny; CIN (cynakalcet) jest jedynym lekiem obecnie dostępnym w Polsce stosowanym w II linii leczenia WNP i jest produktem refundowanym”. [5]:

„Wybór zasadny, cynakalcet jest obecnie jedynym lekiem dostępnym w Polsce stosowanym w II linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych i jest produktem refundowanym. Jest też produktem zalecanym przez rekomendacje

	<p><i>kliniczne w ocenianym wskazaniu. Będzie także prawdopodobnie zastępowany przez PAR w przypadku pozytywnej decyzji o finansowaniu parykalcytolu ze środków publicznych.</i></p> <p><b><u>Zgodnie z opinią eksperta aktualna praktyka w Polsce nie odbiega od zagranicznych wytycznych, które zalecają stosowanie cynakalcetu obok parykalcytolu” [6]:</u></b></p> <p>Dodatkowo, przedstawione przez Wnioskodawców dowody kliniczne dla trzech omawianych produktów leczniczych (Paricalcitol Teva®, Paricalitol Fresenius®, Zemplar®) bazują na wynikach tego samego badania – <i>IMPACT SHPT</i>, którego kryteria kwalifikacji do badania nie odzwierciedlają kryteriów kwalifikacji chorych zarówno dla PL dla <i>Paricalitol Fresenius®</i>, jak również Zemplar®. Można zatem podejrzewać, iż brak było przesłanek klinicznych mówiących o skuteczności produktu w populacji, w której produkt leczniczy Paricalitol Fresenius® obecnie jest stosowany.</p>
<p>Rozdział 3.4.1 str. 19</p>	<div data-bbox="327 645 1345 987" style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>Pierwszym etapem postępowania w WNP jest wprowadzenie ograniczeń dietetycznych oraz leków wiążących fosforany. Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych stosuje się kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji, kalcymimetyki, a w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków, skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem. Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem iPTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy. Przeprowadzony przegląd rekomendacji wskazuje jednocześnie na brak jednoznacznie określonych optymalnych wartości iPTH zarówno u chorych z 3.–4. stopniem PChN, jak i dla chorych z 5. stopniem PChN, dializowanych. Wytyczne przedstawiają etapy postępowania w populacji chorych, jednakże nie precyzują jasno przy jakim poziomie iPTH wdrażane są kolejne etapy leczenia. <b>W większości rekomendacji parykalcytol wymieniany jest jako opcja terapeutyczna obok alfakalcydolu i kalcytriolu. Według Stanowiska Ekspertów z 2015 r. parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu.</b></p> </div> <p>Nawiązując do przedstawionego przez Agencję Stanowiska Ekspertów Forum Nefrologicznego z 2015 roku, w którym znajduje się informacja, iż w przewlekłej chorobie nerek w 3-4 stadium parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu, a tym samym uznać należy, iż w stadium 3-4 PChN oraz 5 PChN OD istnieje refundowana technologia opcjonalna, która stanowi aktualną praktykę kliniczną wydają się być wyrwane z kontekstu biorąc pod uwagę, iż populację wnioskowaną stanowią chorzy nietolerujący/ nieskutecznie leczeni alfakalcydołem.</p> <p>W stanowisku ekspertów mowa jest o wymiennym stosowaniu preparatów z grupy analogów witaminy D w populacji chorych w stadium 3 i 4 PChN. Jednakże nie określono sytuacji, w której można by takową wymienną zastosować, stąd brak pewności, iż wymiennie nie oznacza sytuacji, gdzie pacjent przyjmujący leczenie alfakalcydołem nie osiąga zakładanej redukcji poziomu iPTH/ fosforu/wapnia, a lekarz mając na względzie dobro pacjenta, zmienia leczenie na parykalcytol.</p>

	<p>W jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytołu refundacja, lek ten zastąpiłby alfakalcydol</p>	<p>W jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytołu refundacja, lek ten zastąpiłby alfakalcydol</p>
	<p>W jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytołu refundacja, lek ten zastąpiłby alfakalcydol</p>	
<p>Rozdział 3.4.2. Str. 24 Tabela 8</p>	<p>Prawdopodobnie w każdej linii około 20-30%</p>	<p>Trudno jest jednoznacznie to ocenić (brak danych źródłowych), jednakże argumenty merytoryczne są na tyle istotne, że u wielu chorych alfakalcydol powinien być zastąpiony przez parikalcytol</p>

Jeden z dwóch zapytanych przez AOTMiT ekspertów prof. Alicja Dębska-Ślizień na pytanie dotyczącej tego, w jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytołu finansowaniem lek ten zastąpi alfakalcydol uznała, iż *prawdopodobnie w każdej linii około 20-30%*. Kolejny ekspert prof. Andrzej Lewiński odpowiadając na to samo pytanie uznał, iż „*trudno jest jednoznacznie to ocenić (brak danych źródłowych), jednakże argumenty merytoryczne są na tyle istotne, że u wielu chorych alfakalcydol powinien być zastąpiony przez parikalcytol*” **potwierdza, iż istnieje grupa chorych, dla której leczenie parykalcytołem stanowi optymalną opcję terapeutyczną.**

Podsumowując, eksperci wskazali, iż parykalcytol nie przejmie wszystkich pacjentów którzy obecnie stosują alfakalcydol, co sugeruje, iż istnieje bliżej nieokreślona (przez wypowiadających się ekspertów) grupa chorych, dla której istnieje potrzeba wdrożenia leczenia parykalcytołem.

Warto jeszcze raz podkreślić, iż w opinii eksperta, który został zapytany przez Wnioskodawcę chorzy, u których leczenie alfakalcydołem nie jest skuteczne pozostają bez leczenia, aż do momentu progresji choroby do stanów bardziej zaawansowanych. Jest to więc grupa chorych dla których finansowanie terapii parykalcytołem **ze środków publicznych umożliwi wypełnienie luki terapeutycznej (tzw. *unmet need*)** dając im szansę na skuteczne wyregulowanie gospodarki mineralnej i obniżenie wartości iPTH a tym samym odsunięcie w czasie ryzyka progresji choroby podstawowej a tym samym w przyszłości konieczności dializowania chorego.

**W przypadku chorych będących w 3 oraz 4 stadium PChN, oraz pacjentów w 5 stadium PChN dializowanych otrzewnowo, u których wystąpiła nieskuteczność terapii alfakalcydołem 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.**



W związku z uwagami dotyczącymi wyboru komparatorów i bezzasadnym odrzuceniem alfakalcydolu jako terapii alternatywnej dla parykalcytolu podawanego doustnie (szczegółowy komentarz w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę), Agencja przeprowadziła przegląd systematyczny w tym zakresie.

Analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie – Milanova 2014, w którym porównywano bezpośrednio skuteczność parykalcytolu i alfakalcytolu w populacji pacjentów w 3.-5. stadium PChN niedializowanych.

Jakość badania oceniono w skali NOS w zakresie doboru pacjentów, czynników zakłócających oraz oceny efektów zdrowotnych. Badanie uzyskało 8 na 9 gwiazdek.

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa form parykalcytolu i alfakalcydolu.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności - różnica średnich stężeń iPTH i białkomoczu uzyskane po 3 miesiącach terapii PAR vs ALF

Badanie	Parametr	Interwencja		Średnia (SD)		MD (95% CI)*	p*
		PAR (N)	ALF (N)	PAR	ALF		
Milanova 2014	iPTH	pacjenci w 3. stadium PChN					
		28	32	70 (9,90)	69 (10,20)	1 (-4,10; 6,10)	p=0,701
		pacjenci w 4. stadium PChN					
		28	32	95 (8,90)	90 (9,60)	5 (0,29; 9,71)	p=0,037
		pacjenci w 5. stadium PChN					
		28	32	125 (12,60)	119 (10,90)	6 (0,05; 11,95)	p=0,048
	Białkomoczu	pacjenci w 3. stadium PChN					
		28	32	0,4 (0,21)	1,3 (0,21)	-0,9 (-1,01; -0,79)	p<0,001
		pacjenci w 4. stadium PChN					
28	32	0,3 (0,11)	1,2 (0,30)	-0,9 (-1,02; -0,78)	p<0,001		
pacjenci w 5. stadium PChN							
28	32	0,6 (0,13)	0,9 (0,15)	-0,9 (-0,37; -0,23)	p<0,001		

PAR – parykalcytol, ALF – alfakalcydol; SD – odchylenie standardowe  
\* obliczenia własne Agencji

Rozdział 4.2.2, str. 51 tabela 29

Przedstawione w AWA wyniki badania obserwacyjnego *Milovanova 2014* [3], które to badanie analitycy agencji zidentyfikowali w celu przedstawienia dowodów klinicznych dotyczących efektywności PAR vs ALF wskazują na wyższą skuteczność alfakalcydolu nad parykalcytolem podawanym doustnie w leczeniu niedializowanych chorych z WNP w stadiach 3-4 PChN. Jednakże wnioskowanie to jest nieprawdziwe. Wnioskodawca przeprowadzając weryfikację danych z badania *Milovanova 2014* [3] przedstawionych przez analityków Agencji w dokumencie AWA, napotkał na krytyczny błąd w postaci, nieprawidłowego przyjęcia wielkości próby przy przeprowadzonych obliczeniach statystycznych (AWA, Tabela 29). Pomyłka ta wpłynęła na wynik i końcowe wnioskowanie dotyczące rzekomej przewagi ALF nad PAR w zakresie redukcji poziomu iPTH po upływie 3 miesięcy leczenia w populacji chorych z WNP w stadium 3 oraz stadium 4 PChN.

Poprawne dane i obliczenia statystyczne przedstawiono w tabeli poniżej

Parametr	Interwencja		Średnia baseline (SD)		Średnia końcowa (SD) (3 m-ce terapii)		MD (95% CI)
	PAR (N)	ALF (N)	PAR	ALF	PAR	ALF	
iPTH	3 PChN						
	8	10	110 (12)	106 (11,9)	70 (9,9)	69 (10,2)	1,00 (-8,33; 10,33)
	4 PChN						
10	12	125 (10)	121 (12)	95 (8,9)	90 (9,6)	5,00 (-2,74; 12,74)	
Białkomoczu	3 PChN						
	8	10	1,4 (0,33)	1,6 (0,35)	0,4 (0,21)	1,3 (0,21)	-0,90 (-1,10; -0,70)
	4 PChN						

	10	12	1,3 (0,19)	1,4 (0,11)	0,3 (0,11)	1,2 (0,30)	-0,90 (-1,08; -0,72)
--	----	----	---------------	------------	------------	------------	-------------------------

Wyniki istotne statystycznie pogrubiono

Przeprowadzona niezależnie przez autorów badania analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie różnic w końcowych stężeniach poziomu iPTH pomiędzy grupami zarówno w stadium 3 oraz 4 PChN. Ponadto, jak w wielu istniejących i cytowanych w analizie HTA badaniach, uzyskane wyniki potwierdziły jedynie, iż leczenie doustnym parykalcytolem pozwala na zmniejszenie nasilenia białkomoczu, który jest uznawany za wskaźnik progresji choroby nerek. W literaturze istnieje wiele publikacji wskazujących, iż u chorych z PChN, u których obserwuje się białkomocz ryzyko progresji do stanów bardziej zaawansowanych jest znacznie większe *Hallan 2012* [1]. Biorąc pod uwagę, iż przywołane w AKL wyniki badania *Agrawal 2005* [2], które również wskazują iż leczenie parykalcytolem w porównaniu z BSC zmniejsza ryzyko białkomoczu, jak również wyniki przytoczonego przez Agencję badania *Milovanova 2014* [3], wskazującego iż to terapia parykalcytolem podawanym doustnie w porównaniu z alfakalcydolem związana jest z efektem ochronnym w postaci mniejszego ryzyka (redukcji) ryzyka proteinurii, wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, dotyczące trybu i zasadności utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu Paricalcitol Teva®, w świetle spełnienia zapisów art.15 ust. 2 Ustawy o refundacji [4] tj. dodatkowym efekcie zdrowotnym.

