



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie
programu lekowego B.39: „Leczenie wtórnej
nadciężności przytarczyc u pacjentów
hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”**

Opracowanie nr: OT.4220.4.2022

Data ukończenia: 17 lutego 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. ustawy z dnia 10 maja 2018 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. 2019 poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Amgen Europe B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Amgen Europe B.V.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r. poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r. poz. 1913).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Ca	wapń
CHB	cena hurtowa brutto
CKD-MBD	zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek
ESRD	schyłkową chorobą nerek
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
HPT	nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism)
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 974, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PO	poziom odpłatności
PTH	parathormon
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym	7
3. Problem zdrowotny	9
4. Rekomendacje kliniczne	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	14
6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	15
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	16
7. Podsumowanie	19
8. Źródła	21
9. Załączniki	22
9.1. Załącznik 1	22
9.2. Załącznik 2	23
9.3. Załącznik 3	24

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)</i>	5.01.2022
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLR.4504.790.2021.EL

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Ocena zasadności zmian w treści programu lekowego B.39:

- „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.)
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta*
– *za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.), pismem znak PLR.4504.790.2021.EL (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego:

- B.39 „Leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”,

wraz z odniesieniem się do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.39, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu zaproponowanych zmian.

W załączeniu przekazane zostały proponowane zapisy ww. programu lekowego B.39. W toku korespondencji z MZ przekazane zostało również pismo od Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Gellerta, zawierające wniosek o wprowadzenie zmian wraz z ich uzasadnieniem.

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, odpowiednie ChPL i opinie ekspertów klinicznych. Oszacowania zmiany liczebności populacji zostały oparte o opinie ekspertów klinicznych oraz dane NFZ.

2.2. Opis zmian w ocenianym programie lekowym

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego B.39 z treścią proponowaną. Do zmian dołączono komentarz wynikający z zapisów Charakterystyki Produktów Leczniczych zawierających cynakalcet (lek Mimpara, Cinacalcet Accord).

Tabela 1. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego B.39 „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”. Kolorem czerwonym zaznaczono zapisy, które uległy zmianie.

Obecne brzmienie	Proponowane brzmienie	Zapisy ChPL
ZAKRES ŚWIADCZENIA: CZĘŚĆ 1 – ŚWIADCZENIOBIORCY		
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wtórna nadczynność przytarczyc; 2) długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 3) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii); 4) stężenie iPTH > 500pg/ml. 	<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wtórna nadczynność przytarczyc; 2) długotrwałe leczenie dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 3) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii); 4) stężenie iPTH > 500pg/ml. 	<p>Zgodnie z ChPL cynakalcet może być stosowany m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism - HPT) u dorosłych chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. end-stage renal disease - ESRD) leczonych długotrwałe dializą; • w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc (HPT) u dzieci w wieku 3 lat i starszych ze schyłkową chorobą nerek (ESRD) leczonych długotrwałe dializą, u których wtórna nadczynność przytarczyc nie jest odpowiednio kontrolowana terapią standardową. <p>Proponowana zmiana jest zatem w pełni zbieżna z zarejestrowanym wskazaniem.</p> <p>W 3 rejestracyjnych badaniach RCT (nr badań 20000172, 20000188, 20000183, publikacje Lindberg 2005, Martin 2005, EPAR Mimpara) włączono N=1136 pacjentów dorosłych z wtórną nadczynnością przytarczyc, większość stanowili pacjenci hemodializowani (96%), natomiast pacjentów dializowanych otrzewnowo było n=46 (4%). W przypadku dzieci w rejestracyjnym badaniu RCT (nr badania 20070208, publikacja Warady 2018) włączono N=43 pacjentów, z czego n=16 (37%) pacjentów było dializowanych otrzewnowo, natomiast n=27 (63%) hemodializowanych.</p> <p>W opisie serii przypadków Bielińska-Ogrodnik 2019 autorzy wskazali, że ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie parathormonu. Opis badania przedstawiono w rozdziale 3 opracowania.</p>
<p>2. Kryteria wyłączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) osiągnięcie normalizacji wskaźn ków gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation); 2) przeszczepienie nerki; 3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; <p>wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.</p>		
ZAKRES ŚWIADCZENIA: CZĘŚĆ 2 – SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE		
<p>1. Dawkowanie cynakalcetu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. 		

Obecne brzmienie	Proponowane brzmienie	Zapisy ChPL
<p>2) Dawkę cynakalcetu można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia intact PTH (iPTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l).</p> <p>3) U niektórych chorych, dawka początkowa cynakalcetu (30 mg/dobę) może zbyt silnie obniżyć wydzielanie PTH (i ewentualnie powodować następczą hipokalcemię), dlatego może zachodzić konieczność ograniczenia dawki leku do podawania rzadszego (tzn. nie każdego dnia, lecz np. co 2-gi dzień). Ostateczna dawka musi uwzględniać wpływ leku na stężenie PTH u indywidualnego pacjenta.</p>		
ZAKRES ŚWIADCZENIA: CZĘŚĆ 3 – BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU		
<p>1. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) stężenie fosforu w surowicy; 4) iloczyn Ca x P w surowicy. <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>		

Skróty: PTH – parathormon; Ca – wapń; KDOQI - Kidney Disease Outcome Quality Initiative; HPT - nadczynności przytarczyc (ang. hyperparathyroidism); ESRD - schyłkowa choroba nerek

Uwagi analityków

W przypadku wprowadzenia zaproponowanych zmian należy również dostosować tytuł programu lekowego.

3. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

ICD-10: N25.8 - Inne zaburzenia wynikające z upośledzenia czynności kanalików nerkowych.

Wtórna nadczynność przytarczyc (SH, ang. *secondary hyperparathyroidism*) to odwracalny stan zwiększonego wydzielania parathormonu przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, w przebiegu zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc.

Stan ten występuje wskutek niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D, hipokalcemii i hiperfosfatemii. Wtórna nadczynność przytarczyc jest jednym z najczęściej występujących powikłań metabolicznych, u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek w 5. stadium, może jednak pojawić się również we wcześniejszych okresach choroby.

Najbardziej niebezpiecznym dla pacjentów następstwem wtórnej nadczynności przytarczyc są powikłania kostne i sercowo-naczyniowe.

Epidemiologia

Wtórna nadczynność przytarczyc dotyczy 20–30% chorych przewlekłe dializowanych.

Według raportu „Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2020” leczenie nerkozastępcze rozpoczęło 4 684 pacjentów w 2020 r., w tym 4 457 hemodializą oraz 227 dializą otrzewnową. Łączna liczba pacjentów dializowanych na koniec 2020 roku wyniosła 19 647 osób (18 847 (ok. 96%) hemodializowanych, a 800 (ok. 4%) dializowanych metodą otrzewnową). Na dializę otrzewnową decydują się pacjenci młodszy, w stosunkowo dobrym stanie ogólnym (pacjenci <44 r.ż. stanowią 28% w grupie dializowanych otrzewnowo, w porównaniu do 10% w grupie hemodializowanych).

Leczenie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi KDIGO 2017, u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek, z wtórą nadczynnością przytarczyc, stosuje się: kalcymimetyk (cynakalcect), kalcytriol (aktywna forma witaminy D3), analogi witaminy D (np. parykalcytol), terapię skojarzoną: kalcymimetyk z kalcytriolem lub analogami witaminy D.

W publikacji Bielińska-Ogrodnik 2019 wskazano, że doświadczenie w zakresie stosowania cynakalcectu, u chorych leczonych dializą otrzewnową jest bardzo ograniczone. W publikacji opisano 6 pacjentów leczonych cynakalcectem (w dawce 30 mg/dobę) w jednej stacji dializ. W chwili rozpoczęcia terapii cynakalcectem pacjenci byli średnio przez 4,3 roku leczeni dializą otrzewnową, w tym dwóch pacjentów ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową, a czterech automatyczną dializą otrzewnową. Po 6 miesiącach terapii cynakalcectem zaobserwowano 60–80 procentowy spadek wartości parathormonu w stosunku do wartości wyjściowych. U 4 pacjentów z powodu bardzo niskiego stężenia parathormonu zmniejszono dawkę lub wstrzymano stosowanie cynakalcectu, ze względu na ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości. Autorzy publikacji wskazują, że ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie parathormonu.

Rokowanie

Następstwem zespołu CKD-MBD (ang. Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder, zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek) jest inwalidyzacja oraz rozwój przewlekłego zespołu bólowego. Natomiast powikłania sercowo-naczyniowe prowadzą do zwiększania śmiertelności wynikającej z rozwoju zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym zwiększających częstość występowania choroby wieńcowej, a także niewydolności serca.