Ponadto, kontrowersje budzą sugestie AOTMiT jakoby parykalcytol w przypadku finansowania powinien trafić do jednej grupy limitowej z alfakalcydolem.

Zgodnie z informacją przedstawioną w obwieszczeniu obecnie jedynym refundowanym preparatem zawierającym alfakalcydol jest obecnie Alfadiol® GSK [7]. Zgodnie z CHPL wskazania do stosowania dla ALF przedstawiają się następująco:

Osteoporoza postmenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów;  
 Hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach;  
 Krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D;  
 Niedoczynność przytarczyc;  
 Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek;  
 Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami;  
 Osteodystrofia nerkowa.

Podczas gdy dla Paricalcitol Teva® [6] posiada inne wskazania do stosowania.

Paricalcitol Teva jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) oraz z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym.

Dalej jak pisze AOTMiT „ utworzenie odrębnej grupy limitowej byłoby uzasadnione w momencie gdy nie istniałaby grupa limitowa dla preparatów które miałyby te same wskazania”  
**Dlatego Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko co do zakwalifikowania**

	<p><b><u>parykalcytolu do innej grupy limitowej, gdyż jak wynika w powyższego brak jest wspólnych wskazań do stosowania dla PAR i ALF.</u></b></p>
<p>Rozdział 4.3 Str. 53</p>	<p><b><u>W przypadku uwzględnienia zastępczych punktów końcowych, AKL powinna zawierać dowody naukowe potwierdzające wpływ/zależność pomiędzy surogatem a istotnym klinicznie punktem końcowym w wyniku zastosowania interwencji. Oceniane w ramach niniejszej analizy punkty końcowe to w większości surogaty (m.in. zmiana stężenia iPTH, zmiana stężenia wapnia, zmiana stężenia fosforu). W uzasadnieniu wnioskodawca powołał się jedynie na publikację Kołcz 2011, w której to wskazano, iż zwiększony poziom fosforu w surowicy jest związany z większym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, wzrost poziomu iPTH wiąże się z podobnym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn i z przyczyn sercowo-naczyniowych, natomiast wzrost poziomu wapnia wiąże się z podobnym ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn i większym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednocześnie <u>autorzy przeglądu stwierdzili, iż dostępne dane są niewystarczające do jednoznacznego określenia właściwego postępowania klinicznego.</u></u></b></p> <p>Dowody dotyczące związku pomiędzy zmianą stężenia fosforu, wapnia oraz iPTH a ryzykiem zgonu ogółem oraz zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowych są niespójne. Udokumentowali to już autorzy analizy Paricalictol Fresenius®, przeprowadzając przegląd systematyczny badań, i próbując ocenić, czy wzrost stężenia iPTH ma wpływ na wzrost ryzyka zgonu. Przywołane przez Agencję dwie prace (<i>Kołcz 2011, Palmer 2009</i> oraz <i>Salibda 2009</i>) przedstawiające różne wnioski są tylko potwierdzeniem niniejszej tezy. Prawdopodobną przyczyną braku spójności wyników jest duża heterogeniczność, część badań przedstawia wyniki uwzględniając mało liczne populacje.</p> <p>Z drugiej strony, istnieją badania obserwacyjne potwierdzające, iż leczenie parykalcytolem zmniejsza ryzyko zgonu w porównaniu z leczeniem kalcytriolem (zawarty w alfadiolu alfakalcydolu ulega w wątrobie hydroksylacji w pozycji 25, stając się aktywną cząsteczką alfakalcydolu). W pracy <i>Teng 2003</i> [9], przeprowadzonej na dużej liczbie populacji chorych leczonych parykalcytolem oraz kalcytriolem liczącej niespełna 70 000 pacjentów w okresie 36 miesięcy obserwacji wskazują, iż leczenie parykalcytolem związane jest z mniejszą śmiertelnością niż leczenie kalcytriolem (<math>p &lt; 0,0001</math>). W czasie 36 miesięcy wskaźnik zgonu dla PAR wynosił 3417 na 19 031 pacjento-lat (0,180 pacjento-lat), dla terapii kalcytriolem wartości te wynosiły 6805 na 30 471 pacjento-lat (0,223 pacjento-lat). Co więcej zmienne zmniejszenie śmiertelności dotyczyło również chorych, u których dokonano zmiany leczenia a kalcytriolu na parykalcytol.</p> <p>Podsumowując, warto również podkreślić, iż podobne zarzuty dotyczące oceny w oparciu o surogaty zidentyfikowano w AWA dla Paricalitol Fresenius® (AWA [6], strona 34, jakośd wyników), który jest obecnie finansowany w ramach PL, ponadto kryteria wyłączenia w programie lekowym dla omawianego leku odzwierciedlające pozytywne działanie leku (osiągnięcie założonej skuteczności) również opierają się na surogatach (<b>osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej zgodnej z aktualnymi wytycznymi K/DOQI</b>).</p>
<p>Rozdział 5.3 str.65 oraz rozdział 5.4 str.68</p>	<p>Oparta na zagranicznych analizach struktura modelu nie odpowiada w pełni warunkom polskim. Zgodnie z zapisami programów lekowych parykalcytolu i.v. i cynakalcezu kwalifikowani do nich mogą być pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania innych opcji terapeutycznych i/lub po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych, ze szczególnym wskazaniem paratyroidektomii. Z zapisów tych wynika, że założenie o możliwości wykonania paratyroidektomii u pacjentów hemodializowanych w ramieniu komparatora w przypadku braku kontroli poziomu iPTH (tj. leczonych PAR i.v. lub CIN) jest sprzeczne z obowiązującymi w Polsce przepisami.</p> <p>Ponadto model wnioskodawcy nie odzwierciedla opcji terapeutycznych w poszczególnych liniach wynikających z zapisów programów lekowych parykalcytolu i.v. i cynakalcezu. Kryteria kwalifikacji wskazują, że stanowią one ostatnią linię leczenia i jednoznacznie ograniczają pacjentów, którzy mogą być leczeni tymi substancjami, do osób z przeciwwskazaniami do zabiegu paratyroidektomii, co oznacza, że sami pacjenci nie mogą zostać zakwalifikowani do zabiegu usunięcia przytarczyc po niepowodzeniu terapii i.v. lub CIN.</p>

	<p>Uwaga analityków Agencji wskazująca jakoby leczenie PAR i.v./CIN było III linią leczenia po nieskuteczności PTX jest sprzeczna z opiniami ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prof. Klinger oraz Ekspert III (dane osobowe utajnione) przedstawionymi w analizie weryfikacyjnej (AWA) Agencji dla produktu Paricalitol Fresenius [4]</li> <li>➤ ██████████ uzyskaną przez Agencję w ramach przygotowywania AWA dla produktu Paricalitol Teva</li> </ul> <p style="color: red;"><b>wyraźnie wskazującymi, jako III linię leczenia chirurgiczne usunięcie przytarczyc.</b></p> <p><b>Na podstawie powyższych opinii (przygotowanych na zlecenie AOTMiT) uwaga analityków Agencji jest bezpodstawna i wprowadza w błąd potencjalnego odbiorcę sugerując błędne umiejscowienie w modelu CUA operacji PTX jako III linii leczenia.</b></p> <p>Ponadto zastosowanie PTX po nieskuteczności PAR i.v. / CIN nie jest sprzeczne z obowiązującymi w Polsce przepisami.</p> <p><b>Na podstawie powyższych opinii przygotowany model CUA jest skonstruowany poprawnie, zwłaszcza w zakresie umiejscowienia operacji PTX jako leczenia III linii.</b></p>			
Rozdział 5.3 str.65	<table border="1" data-bbox="331 698 1337 792"> <tr> <td data-bbox="331 698 753 792">Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?</td> <td data-bbox="753 698 890 792">NIE</td> <td data-bbox="890 698 1337 792">Zgodnie z opinią analityków Agencji przedstawioną w rozdziale 3.6 z grona technologii opcjonalnych bezzasadnie wykluczono refundowany w rozpatrywanym wskazaniu alfakacydoli.</td> </tr> </table> <p>Autorzy raportu HTA podtrzymują swoje stanowisko w zakresie prawidłowego wyboru komparatora dla rozważanych subpopulacji chorych z WNP w PChN <b>po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia alfakacydołem.</b></p> <p>Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w ramach niniejszych uwag przeprowadzono drobne modyfikacje w modelu CUA umożliwiające przeprowadzenie prostego porównania parykalcytolu (<b>PAR</b>) podawanego doustnie z alfakacydołem (<b>ALF</b>) podawanym doustnie (0,25 mcg/dzień) w subpopulacjach <b>PChN 3-4</b> oraz <b>PChN 5 PD</b>.</p> <p>Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z pracy <i>Milovanova 2014</i> [3] w którym dokonano bezpośredniego porównania parykalcytolu (<b>PAR</b>) podawanego doustnie (1 mcg/dzień) z alfakacydołem (<b>ALF</b>) podawanym doustnie (0,25 mcg/dzień) w populacji chorych z PChN 3-5.</p> <p>W modelu CUA dokonano drobnych modyfikacji umożliwiających przeprowadzenie rozważanego porównania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ramię <b>BSC</b> zostało oznaczone, jako ramię <b>ALF</b>;</li> <li>➤ Pacjent leczony <b>PAR</b> w przypadku rezygnacji z terapii zostaje objęty leczeniem <b>ALF</b> (w pierwotnej wersji modelu pacjent zostawał objęty leczeniem objawowym <b>BSC</b>, lecz z uwagi na rozważanie możliwości aktywnego leczenia w uaktualnionej wersji modelu pacjent otrzymuje alfakacydoli)</li> <li>➤ Przyjęto założenie wysoce konserwatywne i zrównano efekt terapeutyczny w zakresie redukcji poziomu iPTH pomiędzy <b>PAR</b> a <b>ALF</b>;</li> <li>➤ Bazując na pracy <i>Milovanova 2014</i> [3] wyznaczono iloraz szans wystąpienia redukcji proteinurii (patrz Tabela 1) <b>PAR</b> vs <b>ALF</b>;</li> <li>➤ Koszty leczenia <b>ALF</b> na poziomie 0,1044 PLN/0,25 mcg (perspektywa wspólna) oraz 0,016 PLN/0,25 mcg (perspektywa NFZ) zostały wyznaczone zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ (lek Alfadiol, kaps. miękkie, 0,25 µg 100 szt. (2 blist.po 50 szt.));</li> <li>➤ Koszt roczny leczenia ALF został uwzględniony w stanach PChN 3-4 oraz PChN 5 PD, jako iloczyn kosztu 1 kapsułki Alfadiol (0,25 mcg) oraz liczby dni w skali roku (365);</li> <li>➤ Koszt terapii <b>ALF</b> został uwzględniony w stanach <b>PChN 3-4 (+/- proteinuria)</b> oraz <b>PChN 5 PD</b> w dawnym ramieniu <b>BSC</b></li> <li>➤ W przypadku pacjentów w stanie <b>PChN 5 HD</b> pozostawiono możliwość leczenia <b>PAR</b> i.v. i/lub <b>CIN</b> w ramieniu <b>ALF</b> (dawne ramię <b>BSC</b>)</li> </ul>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zgodnie z opinią analityków Agencji przedstawioną w rozdziale 3.6 z grona technologii opcjonalnych bezzasadnie wykluczono refundowany w rozpatrywanym wskazaniu alfakacydoli.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Zgodnie z opinią analityków Agencji przedstawioną w rozdziale 3.6 z grona technologii opcjonalnych bezzasadnie wykluczono refundowany w rozpatrywanym wskazaniu alfakacydoli.		