Zgodnie z raportem „Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2020” wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo w 2020 roku odnotowano niższą śmiertelność ogólną (7%) w porównaniu do całkowitej dla obydwu metod dializ łącznie (19,7%). Według autorów wynika to z faktu, że na dializę otrzewnową decydują się pacjenci młodszy, w stosunkowo dobrym stanie ogólnym. Podkreślono również, że nie prowadzono oddzielnych statystyk dot. pacjentów, którzy krótko przed zgonem zmienili metodę leczenia na hemodializę. Wskazano także na infekcję SARS-CoV-2, która mogła mieć wpływ na raportowaną różnicę śmiertelności w obu grupach, ponieważ dializy otrzewnowe wykonuje się w warunkach domowych.

Wtórna nadczynność przytarczyc ma znaczący wpływ na życie pacjentów z powodu takich powikłań jak zaburzenia kostne i sercowo-naczyniowe oraz kalcyfilaksja (wapniejąca mocznicowa arteriopatologia,

spowodowana wysokimi poziomami parathormonu, wapnia i fosforu, w jej przebiegu dochodzi do odkładania się soli wapnia w ścianie naczyń krwionośnych, zakrzepicy i okluzji drobnych naczyń krwionośnych zaopatrujących skórę i tkankę podskórną oraz rozwoju martwicy niedokrwiennej w zajętych obszarach ciała). Wpływa również na obniżenie jakości życia chorych z powodu pojawiającego się przewlekłego zespołu bólowego.

Źródło: Szczeklik 2021, Rutkowski 2012, Bielińska-Ogrodnik 2019, Niepolski 2012, raport „Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2020”, Bettlejewska 2020, Muppidi 2021

4. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11 lutego 2021 r., ograniczając je do najnowszych wytycznych polskich i międzynarodowych odnoszących się do leczenia nerkozastępczego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5. oraz leczenia wtórej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 4 dokumenty, w tym 2 wytyczne polskie: Stanowisko Ekspertów z 2013 r. i Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2015 r. oraz 2 wytyczne międzynarodowej organizacji Kidney Disease Improving Global Outcomes z 2012 i 2017 roku.

Zarówno w polskich jak i międzynarodowych rekomendacjach u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5. rekomendowane jest rozpoczęcie dializoterapii. Wytyczne nie odnoszą się do preferowanego rodzaju dializy, zalecana jest zarówno hemodializa, jak również dializa otrzewnowa. W leczeniu wtórej nadczynności przytarczyc, u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek, niezależnie od metody dializy wytyczne zalecają stosowanie: kalcymimetyku (cynakalcet), kalcytriolu (aktywna forma witaminy D3), analogów witaminy D (np. parykalcytolu), terapii skojarzonej: kalcymimetyk z kalcytriolem lub analogami witaminy D.

Charakterystyka odnalezionych wytycznych klinicznych została omówiona w Tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka opisanych wytycznych