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

W ramach badania *Milovanova 2014* [3] oceniono wpływ prowadzonej terapii parykalcytolem lub alfafakacydolem na redukcję proteinurii. Poziom wydalania białka poniżej 0,5 g/dzień przyjęto, jako brak występowania proteinurii. Obliczenia wykonano w programie R wykorzystując rozkład t-Studenta: „  $pt ( (0,5 - \text{mean}) / \text{SD} , N-1 ) \times N$  ” gdzie N oznacza liczbę pacjentów w danej grupie (**PAR** lub **ALF**), natomiast **mean** oraz **SD** oznaczają odpowiednio średnią oraz odchylenie standardowe poziomu białkomoczu (g/dzień) w danych grupach pacjentów (wartość końcowa w badaniu zgodnie z metodologią przyjętą przez AOTMiT i przedstawioną w Tabela 29.; str. 52 AWA [5]). W obliczeniach zastosowano podejście wysoce konserwatywne polegające na zaokrągleniu w dół wartości uzyskiwanych dla **PAR** oraz zaokrągleniu w górę do pełnych wartości liczbowych w przypadku **ALF**.

Tabela 1. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia redukcji proteinurii; PAR vs ALF (*Milovanova 2014* [3])

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
<i>Milovanova 2014</i> [3]	PAR	18	14* (78%)	35,00 (5,616346846; 218,1133099) p<0,001
	ALF	22	2** (9%)	

\*5 pacjentów w grupie PChN 3 (N=8) oraz 9 pacjentów w grupie PChN 4 (N=10);

\*\* 1 pacjent w grupie PChN 3 (N=10) oraz 1 w grupie PChN 4 (N=12)

Prawdopodobieństwo redukcji proteinurii dla grupy **ALF** przyjęto na poziomie **9,09%** (=2/22; patrz Tabela 1), natomiast bazując na wyznaczonym współczynniku OR oraz używając standardowej formuły:  $p_{PAR} = (p_{ALF} \times OR) / (1 - p_{ALF} + OR \times p_{ALF})$  oszacowano prawdopodobieństwo redukcji w grupie **PAR** na poziomie **77,78%** (wartości wyznaczone bazując na przedziale ufności dla OR wykorzystano w ramach analizy wrażliwości: odpowiednio 35,96% oraz 95,62%).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy CUA w rozważanych subpopulacjach:

#### Subpopulacja PChN 3-4

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**;
- III. Maksymalne prawdopodobieństwo redukcji proteinurii w grupie **PAR**;
- IV. Minimalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- V. Maksymalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VI. Minimalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VII. Maksymalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VIII. Minimalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR/BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- IX. Maksymalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR / BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- X. Odsetek pacjentów z PChN w stadium 3 w populacji wyjściowej na poziomie 40,8%;
- XI. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR**;
- XII. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności;
- XIII. Proporcja pacjentów z proteinurią wśród chorych z PChN w stadium 3 lub 4;
- XIV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009;
- XV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010;
- XVI. Ryzyko zgonu w grupie pacjentów z PChN 3-4 na podstawie badania Go 2004;

- 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
- XXI. Maksymalna dawka **CIN** na poziomie 91,4 mg
- XXII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z badania Llach 2001
- XXIII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z AWA AOTMiT.
- XXIV. Horyzont czasowy – 10 lat

Tabela 2. Wyniki analizy CUA dla PAR vs ALF – subpopulacja PChN 3-4

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	31 012,35	7,41	34 342,21	7,18	PAR terapia dominująca -14 291,76
II	32 301,06	7,32	34 342,21	7,18	PAR terapia dominująca -14 521,19
III	30 746,00	7,44	34 342,21	7,18	PAR terapia dominująca -14 043,46
IV	30 701,11	7,44	33 699,53	7,22	PAR terapia dominująca -13 537,11
V	31 296,28	7,39	34 927,40	7,15	PAR terapia dominująca -14 949,35
VI	30 150,51	7,42	30 293,26	7,22	PAR terapia dominująca -705,18
VII	31 851,57	7,40	38 276,52	7,14	PAR terapia dominująca -24 888,28
VIII	33 090,31	7,41	36 336,28	7,18	PAR terapia dominująca -13 931,73
IX	30 285,76	7,41	33 644,95	7,18	PAR terapia dominująca -14 417,65
X	31 667,63	7,31	35 185,03	7,09	PAR terapia dominująca -16 384,08
XI	28 385,50	7,45	34 342,21	7,18	PAR terapia dominująca -21 943,12
XII	31 202,58	7,42	34 568,99	7,18	PAR terapia dominująca -14 476,39
XIII	31 176,18	7,33	37 127,10	6,95	PAR terapia dominująca -15 597,95
XIV	31 012,35	7,37	34 342,21	7,13	PAR terapia dominująca -13 946,35
XV	31 012,35	7,42	34 342,21	7,18	PAR terapia dominująca -14 319,69
XVI	25 839,81	6,32	29 417,81	6,22	PAR terapia dominująca -35 864,63
XVII	58 038,63	9,94	63 572,63	9,57	PAR terapia dominująca -14 965,75
XVIII	31 012,35	9,94	34 342,21	9,57	PAR terapia dominująca -9 005,03
XIX	31 012,35	6,69	34 342,21	6,50	PAR terapia dominująca -16 959,00
XX	29 386,67	7,41	31 459,97	7,18	PAR terapia dominująca -8 898,64
XXI	32 713,90	7,41	37 358,95	7,18	PAR terapia dominująca -19 936,57
XXII	28 420,30	7,41	29 768,66	7,18	PAR terapia dominująca -5 787,16
XXIII	29 328,46	7,41	31 356,78	7,18	PAR terapia dominująca -8 705,55
XXIV	17 394,77	5,49	19 597,47	5,37	PAR terapia dominująca -19 276,63
Perspektywa NFZ+pacjent					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	32 294,01	7,41	34 629,22	7,18	PAR terapia dominująca -10 022,72

II	33 573,77	7,32	34 629,22	7,18	PAR terapia dominująca -7 508,76
III	32 030,05	7,44	34 629,22	7,18	PAR terapia dominująca -10 149,95
IV	31 984,28	7,44	33 986,82	7,22	PAR terapia dominująca -9 041,00
V	32 576,46	7,39	35 214,15	7,15	PAR terapia dominująca -10 859,38
VI	31 431,69	7,42	30 576,16	7,22	4 226,25
VII	33 133,73	7,40	38 567,67	7,14	PAR terapia dominująca -21 049,43
VIII	34 371,97	7,41	36 623,30	7,18	PAR terapia dominująca -9 662,69
IX	31 567,42	7,41	33 931,96	7,18	PAR terapia dominująca -10 148,61
X	32 937,66	7,31	35 470,60	7,09	PAR terapia dominująca -11 798,47
XI	30 170,36	7,45	34 629,22	7,18	PAR terapia dominująca -16 425,42
XII	32 484,81	7,42	34 856,46	7,18	PAR terapia dominująca -10 198,66
XIII	32 447,01	7,33	37 410,60	6,95	PAR terapia dominująca -13 010,04
XIV	32 294,01	7,37	34 629,22	7,13	PAR terapia dominująca -9 780,49
XV	32 294,01	7,42	34 629,22	7,18	PAR terapia dominująca -10 042,30
XVI	26 988,75	6,32	29 669,41	6,22	PAR terapia dominująca -26 869,98
XVII	59 793,18	9,94	64 042,79	9,57	PAR terapia dominująca -11 492,34
XVIII	32 294,01	9,94	34 629,22	9,57	PAR terapia dominująca -6 315,17
XIX	32 294,01	6,69	34 629,22	6,50	PAR terapia dominująca -11 893,24
XX	30 668,33	7,41	31 746,99	7,18	PAR terapia dominująca -4 629,60
XXI	33 995,56	7,41	37 645,96	7,18	PAR terapia dominująca -15 667,53
XXII	29 701,96	7,41	30 055,67	7,18	PAR terapia dominująca -1 518,11
XXIII	30 610,12	7,41	31 643,79	7,18	PAR terapia dominująca -4 436,50
XXIV	18 480,98	5,49	19 799,85	5,37	PAR terapia dominująca -11 541,90

#### Subpopulacja PChN 5 PD

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**;
- III. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności;
- IV. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009;
- V. Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010;
- 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;
- X. Maksymalna dawka **CIN** na poziomie 91,4 mg;
- XI. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z badania Llach 2001;
- XII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z AWA AOTMiT;
- XIII. Horyzont czasowy analizy – 10 lat;