Organizacja, rok (kraj/region)	Charakterystyka
Leczenie nerkozastępcze	
Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego 2015 (Polska)	<p><u>Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące leczenia nerkozastępczego pacjentów z rozpoznaniem schyłkowej niewydolności nerek</u></p> <p>Najczęściej stosowaną metodą w Polsce jest standardowa hemodializa z 3 zabiegami w tygodniu.</p> <p>W oparciu o kryteria zaproponowane przez European Best Practice Guidelines należy w okresie przeddializacyjnym oszacować wielkość współczynnik ka przesączania kłębuszkowego (GFR) na podstawie uśrednionego klirensu kreatyniny i mocznika i w przypadku obniżenia GFR poniżej 20 ml/min/1,73 m² zaplanować wykonanie dostępu naczyniowego. Przy comiesięcznym monitorowaniu wie kości GFR, dializę należy rozpocząć, jeśli występują objawy mocznicy, przewodnienie, niekontrolowane nadciśnienie, cechy niedożywienia, biochemiczne wykładniki kwasicy metabolicznej. Zaleca się rozpoczęcie dializy niezależnie od tych objawów, zanim eGFR obniży się do 6 ml/min/1,73 m²; należy je rozważyć, gdy GFR wynosi 8–10 ml/min/1,73 m².</p> <p><u>Leczenie nerkozastępcze zarówno za pomocą hemodializy, jak i dializy otrzewnowej podjęte w fazie schyłkowej przewlekłej choroby nerek ma fundamentalny wpływ na jakość życia oraz ma na celu przedłużenie życia choremu wraz z poprawą jego jakości.</u></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>
KDIGO 2012 (organizacja międzynarodowa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia nerkozastępczego pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. lub z ostrym uszkodzeniem nerek</u></p> <p>Rozpoczęcie dializ ciągłych i przerywanych powinno nastąpić wtedy, gdy występuje co najmniej jeden z następujących objawów: objawy lub oznaki związane z niewydolnością nerek (tj. zapalenie błon surowiczych, zaburzenia kwasowo-zasadowe lub wodno-elektrolitowe, świąd), niemożliwy do kontrolowania stan objętości lub ciśnienia krwi; postępujące pogorszenie stanu odżywienia odporne na dietę interwencyjną lub zaburzenia funkcji poznawczych. Często, ale nie zawsze, powiązane z wartością GFR w zakresie od 5 do 10 ml/min/1,73 m². (2B)</p> <p><u>Dializoterapia otrzewnowa</u> powinna być rozważona u pacjentów pediatrycznych i dorosłych niestabilnych hemodynamicznie lub z ryzykiem nadciśnienia śródczaszkowego oraz w przypadku ograniczonych zasobów.</p> <p>Do zalet zaliczyć można: łatwość w użyciu, niskie koszty, minimalne wymagania dotyczące infrastruktury, niższe ryzyko zespołu niewyrównania wynikające ze stopniowego usuwania toksyn oraz dobrą tolerancję hemodynamiczną. Innymi zaletami tego typu dializy jest brak konieczności stosowania antykoagulacji oraz dostępu naczyniowego w porównaniu do hemodializy. Wadami tej metody dializy są: niższa skuteczność (szczególnie u pacjentów z zapaleniem otrzewnej lub u pacjentów, którzy stosują leki wazopresyjne), ryzyko utraty białka, ryzyko zapalenia otrzewnej, ograniczona przewidywalność ultrafiltracji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Charakterystyka
	<p>1 - „zalecamy”: większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 - „sugerujemy”: działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u> A - wysokiej jakości dowody naukowe, B - umiarkowanej jakości, C - niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.</p>
Wtórna nadczynność przytarczyc	
<p>KDIGO 2017 (organizacja międzynarodowa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. z nieprawidłowościami w zakresie gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego</u> Podczas leczenia powinno się cyklicznie oceniać poziom fosforanów, wapnia i stężenia parathormonu. Zalecane jest obniżenie podwyższonego stężenia parathormonu. (2C) U pacjentów dorosłych powinno się unikać hiperkalcemii. (2C) U dzieci rekomendowane jest utrzymanie stężenia wapnia w surowicy krwi w prawidłowym zakresie odpowiednim do wieku. (2C) Zaleca się stosowanie podczas dializy koncentratu wapniowego w stężeniu między 1,25, a 1,50 mmol/l (2,5 i 3,0 mEq/l). (2C) Rekomendowane jest utrzymanie stężenia parathormonu w zakresie 2-9-krotności górnego zakresu normy. Rozpoczęcie lub zmiana leczenia rekomendowana jest w przypadku znaczących zmian poziomu parathormonu w surowicy, aby uniknąć przekroczenia stężenia poza zalecany zakres. (2C) W przypadku podwyższonego lub rosnącego stężenia parathormonu zalecane jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kalcymimetyku (cynakalcet); • kalcytriolu (aktywna forma witaminy D₃); • analogów witaminy D (np. parykalcytolu); • terapii skojarzonej: kalcymimetyk z kalcytriolem lub analogami witaminy D. (2B, dotyczy wszystkich punktów) <p>W przypadku pacjentów z ciężką nadczynnością przytarczyc, która nie reaguje na farmakoterapię sugeruje się usunięcie przytarczyc. (2B)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów. <u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> 1 - „zalecamy”: większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 - „sugerujemy”: działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</p> <p><u>Jakość dowodów naukowych</u> A - wysokiej jakości dowody naukowe, B - umiarkowanej jakości, C - niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości</p>
<p>Stanowisko Ekspertów 2013 (Polska)</p>	<p><u>Możliwości terapeutyczne u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 5. z wtórną nadczynnością przytarczyc w Polsce - zalecenia oparte na rekomendacjach KDIGO z 2009 r.</u> Zakresy stężeń parathormonu w surowicy powinny wynosić 2–9-krotność górnego zakresu normy laboratoryjnej. W sytuacji szybkich zmian stężenia PTH w surowicy, należy określić ich trend i podjąć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec późniejszemu przekroczeniu zalecanych wartości; — przy zwiększonych ponad podany powyżej zakres lub szybko zwiększających się stężeniach parathormonu w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kalcytriolu, alfakalcydolu lub aktywnych analogów witaminy D nowej generacji; • kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakami/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, na przykład niewydolności serca, • skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków. <p>Należy przestrzegać następujących dodatkowych zasad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy doborze leku należy kierować się nie tyko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy, • dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany niezawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany), • zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii, • zredukować lub zaprzestać podawania kalcytriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub kalcymimetyku w przypadku wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej,