Tabela 3. Wyniki analizy CUA dla PAR vs ALF – subpopulacja PChN 5 PD

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	353 804,12	4,59	355 789,83	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 985,71)
II	345 274,67	4,59	355 789,83	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -10 515,16)
III	362 704,72	4,71	364 786,24	4,71	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -2 081,52)
IV	353 804,12	4,88	355 789,83	4,88	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 985,71)
V	353 804,12	4,67	355 789,83	4,67	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 985,71)
VI	466 384,62	6,46	469 165,88	6,46	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -2 781,27)
VII	353 804,12	6,46	355 789,83	6,46	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 985,71)
VIII	353 804,12	4,10	355 789,83	4,10	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 985,71)
IX	348 777,73	4,59	348 018,32	4,59	Koszt inkrementalny = 759,42
X	359 065,07	4,59	363 924,02	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -4 858,95)
XI	345 778,62	4,59	343 521,00	4,59	Koszt inkrementalny = 2 257,62
XII	348 597,77	4,59	347 740,07	4,59	Koszt inkrementalny = 857,70
XIII	313 029,54	3,26	314 915,02	3,26	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 885,47)
Perspektywa NFZ+pacjent					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	355 970,80	4,59	356 497,38	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -526,58)
II	348 094,38	4,59	356 497,38	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -8 403,00)
III	364 915,99	4,71	365 513,43	4,71	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -597,44)
IV	355 970,80	4,88	356 497,38	4,88	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -526,58)
V	355 970,80	4,67	356 497,38	4,67	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -526,58)
VI	469 293,19	6,46	470 516,92	6,46	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -1 223,73)
VII	355 970,80	6,46	356 497,38	6,46	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -526,58)
VIII	355 970,80	4,10	356 497,38	4,10	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -526,58)
IX	350 944,42	4,59	348 725,87	4,59	Koszt inkrementalny = 2 218,55
X	361 231,75	4,59	364 631,57	4,59	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = -3 399,82)
XI	347 945,30	4,59	344 228,55	4,59	Koszt inkrementalny = 3 716,75
XII	350 764,46	4,59	348 447,62	4,59	Koszt inkrementalny = 2 316,84



XIII	314 897,19	3,26	315 329,10	3,26	PAR strategia tańsza (koszt inkrementalny = 431,91)
------	------------	------	------------	------	--

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, iż parykalcytol (PAR) jest terapią dominującą w stosunku do alfakacydolu (ALF) w subpopulacji PChN 3-4, a w subpopulacji PChN 5 PD jest strategią tańszą (przy założeniu identycznej skuteczności).

W przypadku subpopulacji PChN 3-4 zmiana dowolnego parametru w ramach analizy wrażliwości nie zmieniała wniosku (PAR jest strategią dominującą).

W przypadku subpopulacji PChN 5 PD brak uwzględnienia CIN (warianty Xi oraz XII) oraz przyjęcie minimalnej dawki CIN (wariant IX) skutkuje zmianą wniosku.

- Wszystkie dane dotyczące skuteczności klinicznej parykalcytolu opierają się na wynikach badań, w których populację stanowili pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc niezależnie od zastosowania u nich i niepowodzenia wcześniejszej terapii alfakacydolem. W świetle przyjętego przez wnioskodawcę założenia o przeprowadzeniu analizy dla populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakacydolem, które to stanowiło powód przyjęcia uwzględnionych w analizach komparatorów (a tym samym brak porównania z alfakacydolem), dane te należy uznać za wysoce niewiarygodne i z dużym prawdopodobieństwem znacznie zawyżające skuteczność parykalcytolu w analizowanej populacji, choć oszacowanie zakresu ich niepewności nie jest możliwe.
- W związku z powyższym przyjęcie w grupie BSC u pacjentów w stadium 3-4. PChN braku redukcji poziomu iPTH (przyjęcie zerowej wartości prawdopodobieństwa) w analizie wnioskodawcy, argumentowane niepowodzeniem wcześniejszej terapii alfakacydolem, jest założeniem niekonsekwentnym. „Efekt placebo” obecny jest także w grupie poddanej aktywnej interwencji i stanowi składową efektu tej interwencji (Kirsch 2013), a zatem niezasadne jest przyjęcie braku efektu w ramieniu komparatora bez równoczesnej korekty wyniku przyjętego dla ocenianej interwencji (tj. przyjęcie jego wartości uwzględniającej komponent „efektu placebo”, co w praktyce jest niemożliwe). Efekt uzyskany w grupie placebo badania został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości, lecz jedynie w połączeniu z maksymalnymi wartościami dla redukcji iPTH w ramieniu parykalcytolu.

Zgodnie z badaniem *Milovanova 2014* [3] w którym dokonano bezpośredniego porównania parykalcytolu (PAR) podawanego doustnie (1 mcg/dzień) z alfakacydolem (ALF) podawanym doustnie (0,25 mcg/dzień) wykazano istotną statystycznie przewagę PAR nad ALF w zakresie ograniczenia proteinurii u pacjentów w stadiach PChN 3-4. W grupie PAR wykazano **istotną statystycznie** (ponad 71%) redukcję białkomoczu przy równoczesnej minimalnej (14-19%) i nieistotnej statystycznie redukcji w grupie ALF (zmiana w grupie alfakacydolu wśród pacjentów z subpopulacji PChN 3-4 nie była istotna statystycznie). W zakresie redukcji poziomu iPTH nie wykazano przewagi PAR nad ALF (brak istotności statystycznej).

**W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano dane z badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii PAR w warunkach standardowej praktyki lekarskiej:**

- W badaniu NCT01224782 [10] uczestniczyło 994 pacjentów z WNP w stadiach 3 lub 4 PChN leczonych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej w Czechach, Rumunii oraz Bułgarii;
- W badaniu obserwacyjnym NCT01083186 [11] „*real-life clinical practice*” na grupie 500 osób w stadium początkowym 3 lub 4 PChN leczonych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej w Grecji;
- W badaniu NCT01083849 [12] oceniających skuteczność leczenia PAR i.v. oraz PAR w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech w okresie 12 miesięcy na grupie 759 pacjentów (w okresie przed rozpoczęciem dializoterapii oraz w trakcie leczenia nerkozastępczego);

Należy zauważyć, iż uzyskiwane efekty terapeutyczne w powyższych badaniach były zbieżne z wynikami z badań RCT uwzględnionych w ramach analizy klinicznej, co potwierdza ustalenia autorów pracy *Sanchez-Alvarez 2013* [8] **wskazującej na równomierny efekt**

	<p><b>terapeutyczny PAR w zakresie spadku poziomu iPTH u pacjentów <i>naive</i></b> (tj. wcześniej nieleczonych analogami witaminy D) <b>oraz w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej doustny kalcytriol</b>. Ponadto wydaje się wysoce prawdopodobne, iż sporą grupę pacjentów w uwzględnionych w badaniach obserwacyjnych stanowili pacjenci leczeni wcześniej różnymi analogami witaminy D (np. w badaniu NCT01083849 średni czas trwania WNP u pacjentów w okresie przeddializacyjnym wynosił <b>17,7 miesięcy</b>, natomiast w grupie chorych poddanych dializoterapii <b>43,9 miesięcy</b>). Dodatkowo w pracy <i>Gonzalez 2003</i> [13] autorzy przyznają, iż wraz z długoletnim rozwojem WNP u pacjentów z PChN (zwłaszcza ciężkiej postaci WNP) dochodzi do występowania hiperkalcemii i hiperfosfatemia przy równoczesnej oporności na witaminę D. Wyniki badania <i>Gonzalez 2003</i> [13] wskazują, że u 80% pacjentów z bardzo wysokim iPTH (&gt;800 pg/mL) leczonych PAR wystąpiła redukcja iPTH (dwa kolejne spadki poziomu iPTH o 30%). Zgodnie z opisem badania <i>Gonzalez 2003</i> [13] pacjenci z bardzo ciężką postacią WNP często należą do grupy osób nieodpowiadających na terapię calcitriolem (alfakalcidol, jest analogiem calcitriolu).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W związku z powyższym punktem przyjęcie w grupie BSC u pacjentów w stadium 3-4 PChN braku redukcji poziomu iPTH (przyjęcie zerowej wartości prawdopodobieństwa) w analizie wnioskodawcy, argumentowane niepowodzeniem wcześniejszej terapii alfakalcydolem, jest założeniem niekonsekwentnym. „Efekt placebo” obecny jest także w grupie poddanej aktywnej interwencji i stanowi składową efektu tej interwencji (Kirsch 2013), a zatem niezasadne jest przyjęcie braku efektu w ramieniu komparatora bez równoczesnej korekty wyniku przyjętego dla ocenianej interwencji (tj. przyjęcie jego wartości uwzględniającej komponent „efektu placebo”, co w praktyce jest niemożliwe). Efekt uzyskany w grupie placebo badania został uwzględniony w ramach analizy wrażliwości, lecz jedynie w połączeniu z maksymalnymi wartościami dla redukcji iPTH w ramieniu parykalcytolu.</li> </ul> <p>Powyzsza szczegółowa uwaga analityków AOTMiT odnosząca się do nie uwzględnienia efektu placebo wydaje się bezpodstawna w rozważanej subpopulacji chorych. Ponadto w przypadku uwzględnienia efektu placebo na poziomie 13% (Coyne 2006) we wszystkich liniach leczenia dla ramienia <b>BSC</b> nie zmienia wnioskowania z analizy CUA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <b>Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN:</b> 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)</li> <li>➢ <b>Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN PD:</b> Wyniki analizy koszty-żyteczność 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 (wartość ICUR znacznie poniżej proggu opłacalności).</li> </ul>
<p>Rozdział 5.3.2 str.66-67</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Korekta wartości użyteczności u pacjentów dializowanych w zależności od poziomu iPTH, przyjęta na podstawie analizy ekonomicznej Ray 2008 (finansowanej i współtworzonej przez firmę Amgen), stanowi założenie własne autorów publikacji źródłowej, a tym samym wiarygodność jej oszacowania jest niska. Parametr ten został uwzględniony w analizie wrażliwości i wykazała ona jego duży wpływ na uzyskiwane wyniki w subpopulacji pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej. przy nieuwzględnieniu zmiany użyteczności u pacjentów z podwyższonym iPTH nastąpił wzrost wskaźnika ICUR o 73% w stosunku do analizy podstawowej, nieskutkujący jednak zmianą wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej technologii.</b></li> </ul> <p>Bóle kości i świąd należą do typowych objawów związanych z nadczynnością przytarczyc, a ograniczenie/eliminacja tych objawów (np. po paratyroidektomi) wpływa na wzrost jakości życia pacjentów [14]. Zgodnie z opinią ekspertów z badania <i>Garside 2007</i> [14] u osób z bardzo wysokim poziomie iPTH („very uncontrolled PTH level”), jakość życia może być ograniczona (w stosunku do osób z kontrolowanym iPTH), stąd uwzględnienie w ramach analizy ekonomicznej nieznacznie niższej wartości użyteczności w stanach zwiększonego i niekontrolowanego poziomu iPTH prawidłowe.</p>

Należy ponadto zauważyć, iż zarówno w subpopulacji PChN 3-4, jak i subpopulacji PChN 5 PD uwzględnienie w modelu CUA braku wpływu wzrostu poziomu iPTH na jakość życia nie zmienia wnioskowania:

- **Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN:** 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)
- **Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN PD:** Wyniki analizy koszty-żyteczność 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 (wartość ICUR znacznie poniżej proggu opłacalności).