Organizacja, rok (kraj/region)	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zredukować dawkę lub wstrzymać podawanie kalcymimetyku, jeżeli stężenie PTH w surowicy obniży się do poniżej 2-krotności górnej granicy normy. Jeśli występuje równocześnie hiperfosfatemia powinna ona być korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany, • należy rozważyć paratyreoidektomię w przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu PTH w surowicy przekraczającym znacząco górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) odpornej na farmakoterapię (skojarzenie aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem) i progresji zmian kostnych. <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> brak informacji</p>

Skróty: KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes; PTH – parathormone; GFR – (*ang. glomerular filtration rate*) współczynnik przesączania kłębuszkowego

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od eksperta klinicznego, Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Więcka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii, oceniającą zaproponowane zmiany zapisów programu lekowego B.39. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W raporcie przedstawiono również uzasadnienie zaproponowanych zmian przedstawione przez ich autora, Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Gellerta, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, którego opinię otrzymano w toku korespondencji z MZ.

Zgodnie z opinią Prof. Więcka: proponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie ponieważ wszyscy chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek, niezależnie od rodzaju wykonywanej u nich dializoterapii, odniosą podobne korzyści z jej leczenia. Wg Prof. Więcka wpływ zmian w programie lekowym na wielkość populacji będzie niewielki, ponieważ obecnie w Polsce leczenie metodą dializy otrzewnowej obejmuje jedynie ok. 5% dializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.

Na nieznaczny koszt oraz zbieżność proponowanej zmiany z zapisami ChPL wskazał również Prof. Ryszard Gellert.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zmiany w B.39 „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Ryszard Gellert Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii
<p>Czy zaproponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie?</p> <p>Inne uwagi lub komentarz</p>	<p><i>Zaproponowana zmiana jest zdecydowanie uzasadniona klinicznie i koryguje niedostatek w opisie obecnie obowiązujących kryteriów kwalifikacji do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Wiadomo bowiem, że wtórna nadczynność przytarczyc występuje u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek niezależnie od rodzaju dializoterapii.</i></p> <p><i>Wykluczenie z możliwości leczenia tych chorych, którzy są leczeni innymi metodami dializy niż hemodializa (głównie metodą dializy otrzewnowej ale również i metodą hemodiafiltracji) nie znajduje argumentów zarówno potofizjologicznych jak i klinicznych. Należy przyjąć, że chorzy ci odniosą podobne korzyści z leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jak chorzy leczeni metodą hemodializy (dotychczas obowiązujące kryterium kwalifikacji)."</i></p>	<p><i>Zgodnie z ChPL lek jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dializowanych i ograniczenie programu do tylko jednej metody leczenia, uniemożliwia części pacjentów otrzymanie właściwej terapii.</i></p>
<p>Szacowany wpływ na wielkość populacji w programie lekowym</p>	<p><i>Wpływ na wielkość populacji będzie niewielki, ponieważ obecnie w naszym kraju („Raport o stanie dializoterapii w Polsce w roku 2020”) leczenie metodą hemodializy otrzymuje ok. 95% dializowanych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (poprzednie kryterium kwalifikacji do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc) a pozostałe formy leczenia dializami (głównie dializa otrzewnowa ale również i hemodiafiltracja) obejmują jedynie ok. 5% tej populacji.</i></p>	<p><i>Pacjenci dializowani otrzewnowo stanowią 4% wszystkich dializowanych, a zatem wzrost kosztu programu nie powinien przekroczyć 4%.</i></p>

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

6. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) leczonych w ramach programu lekowego B.39 „Leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” wyniosła kolejno 2 837 w 2017 r., 2 778 w 2018 r., 2 780 w 2019 r. oraz 2 838 w 2020 r. Liczba pacjentów leczonych w PL B.39 pozostawała w latach 2017-2020 na podobnym poziomie ($\pm 2\%$).

Tabela 4. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.39 w latach 2017-2020

Parametr	2017	2018	2019	2020	2017-2020
Liczba pacjentów**	2 837	2 778	2 780	2 838	5 367

** Niepowtarzające się numery PESEL

Analiza danych NFZ wskazuje na znaczący spadek kosztów ponoszonych na refundację cynakalcetu w kolejnych latach. Spadki wydatków na refundację substancji czynnej rok do roku wyniosły -18% w 2018 r., -16% w 2019 r. i -8% w 2020 r. Jednocześnie malały również całkowite koszty ponoszone przez płatnika na świadczenia realizowane w ramach PL B.39 w kolejnych latach (-14%, -11% i -9% w 2020 roku).

Dane dotyczące kosztów ponoszonych przez NFZ na refundację PL B.39 w latach 2017-2020 przedstawiono w tabeli poniżej. Zgodnie z zarządzeniem nr 162/2020/DGL z dnia 30.12.2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe w ramach PL B.39 oprócz wymienionych poniżej świadczeń finansowana może być również hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci, jednak w latach 2017-2020 świadczenie takie nie zostało rozliczone.

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące świadczeń realizowanych w ramach programu lekowego B.39 w latach 2017-2020

Nazwa produktu kontraktowego	Produkt jednostkowy	Parametr	2017	2018	2019	2020
Leki w programie lekowym – leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych	Cinacalcetum - p.o. 1 mg	Krotność rozliczona [mg]	████████	████████	████████	████████
		Wartość rozliczona [zł]	████████	████████	████████	████████
Program lekowy - – leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Krotność rozliczona [liczba]	290	229	204	111
		Wartość rozliczona [zł]	137 479	111 459	130 441	54 610
	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Krotność rozliczona [liczba]	-	1	1	2
		Wartość rozliczona [zł]	-	487	487	1 568
	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Krotność rozliczona [liczba]	21 980	21 922	22 193	22 076
		Wartość rozliczona [zł]	2 312 091	2 447 137	2 705 534	2 514 519
Całkowite koszty świadczeń w PL B.39		Wartość rozliczona [zł]	████████	████████	████████	████████

6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Cel

Oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku wprowadzenia proponowanych zmian w treści programu lekowego B.39 „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.

Perspektywa

Ze względu na brak współpłacenia za lek ze strony pacjentów analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 1-rocznym horyzoncie czasowym (2023).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze:

- istniejący, który zakłada pozostawienie treści PL B.39 w dotychczasowym kształcie;
- nowy, który zakłada rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do PL B.39 do pacjentów dializowanych dowolną metodą, w miejsce wyłącznie hemodializowanych. Rozszerzenie dotyczyłoby zatem głównie pacjentów dializowanych dootrzewnowo.

Liczebność populacji

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych i publikacją "Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2020" pacjenci dializowani dootrzewnowo stanowią 4% pacjentów dializowanych (niezależnie od metody). W 2020 roku było to 800 spośród 19 647 osób.

Z danych refundacyjnych wynika, że jedynie część dializowanych pacjentów jest leczonych farmakologicznie (w ramach programów lekowych) z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc. Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. u pacjentów tych finansowane są świadczenia w ramach dwóch programów:

- B.39 „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”,
- B.69 „Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.

Kryteria włączenia do obu programów są bardzo zbliżone i obejmują pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc, długotrwale leczonych hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Do PL B.69 mogą być kwalifikowani wyłącznie dorośli pacjenci, podczas gdy do B.39 włącza się również dzieci. Treść PL B.69 przedstawiono w załączniku 3 do niniejszego opracowania. Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w obu programach w latach 2017-2020.