Dodatkowo w modelu CUA istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie wykorzystywanych wartości użyteczności, w szczególności przyjęcie, jako wartości wyjściowych danych z badania Nuijten 2010 [15] albo Nuijten 2009 [16] (co oznacza brak uwzględnienia wpływu wzrostu poziomu iPTH na jakość życia pacjentów). W przypadku wprowadzenia wspomnianej modyfikacji w modelu CUA wyniki analizy ekonomicznej w rozważanych subpopulacjach (PChN 3-4 oraz PChN 5 PD) nie ulegną zmianie (patrz Tabele poniżej).

### **Subpopulacja PChN 3-4**

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**;
- III. Maksymalne prawdopodobieństwo redukcji proteinurii w grupie **PAR**;
- IV. Minimalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- V. Maksymalne prawdopodobieństwo rozwoju proteinurii w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VI. Minimalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VII. Maksymalny współczynnik RR wzrostu prawdopodobieństwa progresji w grupie chorych z proteinurią z PChN w stadium 3 oraz 4;
- VIII. Minimalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR/BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- IX. Maksymalny odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie **PAR / BSC** w grupie chorych z PChN w stadium 3 oraz 4;
- X. Odsetek pacjentów z PChN w stadium 3 w populacji wyjściowej na poziomie 40,8%;
- XI. Brak rezygnacji/przerwania terapii w grupie osób leczonych **PAR**;
- XII. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności;
- XIII. Proporcja pacjentów z proteinurią wśród chorych z PChN w stadium 3 lub 4;
- XIV. ~~Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009 – nie dotyczy;~~
- XV. ~~Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010 – nie dotyczy;~~
- XVI. Ryzyko zgonu w grupie pacjentów z PChN 3-4 na podstawie badania Go 2004;
- 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
- XXI. Maksymalna dawka **CIN** na poziomie 91,4 mg
- XXII. **PAR** i.v. zamiast **CIN** - dawka z badania Llach 2001
- XXIII. **PAR** i.v. zamiast **CIN** - dawka z AWA AOTMiT.

## XXIV. Horyzont czasowy – 10 lat

Tabela 4. Wyniki analizy wrażliwości dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 3-4 - Nuijten 2009

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	32 204,15	7,34	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -33 847,97
II	32 963,08	7,29	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -68 172,20
III	31 761,47	7,38	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -27 448,41
IV	31 969,15	7,37	34 702,32	7,29	PAR terapia dominująca -34 250,73
V	32 428,42	7,32	35 430,43	7,23	PAR terapia dominująca -33 597,95
VI	31 180,70	7,36	32 942,98	7,29	PAR terapia dominująca -24 643,61
VII	33 227,41	7,32	37 202,74	7,23	PAR terapia dominująca -41 447,86
VIII	33 646,53	7,34	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -16 848,88
IX	31 519,06	7,34	34 486,42	7,26	PAR terapia dominująca -34 971,85
X	32 865,90	7,24	35 832,09	7,16	PAR terapia dominująca -38 084,19
XI	28 994,38	7,36	35 076,15	7,26	PAR terapia dominująca -60 062,87
XII	32 416,29	7,35	35 335,22	7,26	PAR terapia dominująca -34 650,06
XIII	32 599,81	7,23	36 339,11	7,09	PAR terapia dominująca -26 946,83
XIV	Nie dotyczy				
XV					
XVI	26 917,67	6,27	29 720,00	6,23	PAR terapia dominująca -69 609,56
XVII	59 728,85	9,84	63 831,27	9,71	PAR terapia dominująca -31 237,10
XVIII	32 204,15	9,84	35 076,15	9,71	PAR terapia dominująca -21 868,29
XIX	32 204,15	6,63	35 076,15	6,56	PAR terapia dominująca -39 784,42
XX	30 589,74	7,34	32 432,48	7,26	PAR terapia dominująca -21 717,57
XXI	33 893,90	7,34	37 843,20	7,26	PAR terapia dominująca -46 544,47
XXII	29 630,25	7,34	30 883,04	7,26	PAR terapia dominująca -14 764,70
XXIII	30 531,94	7,34	32 337,82	7,26	PAR terapia dominująca -21 283,26
XXIV	18 352,49	5,44	20 695,29	5,40	PAR terapia dominująca -51 930,81
Perspektywa NFZ+pacjent					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	33 401,02	7,34	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -20 213,91
II	34 155,39	7,29	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -30 996,72
III	32 961,55	7,38	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -17 842,11
IV	33 167,36	7,37	34 741,79	7,29	PAR terapia dominująca -19 730,00
V	33 623,96	7,32	35 470,96	7,23	PAR terapia dominująca -20 671,24
VI	32 377,04	7,36	32 979,94	7,29	PAR terapia dominująca -8 430,87

VII	34 424,91	7,32	37 245,80	7,23	PAR terapia dominująca -29 411,34
VIII	34 843,39	7,34	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -3 214,82
IX	32 715,92	7,34	34 526,44	7,26	PAR terapia dominująca -21 337,79
X	34 053,10	7,24	35 873,32	7,16	PAR terapia dominująca -23 370,65
XI	30 770,96	7,36	35 116,17	7,26	PAR terapia dominująca -42 912,80
XII	33 613,71	7,35	35 375,67	7,26	PAR terapia dominująca -20 915,82
XIII	33 783,99	7,23	36 381,17	7,09	PAR terapia dominująca -18 716,32
XIV	Nie dotyczy				
XV					
XVI	28 002,73	6,27	29 754,15	6,23	PAR terapia dominująca -43 504,96
XVII	61 326,65	9,84	63 938,18	9,71	PAR terapia dominująca -19 884,96
XVIII	33 401,02	9,84	35 116,17	9,71	PAR terapia dominująca -13 059,68
XIX	33 401,02	6,63	35 116,17	6,56	PAR terapia dominująca -23 759,14
XX	31 786,61	7,34	32 472,49	7,26	PAR terapia dominująca -8 083,51
XXI	35 090,77	7,34	37 883,22	7,26	PAR terapia dominująca -32 910,40
XXII	30 827,12	7,34	30 923,05	7,26	PAR terapia dominująca -1 130,64
XXIII	31 728,80	7,34	32 377,84	7,26	PAR terapia dominująca -7 649,20
XXIV	19 391,26	5,44	20 704,12	5,40	PAR terapia dominująca -29 101,05

#### subpopulacja PChN 5 PD

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**;
- III. Brak wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH (w zakresie 300-800 oraz odpowiednio powyżej 800) na wzrost śmiertelności;
- IV. ~~Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2009 – nie dotyczy;~~
- V. ~~Wartości użyteczności na podstawie Nuijten 2010 – nie dotyczy;~~
- 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;
- X. Maksymalna dawka **CIN** na poziomie 91,4 mg;
- XI. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z badania Llach 2001;
- XII. PAR i.v. zamiast CIN - dawka z AWA AOTMiT;
- XIII. Horyzont czasowy analizy – 10 lat;

Tabela 5. Wyniki analizy wrażliwości dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD - Nuijten 2009

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	350 935,30	4,84	343 882,95	4,71	55 340,91
II	345 274,67	4,88	343 882,95	4,71	8 238,34

III	362 585,76	5,01	364 235,90	5,01	PAR strategia tańsza koszt inkrementalny= - 1 650,14
IV	Nie dotyczy				
V					
VI	461 404,12	6,66	449 648,64	6,46	59 472,39
VII	350 935,30	6,66	343 882,95	6,46	35 678,69
VIII	350 935,30	4,36	343 882,95	4,25	64 613,15
IX	346 148,09	4,84	337 154,29	4,71	70 575,77
X	355 945,91	4,84	350 925,61	4,71	39 395,09
XI	343 396,51	4,84	333 716,43	4,71	75 961,08
XII	345 976,70	4,84	336 913,38	4,71	71 121,23
XIII	311 205,06	3,56	306 438,18	3,49	62 680,58
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	353 050,56	4,84	344 449,12	4,71	67 496,82
II	348 094,38	4,88	344 449,12	4,71	21 578,23
III	364 749,16	5,01	364 839,85	5,01	PAR strategia tańsza koszt inkrementalny= -90,69
IV	Nie dotyczy				
V					
VI	464 237,53	6,66	450 806,30	6,46	67 950,22
VII	353 050,56	6,66	344 449,12	6,46	43 515,69
VIII	353 050,56	4,36	344 449,12	4,25	78 805,75
IX	348 263,35	4,84	337 720,47	4,71	82 731,68
X	358 061,17	4,84	351 491,78	4,71	51 551,00
XI	345 511,76	4,84	334 282,60	4,71	88 116,99
XII	348 091,95	4,84	337 479,56	4,71	83 277,14
XIII	313 030,63	3,56	306 730,85	3,49	82 837,02

Tabela 6. Wyniki analizy wrażliwości dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 3-4 - Nuijten 2010

<b>Perspektywa NFZ</b>					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	32 204,15	7,39	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -34 686,42
II	32 963,08	7,33	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -69 987,99

III	31 761,47	7,42	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -28 093,55
IV	31 969,15	7,41	34 702,32	7,33	PAR terapia dominująca -35 061,92
V	32 428,42	7,36	35 430,43	7,27	PAR terapia dominująca -34 462,44
VI	31 180,70	7,40	32 942,98	7,33	PAR terapia dominująca -24 822,13
VII	33 227,41	7,37	37 202,74	7,28	PAR terapia dominująca -43 050,49
VIII	33 646,53	7,39	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -17 266,24
IX	31 519,06	7,39	34 486,42	7,30	PAR terapia dominująca -35 838,14
X	32 865,90	7,28	35 832,09	7,21	PAR terapia dominująca -39 140,43
XI	28 994,38	7,40	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -61 638,74
XII	32 416,29	7,39	35 335,22	7,31	PAR terapia dominująca -35 514,78
XIII	32 599,81	7,28	36 339,11	7,14	PAR terapia dominująca -27 595,50
XIV	Nie dotyczy				
XV					
XVI	26 917,67	6,30	29 720,00	6,26	PAR terapia dominująca -73 625,80
XVII	59 728,85	9,91	63 831,27	9,78	PAR terapia dominująca -31 869,00
XVIII	32 204,15	9,91	35 076,15	9,78	PAR terapia dominująca -22 310,66
XIX	32 204,15	6,67	35 076,15	6,60	PAR terapia dominująca -40 839,91
XX	30 589,74	7,39	32 432,48	7,30	PAR terapia dominująca -22 255,54
XXI	33 893,90	7,39	37 843,20	7,30	PAR terapia dominująca -47 697,42
XXII	29 630,25	7,39	30 883,04	7,30	PAR terapia dominująca -15 130,44
XXIII	30 531,94	7,39	32 337,82	7,30	PAR terapia dominująca -21 810,47
XXIV	18 352,49	5,47	20 695,29	5,42	PAR terapia dominująca -53 934,00
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>					
<b>Wariant analizy</b>	<b>Interwencja</b>		<b>Komparator</b>		<b>ICUR [PLN/ QALY]</b>
	<b>Koszt [PLN]</b>	<b>Efekt [QALY]</b>	<b>Koszt [PLN]</b>	<b>Efekt [QALY]</b>	
I	33 401,02	7,39	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -20 714,63
II	34 155,39	7,33	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -31 822,32
III	32 961,55	7,42	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -18 261,47
IV	33 167,36	7,41	34 741,79	7,33	PAR terapia dominująca -20 197,29
V	33 623,96	7,36	35 470,96	7,27	PAR terapia dominująca -21 203,12
VI	32 377,04	7,40	32 979,94	7,33	PAR terapia dominująca -8 491,94
VII	34 424,91	7,37	37 245,80	7,28	PAR terapia dominująca -30 548,56
VIII	34 843,39	7,39	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -3 294,45
IX	32 715,92	7,39	34 526,44	7,30	PAR terapia dominująca -21 866,35
X	34 053,10	7,28	35 873,32	7,21	PAR terapia dominująca -24 018,82
XI	30 770,96	7,40	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -44 038,71
XII	33 613,71	7,39	35 375,67	7,31	PAR terapia dominująca -21 437,79

XIII	33 783,99	7,28	36 381,17	7,14	PAR terapia dominująca -19 166,86
XIV	Nie dotyczy				
XV					
XVI	28 002,73	6,30	29 754,15	6,26	PAR terapia dominująca -46 015,05
XVII	61 326,65	9,91	63 938,18	9,78	PAR terapia dominująca -20 287,22
XVIII	33 401,02	9,91	35 116,17	9,78	PAR terapia dominująca -13 323,87
XIX	33 401,02	6,67	35 116,17	6,60	PAR terapia dominująca -24 389,48
XX	31 786,61	7,39	32 472,49	7,30	PAR terapia dominująca -8 283,75
XXI	35 090,77	7,39	37 883,22	7,30	PAR terapia dominująca -33 725,63
XXII	30 827,12	7,39	30 923,05	7,30	PAR terapia dominująca -1 158,65
XXIII	31 728,80	7,39	32 377,84	7,30	PAR terapia dominująca -7 838,68
XXIV	19 391,26	5,47	20 704,12	5,42	PAR terapia dominująca -30 223,60

Tabela 7. Wyniki analizy wrażliwości dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD - Nuijten 2010

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	350 935,30	4,63	343 882,95	4,50	57 028,03
II	345 274,67	4,67	343 882,95	4,50	8 490,05
III	362 585,76	4,79	364 235,90	4,79	PAR strategia tańsza koszt inkrementalny= -1 650,14
IV	Nie dotyczy				
V					
VI	461 404,12	6,48	449 648,64	6,28	60 441,04
VII	350 935,30	6,48	343 882,95	6,28	36 259,80
VIII	350 935,30	4,14	343 882,95	4,04	66 936,28
IX	346 148,09	4,63	337 154,29	4,50	72 727,33
X	355 945,91	4,63	350 925,61	4,50	40 596,09
XI	343 396,51	4,63	333 716,43	4,50	78 276,82
XII	345 976,70	4,63	336 913,38	4,50	73 289,42
XIII	311 205,06	3,31	306 438,18	3,24	67 074,92
Perspektywa NFZ+pacjent					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
I	353 050,56	4,63	344 449,12	4,50	69 554,52
II	348 094,38	4,67	344 449,12	4,50	22 237,52



III	364 749,16	4,79	364 839,85	4,79	PAR strategia tańsza koszt inkrementalny= -90,69
IV	Nie dotyczy				
V					
VI	464 237,53	6,48	450 806,30	6,28	69 056,95
VII	353 050,56	6,48	344 449,12	6,28	44 224,45
VIII	353 050,56	4,14	344 449,12	4,04	81 639,17
IX	348 263,35	4,63	337 720,47	4,50	85 253,83
X	358 061,17	4,63	351 491,78	4,50	53 122,58
XI	345 511,76	4,63	334 282,60	4,50	90 803,31
XII	348 091,95	4,63	337 479,56	4,50	85 815,92
XIII	313 030,63	3,31	306 730,85	3,24	88 644,45

Rozdział 5.3.2  
str.67

- Przy wyznaczaniu odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia na podstawie badań obserwacyjnych zastosowano niekonsekwentną metodę obliczeń. Wyznaczając odsetek w subpopulacji PChN 3.–4. na podstawie badania NCT01083186 wykorzystano odsetek pacjentów, którzy zrezygnowali z powodów innych niż zgon lub objęcie hemodializą, wśród wszystkich pacjentów, dla których znane były przyczyny rezygnacji z leczenia, mnożąc go następnie przez odsetek wszystkich pacjentów, którzy przegrali udział w badaniu wśród całkowitej liczby uczestników. Jest to podejście niekonserwatywne i niespójne z analogicznymi oszacowaniami na podstawie badania NCT01083849 w subpopulacji PChN 5 PD, w którym to przypadku przy wyliczaniu odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z nieznaną przyczyną, traktowano na równi z tymi, których przyczyna była znana.

W analizie ekonomicznej w subpopulacji PChN 5 PD z uwagi na brak danych o innych przyczynach rezygnacji z terapii **PAR**, niż zgon lub przeszczep nerki zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne i założenie, że wszyscy pozostali pacjenci (**95 osób** = 111 – 13 – 3) zrezygnowali z terapii z przyczyn innych niż wykonanie przeszczepu nerki/nerek lub śmierć pacjenta. Obliczając analogicznie jak w subpopulacji PChN 3-4 prawdopodobieństwo rezygnacji w oparciu o dostępne informacje o powodach rezygnacji z leczenia **PAR** należałoby przyjąć wartość **0%** =  $[(16-13-3)/16] \times 111/638$ . Należy zauważyć, iż wartość **0%** została uwzględniona w ramach analizy wrażliwości przyczyniając się do znaczącego spadku wartości **ICUR**.

Analizując odwrotną sytuację (tj. implementację sposobu oszacowania w subpopulacji PChN 5 PD do subpopulacji PChN 3-4) uzyskane prawdopodobieństwo rezygnacji z **PAR** w grupie pacjentów z PChN 3-4 wynosi **12,6%** =  $(94-28-3)/500$ . Uwzględnienie niniejszego prawdopodobieństwa nie zmienia wniosku:

- Wyniki analizy koszty-żyteczność (**Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN**) 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)**.

- Dawkowanie parykalcytolu i.v. zostało przyjęte na podstawie badania *Llach 2001*, w którym to początkowa dawka leku została przyjęta w zależności od wcześniej stosowanej w tej grupie pacjentów dawki kalcytriolu (początkowo w stosunku 1:4, zmodyfikowanym następnie do 1:3). Nie jest to sposób ustalania dawki zgodny z ChPL Paricalcitol Fresenius. W ramach analizy wrażliwości przyjęto natomiast dawkę 6,7 µg, przyjętą w analizach złożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym produktu Paricalcitol Fresenius (stanowiąca dolną granicę zakresu podanego przez ekspertów klinicznych) i przedstawioną w AWA nr AOTM-OT-4351-33/2014. Ustalenie dawkowania PAR i.v. na poziomie z analizy wrażliwości prowadzi do zwiększenia kosztów po stronie komparatora w stosunku do analizy podstawowej.

W pracy *Llach 2001* [17] 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 (bazując na podstawie ChPL), iż pewną różnicę w zakresie wyznaczania dawki początkowej w oparciu o początkowy poziom iPTH pomiędzy produktem Paricalcitol Fresenius (**PAR i.v.**), a produktem Paricalcitol Teva (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:  $iPTH \text{ początkowy w pg/mL} / 80$ ;
- Dawkę początkową dla **PAR** wyznacza wzór:  $iPTH \text{ początkowy w pg/mL} / 60$ .

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 zalecanym 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* [17]);
- 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* [17]);
- 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 wysoce konserwatywne uwzględniające dawkowanie w grupie osób z iPTH > 600 pg/mL na podstawie średniej z zakresu 7 – 14 mcg z badania *Llach 2001* [17]).

Należy zauważyć, iż przyjęte dawkowanie dla **PAR i.v.** jest znacznie niższe, niż dawkowanie **PAR**, **w szczególności niższe, niż wyznaczona różnica (25%) w oparciu o charakterystyki produktów leczniczych**. W ramach analizy wrażliwości uwzględnione średnie dawkowanie na poziomie 6,70 mcg/tydzień na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTMiT [6] spowodowało wyraźny bezwzględny wzrost kosztu inkrementalnego (o ponad 30% z poziomu **-1 252,79 PLN** do poziomu **-1 805,89 PLN**), co wskazuje na wysoce konserwatywny sposób doboru danych do modelu CUA.

Rozdział 5.3.2 str.67

#### Uwaga AOTMiT:

- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi poziomami kontroli iPTH u pacjentów dializowanych przyjęto na takim samym poziomie, jak w analizie ekonomicznej Garside 2007. Wartości te stanowiły jednak założenie własne autorów tej publikacji, zaś niepewność ich oszacowań nie została uwzględniona w analizie wrażliwości.

Rozdział 5.3.2 str.67

W analizie ekonomicznej bazując na pracy *Garside 2007* [14] 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% [14], 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% [14], 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 „**very uncontrolled iPTH**” może wystąpić progresja do kategorii „**after PTX**” (tzn. konieczność wykonania operacji usunięcia przysadczycy) – roczne prawdopodobieństwo przyjęto na poziomie 10% na podstawie pracy *Garside 2007* [14].

W analizie *Garside 2007* [14] przyjęto brak możliwości progresji w zakresie poziomu iPTH w grupie osób leczonych cynakalcetem:

- U pacjenta z kategorii „**controlled PTH levels**” przyjęto prawdopodobieństwo progresji do „**uncontrolled PTH levels**” na poziomie **0% dla grupy leczonej cynakalcetem** oraz **10% dla komparatora** (standardowa opcja terapeutyczna);
- U pacjenta z kategorii „**uncontrolled PTH levels**” przyjęto prawdopodobieństwo progresji do „**very uncontrolled PTH levels**” na poziomie **0% dla grupy leczonej cynakalcetem** oraz **20% dla komparatora** (standardowa opcja terapeutyczna).

Należy zauważyć, iż w przeciwieństwie do autorów analizy *Garside 2007* [14] w modelu CUA przyjęto identyczne wartości prawdopodobieństwa w grupie aktywnego leczenia (**PAR**) jak w grupie **BSC**, co uniemożliwia postawienie zarzutu faworyzowania interwencji względem komparatora. Dodatkowo autorzy modelu CUA uznali za istotne uwzględnienie możliwości wystąpienia pogorszenia w zakresie poziomu iPTH również w grupie osób leczonych **PAR** argumentując to prawdopodobnym okresowym nieprzebraniem przez część pacjentów zalecanych dawek leków lub ewentualnym wpływem progresji choroby (WNP) na wzrost w zakresie poziomu iPTH.