Tabela 6. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) leczonych w ramach programów lekowych B.39 i B.69 w latach 2017-2020 i prognoza własna na rok 2023

PL	2017	2018	2019	2020	Prognoza na rok 2023	Źródło
B.39	2 837	2 778	2 780	2 838	2 808	Średnia z lat 2017-2020
B.69	2 090	2 056	1 667	1 456	786	Trend liniowy metodą najmniejszych kwadratów

Ponieważ w latach 2017-2020 liczebność populacji leczonej w PL B.39 pozostawała na bardzo podobnym poziomie (zmiany $\pm 2\%$ rok do roku), przyjęto, że wielkość populacji w kolejnych latach analizy będzie na poziomie średniej rocznej liczby pacjentów leczonych w latach 2017-2020 – 2808 osób. Liczba pacjentów leczonych w PL B.69 wykazuje tendencję spadkową, w związku z czym prognozowaną liczebność populacji leczonej w B.69 w 2023 roku wyznaczono na podstawie trendu liniowego.

W wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet przyjęto, że w przypadku rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do PL B.39 populacja pacjentów leczonych w tym PL wzrośnie o 4% w stosunku do prognozowanej populacji leczonej w B.39 w 2023 roku. W scenariuszu maksymalnym przyjęto, że populacja pacjentów leczonych w B.39 wzrośnie o 4% w stosunku do sumy prognozowanych populacji leczonych w B.39 i w B.69

w 2023 roku (wszystkich pacjentów hemodializowanych leczonych z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc w ramach programów lekowych).

Uwzględnione koszty

Ponieważ z danych NFZ przedstawionych w rozdziale 6.1 wynika, że liczba przyjęć w trybie ambulatoryjnym oraz liczba hospitalizacji jednodniowych związanych z wykonaniem programu przypadających na jednego pacjenta w latach 2017- 2020 pozostawała na zbliżonym poziomie, przyjęto, że liczba tych wizyt przypadająca na pacjenta w roku 2023 będzie równa średniej liczbie wizyt z lat 2017-2020.

Wycenę wizyty ambulatoryjnej i hospitalizacji jednodniowej przyjęto na podstawie Zarządzenie nr 162/2020/DGL z dnia 30.12.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.

W analizie pominięto koszt hospitalizacji (innej niż jednodniowa) związanej z wykonaniem programu lekowego, ponieważ w latach 2017-2020 były one rozliczane jedynie 0-2 razy/rok. Przyjęto więc, że ich koszt jest pomijalny.

Liczbę mg cynekalcetu przypadającą na pacjenta na rok przyjęto na podstawie średniej liczby rozliczonych mg na pacjenta w latach 2017-2020, a koszt 1 mg na podstawie najnowszych danych za rok 2020. Cena 1 mg cynekalcetu w 2020 roku (██████) jest zbliżona do ceny cynekalcetu wynikającej z danych za pierwsze półrocze 2021 roku (██████).

Uwzględnione w analizie dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Parametry kosztowe uwzględnione w analizie

Parametr uwzględniony w analizie		Wartość	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Liczba wizyt/rok	8	Średnia z lat 2017-2020
	Koszt [zł]	108	Zarządzenie nr 162/2020/DGL z dnia 30.12.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	Liczba wizyt/rok	0,07	Średnia z lat 2017-2020
	Koszt [zł]	487	Zarządzenie nr 162/2020/DGL z dnia 30.12.2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Cinacalcetum - p.o. 1 mg	Liczba mg/rok	██████	Średnia z lat 2017-2020
	Koszt [zł]	██████	Najbardziej aktualna cena - zgodnie z danymi za 2020 rok

Wyniki analizy wpływu na budżet

W przypadku wprowadzenia zaproponowanych zmian w PL B.39 populacja pacjentów leczonych w ramach ocenianego PL wzrośnie w 2023 roku o 114 (wariant podstawowy) do 146 osób (wariant maksymalny) w porównaniu do scenariusza, w którym zmiany te nie zostaną wprowadzone.

Prognozowaną liczebność populacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Prognozowana liczebność populacji: scenariusz istniejący oraz nowy

Wariant	I rok
Scenariusz istniejący	2 808
Scenariusz nowy	2 923
Scenariusz nowy – maksymalny	2 955

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku wprowadzenia zaproponowanych zmian w PL B.39. wydatki płatnika publicznego na ten program lekowy [REDACTED] w roku 2023.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet

Scenariusz	Wydatki NFZ [zł]	
	Wariant podstawowy	Wariant maksymalny
Istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285 z późn. zm.), pismem znak PLR.4504.790.2021.EL (data wpływu do AOTMiT 5.01.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych dotyczących zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego:

- B.39 „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”,

wraz z odniesieniem się do oceny populacji pacjentów leczonych w projekcie nowego programu lekowego B.39, jak również zmian obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu zaproponowanych zmian.