Ponadto należy zauważyć, iż autorzy pracy *Garside 2007* [14] ze względu na brak dostępnych danych (np. badania RCT/obserwacyjne) wykorzystali informacje uzyskane w ramach szerokich konsultacji eksperckich (jest to więc założenie autorów pracy *Garside 2007* [14], ale bazujące na opinii i doświadczeniu ekspertów w zakresie nefrologii):

- Ms. Caroline Ashley, Renal Pharmacist, Royal Free Hospital;
- **Dr. Henry Brown**, Consultant Nephrologist, Belfast City Hospital;
- **Prof. Terry Feest**, Professor of Nephrology, Richard Bright Renal Unit, University of Bristol;
- **Dr. Jonathan Kwan**, Clinical Director of Renal Services, SW Thames Renal & Transplantation Unit, St. Helier Hospital;
- **Prof. Alison MacLeod**, Professor of Nephrology, Dept. of Medicine & Therapeutics, University of Aberdeen;
- Dr. Paul Roderick, Senior Lecturer in Public Health, Cochrane Renal Group, Centre for Kidney Research, University of Sydney;

- **Dr. R.J. Winney**, Consultant Nephrologist, (Retired), Royal Infirmary of Edinburgh.

Zgodnie z sugestią analityków AOTMiT przeanalizowano dodatkowe warianty analizy wrażliwości uwzględniające różne poziomy progresji w zakresie iPTH zgodnie z zakresami wskazanymi w pracy *Garside 2007* [14].

**Tabela 8. Prawdopodobieństwa progresji w zakresie poziomu iPTH w stanie PChN 5 HD/PD w modelu CUA**

Prawdopodobieństwo roczne	PAR / PAR i.v. / CIN	BSC
<b>Wariant podstawowy</b>		
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,1	0,1
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,2	0,2
<b>Wariant I</b>		
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,05	0,05
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,2	0,2
<b>Wariant II</b>		
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,5	0,5
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,2	0,2
<b>Wariant III</b>		
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,1	0,1
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,05	0,05
<b>Wariant IV</b>		
Kategoria „ <i>controlled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>uncontrolled iPTH</i> ”	0,1	0,1
Kategoria „ <i>uncontrolled iPTH</i> ” → Progresja do kategorii „ <i>very uncontrolled iPTH</i> ”	0,5	0,5

Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości (patrz Tabela 9 oraz Tabela 10) dla powyższych wariantów wskazują na stabilność uzyskanych rezultatów w ramach analizy ekonomicznej:

- **Subpopulacja chorych z WNP w stadium 3 lub 4 PChN:** Wyniki analizy koszty-żyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), jak i z perspektywy wspólnej wskazują na wyraźną dominację strategii z użyciem produktu Paricalcitol Teva (opcja tańsza oraz bardziej efektywna)
- **Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN PD:** Wyniki analizy koszty-żyteczność 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.

**Tabela 9. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 3-4**

<b>Perspektywa NFZ</b>					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
Analiza podstawowa	32 204,15	7,38	35 076,15	7,30	PAR terapia dominująca -34 456,64
I	32 242,57	7,38	35 118,22	7,30	PAR terapia dominująca -34 503,67
II	31 996,24	7,37	34 844,14	7,29	PAR terapia dominująca -34 123,52
III	32 224,40	7,38	35 106,87	7,30	PAR terapia dominująca -34 653,68
IV	32 170,15	7,38	35 028,77	7,30	PAR terapia dominująca -34 218,14
<b>Perspektywa NFZ+pacjent</b>					

Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
Analiza podstawowa	33 401,02	7,38	35 116,17	7,30	PAR terapia dominująca -20 577,41
I	33 438,30	7,38	35 158,31	7,30	PAR terapia dominująca -20 637,61
II	33 200,05	7,37	34 883,75	7,29	PAR terapia dominująca -20 174,09
III	33 420,59	7,38	35 146,94	7,30	PAR terapia dominująca -20 754,51
IV	33 368,31	7,38	35 068,71	7,30	PAR terapia dominująca -20 354,02

Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej dla PAR vs BSC – subpopulacja PChN 5 PD

Perspektywa NFZ					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
Analiza podstawowa	350 935,30	4,52	343 882,95	4,30	32 948,24
I	351 430,01	4,53	343 979,16	4,31	32 818,14
II	348 725,17	4,45	343 353,60	4,29	34 161,62
III	351 918,44	4,54	346 591,47	4,36	28 920,42
IV	349 706,07	4,49	340 994,28	4,25	36 457,41
Perspektywa NFZ+pacjent					
Wariant analizy	Interwencja		Komparator		ICUR [PLN/ QALY]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	
Analiza podstawowa	353 050,56	4,52	344 449,12	4,30	40 185,49
I	353 526,59	4,53	344 545,51	4,31	39 558,18
II	350 952,63	4,45	343 918,78	4,29	44 733,25
III	353 994,29	4,54	347 162,30	4,36	37 091,28
IV	351 897,67	4,49	341 555,47	4,25	43 280,46

- Przy wyznaczaniu różnicy w zakresie wskaźnika zgonów w zależności od występowania lub braku proteinurii na podstawie publikacji Hallan 2012, jako ryzyko zgonu pacjentów z proteinurią przyjęto wartość uzyskaną w grupie chorych uzyskujących wartości wskaźnika ACR (ang. *albumin-creatinine ratio*) w zakresie 30–299 mg/g, tymczasem powszechnie przyjmuje się, że na występowanie proteinurii wskazują wartości ACR > 300 mg/g. Podobnie nie jest jasne, dlaczego jako oznaczające brak proteinurii wybrano wyłącznie wartości ACR < 10 mg/g, z wyłączeniem wartości wyższych lecz wciąż niekwalifikujących stanu pacjenta jako proteinuria. Przyjęcie tak niskiego zakresu ACR dla braku proteinurii jest podejściem niekonserwatywnym.

W badaniu Agarwal 2005 [2] ocenę w zakresie występowania proteinurii wykonano w ramach tzw. „dipstick test”. W pracy Hallan 2012 [1] przyporządkowano odpowiednio wynik ACR:

- < 10 mg/g, jako odpowiadający negatywnemu wynikowi w „dipstick test”;
- 10-30 mg/g, jako „dipstick trace (±)”;
- 30-299 mg/g, jako “dipstick positive (1+)”;
- ≥ 300 mg/g, jako “dipstick positive (≥2+)”.

Rozważenie w ramach analizy ekonomicznej (**Subpopulacja pacjentów z WNP w stadium 3-4 PChN**), zgodnie z sugestią analityków AOTMiT:

- Różnica w grupie chorych z PChN 3 (eGFR w zakresie 30-44) w zakresie wskaźnika zgonów pomiędzy pacjentami z ACR <300 mg/g, a ACR ≥ 300 mg/g wyniosła **15,58 / 1000 pacjentolat (=50,49 (= wskaźnik dla pacjentów z ACR ≥ 300 mg/g) – 34,91 (= średnia z trzech wartości 21,97; 27,92 oraz 54,85 dla pacjentów z ACR <300 mg/g)**
- Różnica w grupie chorych z PChN 4 (eGFR w zakresie 15-29) w zakresie wskaźnika zgonów pomiędzy pacjentami z ACR <300 mg/g, a ACR ≥ 300 mg/g wyniosła **23,32**

/ 1000 pacjentolat (=81,76 (= wskaźnik dla pacjentów z ACR ≥ 300 mg/g) – 58,44 (= średnia z trzech wartości 55,30; 53,16 oraz 66,85 dla pacjentów z ACR <300 mg/g)

- Różnica pomiędzy grupą chorych z PChN 4 (ACR<300 mg/g), a grupą chorych z PChN 3 (ACR<300 mg/g) w zakresie wskaźnika zgonów wyniosła 23,32 / 1000 pacjentolat (=58,44 – 34,91).

proceed do przeszacowania wyników analizy (patrz Tabela 11: **Wyniki po zmianach zgodnych z sugestią analityków AOTMiT**) zwiększając o prawie 40% efekt inkrementalny na korzyść PAR i równocześnie nieznacznie ograniczając koszt inkrementalny (zmiana o -1,6%) w stosunku do wyników uzyskanych w pierwotnej wersji modelu CUA (patrz Tabela 11: **Wyniki pierwotnej wersji analizy CUA**).

Tabela 11. Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotnego horyzontu czasowego dla PAR vs BSC – perspektywa NFZ – Subpopulacja pacjentów z WNP w stadium 3-4 PChN

Strategia leczenia	Wyniki pierwotnej wersji analizy CUA		Wyniki po zmianach zgodnych z sugestią analityków AOTMiT	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Koszt leczenia [PLN]	32 204,15	35 076,15	34 287,16	37 111,87
Koszt inkrementalny [PLN]	-2 872,00		-2 824,71	
Efekt [QALY]	7,382	7,298	7,838	7,726
Efekt inkrementalny [QALY]	0,083		0,112	
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR	PAR terapia dominująca (-34 456,64)		PAR terapia dominująca (-25 313,19)	

W związku z powyższym sugestia analityków AOTMiT o podejściu nie konserwatywnym jest bezpodstawna, gdyż uwzględnione w ramach pierwotnej wersji analizy (zgodnie z badaniem Agarwal 2005 [2] oraz Hallan 2012 [1]) różnice w zakresie wskaźnika zgonów wpływają w sposób zdecydowany na ograniczenie w zakresie efektu inkrementalnego (zyskane QALY) przy równoczesnym minimalnym wpływie na koszt inkrementalny.

**Uwaga AOTMiT:**

- Bazowe prawdopodobieństwo zgonu w stadium 3. PChN (tj. u pacjentów bez proteinurii) przyjęto na podstawie badania Go 2004. Przyjęta wartość została uzyskana w badaniu dla pacjentów z GFR w zakresie 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Odmianą wartość (0,0108) uzyskano dla pacjentów z GFR 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Zakres GFR oznaczający stadium 3. PChN obejmuje 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tj. oba przedziały z badania Go 2004. Tym samym uwzględniono wartość odnoszącą się tylko do części populacji. Weryfikacja analityków Agencji wskazuje, że jest to założenie konserwatywne.

Rozdział 5.3.2 str.67

Zgodnie z opinią eksperta medycznego (patrz *Podsumowanie konsultacji.xlsx*) większość pacjentów w stadium 3 PChN z poziomem eGFR >45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (tj. grupa PChN 3a) nie jest świadoma swojej choroby i w związku z tym leczona, stąd w ramach analizy ekonomicznej zdecydowano, iż najbardziej odpowiednim parametrem dla subpopulacji chorych z WNP w stadium 3 PChN będzie uwzględnienie wskaźnika śmiertelności dla grupy pacjentów z eGFR w zakresie 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Jak słusznie zauważyli analitycy AOTMiT uwzględnienie mniejszego prawdopodobieństwa zgonu prowadzi do przeszacowania średniej długości życia rozważanej grupy pacjentów i tym samym zawyża potencjalny efekt terapeutyczny.

Rozdział 5.4 str.68

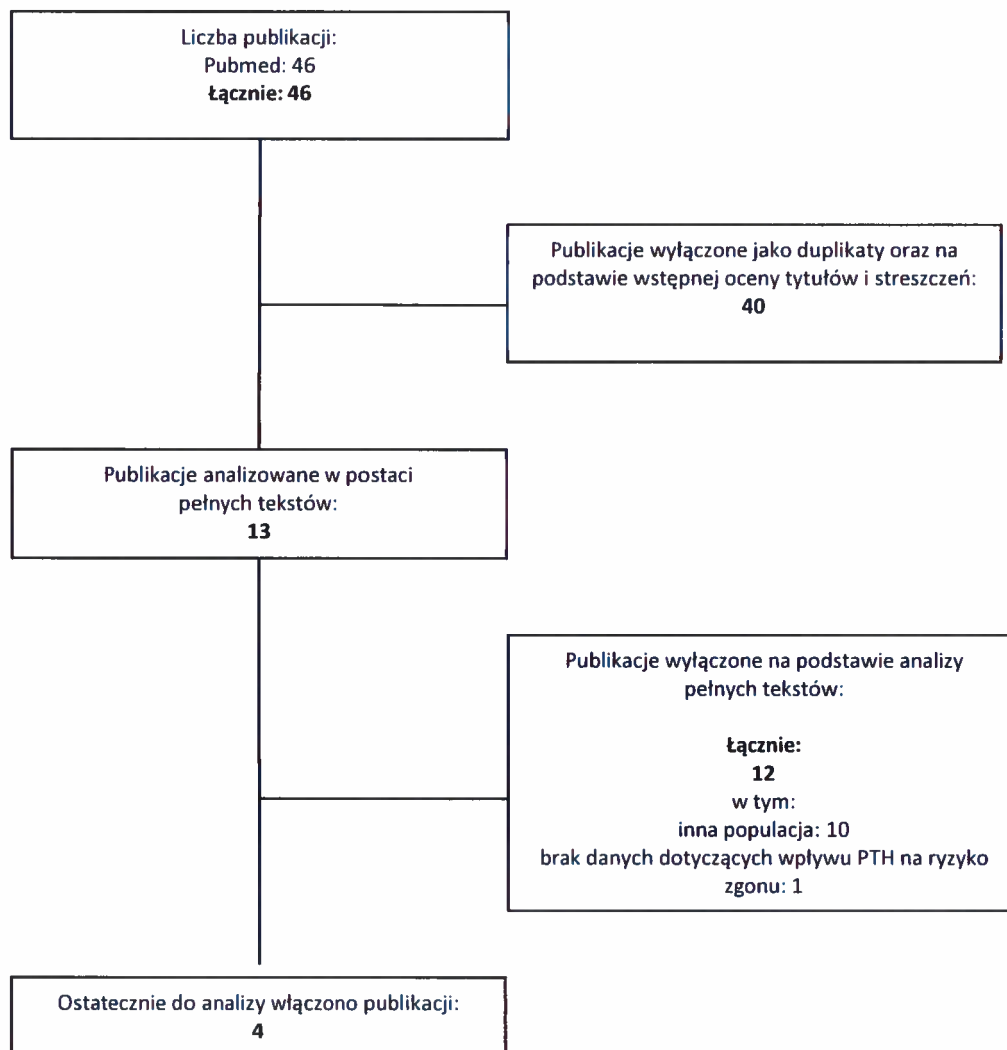
Kolejne poważne ograniczenie analizy stanowi fakt, iż efekty zdrowotne w CUA opierają się w dużej mierze na wynikach badań klinicznych dotyczących surogatów: poziomu iPTH i proteinurii, których związek ze zdarzeniami istotnymi klinicznie (progresja choroby, zgon), zwłaszcza w przypadku poziomu iPTH, nie jest w pełni ustalony (przytoczona przez wnioskodawcę metaanaliza Palmer 2011 nie wykazała związku poziomu iPTH z ryzykiem zgonu).

W oparciu o przeprowadzony przegląd badań wskazujących związek poziomu PTH, a ryzykiem zgonu przez autorów raportu HTA dla produktu Paricalcitol Fresenius [18] dokonano uaktualnienia przeprowadzonego wyszukiwania:

**PubMed 12.01.2016 (uaktualnione wyszukiwanie)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Parathyroid	53 839
2.	PTH	19 426
3.	#1 OR #2	57 149
4.	Mortality	942 603
5.	Death	654 938
6.	#4 OR #5	1 414 759
7.	Risk	1 851 230
8.	Hemodialysis	128 015
9	#3 AND #6 AND #7 AND #8	437
10.	#3 AND #6 AND #7 AND #8 Filters activated: Publication date from 2014/11/20	46

**Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)**



W publikacji Fernandez-Martin 2015 na podstawie danych od 6797 hemodializowanych pacjentów z 227 centrów dializ z 20 krajów europejskich, pokazano, że poziom PTH jest powiązanych z ryzykiem zgonu. Poziom PTH poniżej i powyżej poziomu referencyjnego, który wynosi 168-674, jest związany ze statystycznie istotnym i większym ryzykiem zgonu w każdym z analizowanych modeli z wyjątkiem modelu jednoczynnikowego i poziomu PTH >674. Jednak u pacjentów z referencyjny poziomem PTH, zarówno spadek jak i wzrost poziomu PTH nie wiąże się ze statystycznie istotną zmianą ryzyka zgonu. Natomiast u pacjentów z poziomem PTH < 168 pg/ml wzrost poziomu PTH jest związany z mniejszym ryzykiem zgonu.

PTH (pg/mL)	RR (95%CI)			
	Jednoczynnikowy (n=6221)	Model 1 (n=6209)	Model 2 (n=5951)	Model 3 (n= 5590)
< 168	1,63 (1,47-1,80)	1,46 (1,31-1,64)	1,35 (1,20-1,53)	1,17 (1,02-1,33)
168 - 674	1,00	1,00	1,00	1,00
>674	1,16 (0,97 – 1,37)	1,30 (1,08-1,58)	1,48 (1,22-1,81)	1,39 (1,13-1,72)



W publikacji Tentori 2015 pokazano pozytywną zależność pomiędzy poziomem PTH a ryzykiem zgonu z jakichkolwiek przyczyn jakichkolwiek przyczyn dla stężenia PTH >300 pg/ml, natomiast poziom PTH > 600 pg/ml jest również związany z ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo – naczyniowych. **W badaniu, w którym wzięło udział 35 655 dializowanych pacjentów przyjęto referencyjny poziom PTH 150-300 pg/ml.**

PTH (pg/ml)	HR (CI 95%)	IS
150-300	1,00	n/d
301-450	1,09 (1,01; 1,18)	TAK
>600	1,23 (1,12; 1,34)	TAK

Badanie Noce 2015 przeprowadzono wśród 205 pacjentów hemodializowanych, u których nie było oznak chorób sercowo-naczyniowych. Na jego podstawie stwierdzono, że poziom iPTH > 300 pg/l wiąże się ze statystycznie istotnym i mniejszym prawdopodobieństwem przeżycia oraz z większym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo – naczyniowych.

W publikacji Messa 2015, przeprowadzonym na 568 hemodializowanych pacjentach chorych na przewlekłą chorobę nerek, oceniono m.in. ryzyko zgonu pacjentów ze względu na poziom PTH. Za referencyjny poziom PTH przyjęto 150 -300 pg/ml, jednak ryzyko zgonu z jakichkolwiek przyczyn uzyskane dla poziomu PTH ≤ 150 pg/ml oraz PTH >300 nie jest statystycznie istotne.

PTH (pg/ml)	HR (CI 95%)	IS
≤ 150	1,02 (0,47 – 2,24)	Nie
150 - 300	1,00	n/d
> 300	0,55 (0,19 – 1,57)	Nie

Na podstawie zidentyfikowanych badań (pierwotna oraz niniejsza uaktualniona wersja) należy zauważyć, iż w badaniach o wysokiej liczebności pacjentów oraz przyjęciu poziomu referencyjnego zbliżonego do poziomu w modelu CUA uzyskiwano istotną statystycznie zależność wzrostu ryzyka zgonu w przypadku wystąpienia znaczącego wzrostu poziomu iPTH:

- Floege 2011 (7 970 pacjentów),
- Lee 2007 (58 058 pacjentów)
- Tentori 2008 oraz Tentori 2015 (35 655 pacjentów)
- Rhee 2013 (99 323 pacjentów)
- Slinin 2005 (14 829 pacjentów)

Dodatkowo należy zauważyć, iż w badaniach, w których nie wykazano rozważanej zależności wpływ mogły mieć następujące czynniki:

- Niewielka liczebność grupy badanej (często liczebność grupy < 1000 osób)
- Przyjmowanie różnych poziomów referencyjnych (podstawowych), co przy prawdopodobnej U-kształtnej zależności stężenia parathormonu i ryzyka zgonu mogło zaburzyć uzyskiwane wyniki

Piśmiennictwo:

1. Fernandez – Martin J. L. et al., *Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study*, Nephrol Dial Transplant 2015, 0: 1-10
2. Messa P. et al., *Effect of VDRA on survival in incident hemodialysis patients: results of the FARO-2 observational study*, BMC Nephrology 2015, 16:11
3. Noce A., et al., *Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients*, AGING 2015, vol.7, no 4, 269-279

- |  |   |
|--|---|
|  | 4. Tentori F., et al., <i>Recent Changes in Therapeutic Approaches and Association with Outcomes among Patients with Secondary Hyperparathyroidism on Chronic Hemodialysis: The DOPPS Study</i> , Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015, 10: 98-109 |
|--|---|

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

1. 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.
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
1. Milovanova Llu, Dobrosmyslov IA, Milovanov luS.; [Experience with active vitamin D metabolites in phosphorus-calcium metabolic disorders in patients with predialysis chronic kidney disease]. Ter Arkh. 2014;86(6):52-6.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
3. 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 13 wrzesień 2012,
4. Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Fresenius® (paricalcitolium), we wskazaniu „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach programu lekowego, Analiza weryfikacyjna, grudzień 2014 r.
5. Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Teva® (paricalcitolium), we wskazaniu „wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz stadium 5 u pacjentów poddawanych dializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem, AOTMiT-OT-4350-29/2015 styczeń 2016r.
6. CHPL Paricalcitol Teva® [http://www.bartoszmowi.pl/phx\\_preparat/32457](http://www.bartoszmowi.pl/phx_preparat/32457)
7. CHPL Alfadiol® ([http://bartoszmowi.pl/phx\\_preparat/170](http://bartoszmowi.pl/phx_preparat/170))
8. 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.
9. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):446-56.
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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.
14. 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;
15. 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;
16. 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;
17. 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.
18. Aneks do zlecenia 234/2014; [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/234/AW/234\\_AW\\_4\\_OT\\_4351\\_33\\_aneks\\_Paricalcitol%2011.12.2014.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/234/AW/234_AW_4_OT_4351_33_aneks_Paricalcitol%2011.12.2014.pdf)

## 2.

### Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