Zaproponowana zmiana dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do PL B.39 o pacjentów dializowanych dootrzewnowo. Zgodnie z zaproponowanymi zmianami do PL B.39 kwalifikowaliby się pacjenci długotrwałe leczenie dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek w miejsce pacjentów leczonych wyłącznie hemodializami.

Proponowana zmiana jest w pełni zbieżna z zarejestrowanym wskazaniem.

Ocena kliniczna

Zasadność kliniczna proponowanych zmian została oceniona w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, Charakterystyki Produktów Leczniczych i opinie ekspertów klinicznych.

W 3 rejestracyjnych badaniach RCT (nr badań 20000172, 20000188, 20000183, publikacje Lindberg 2005, Martin 2005, EPAR Mimpara) włączono N=1136 pacjentów dorosłych z wtórną nadczynnością przytarczyc, większość stanowili pacjenci hemodializowani (96%), natomiast pacjentów dializowanych otrzewnowo było n=46 (4%). W przypadku dzieci w rejestracyjnym badaniu RCT (nr badania 20070208, publikacja Warady 2018) włączono N=43 pacjentów, z czego n=16 (37%) pacjentów było dializowanych otrzewnowo, natomiast n=27 (63%) hemodializowanych.

W opisie serii przypadków Bielińska-Ogrodnik 2019 autorzy wskazali, że ryzyko adynamicznej choroby kości jest wyższe u pacjentów dializowanych otrzewnowo niż u hemodializowanych, dlatego należy szczególnie starannie monitorować u nich stężenie parathormonu.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty, w tym 2 wytyczne polskie: Stanowisko Ekspertów z 2013 r. i Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2015 r. oraz 2 wytyczne międzynarodowej organizacji Kidney Disease Improving Global Outcomes z 2012 i 2017 roku.

Zarówno w polskich jak i międzynarodowych rekomendacjach u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5. rekomendowane jest rozpoczęcie dializoterapii. Wytyczne nie odnoszą się do preferowanego rodzaju dializy, zalecana jest zarówno hemodializa, jak również dializa otrzewnowa. W leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, u pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek, niezależnie od metody dializy wytyczne zalecają stosowanie: kalcymimetyku (cynakalcet), kalcytriolu (aktywna forma witaminy D3), analogów witaminy D (np. parykalcytolu), terapii skojarzonej: kalcymimetyk z kalcytriolem lub analogami witaminy D.

Opinie ekspertów

Otrzymało opinię od eksperta klinicznego, Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Więcka, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie nefrologii oraz przedstawiono otrzymane od MZ uzasadnienie proponowanych zmian Prof. dr hab. n. med. Ryszarda Gellerta, Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii.

W opinii Prof. Więcka proponowana zmiana jest uzasadniona klinicznie ponieważ wszyscy chorzy ze schyłkową niewydolnością nerek, niezależnie od rodzaju wykonywanej u nich dializoterapii, odniosą podobne korzyści z jej leczenia. Prof. Ryszard Gellert zwrócił uwagę na zbieżność proponowanej zmiany z zapisami ChPL.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego i wielkość populacji

W przypadku wprowadzenia zaproponowanych zmian w PL B.39:

- populacja pacjentów leczonych w ramach ocenianego PL wzrośnie w 2023 roku o 114 (wariant podstawowy) do 146 osób (wariant maksymalny) i wyniesie odpowiednio 2 923 i 2 955 osób;
- wydatki płatnika publicznego na PL B.39 wzrosną o ok. ██████████ w roku 2023,

w porównaniu do scenariusza, w którym zmiany te nie zostaną wprowadzone.

8. Źródła

Rekomendacje kliniczne

KDIGO 2012	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, Kidney International Supplements, 2012, 2, iv
KDIGO 2017	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD), Kidney International Supplements, 2017, 7, 1–59
Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego 2015	Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące kryteriów jakości leczenia dializami pacjentów z powodu schyłkowej niewydolności nerek, Nefrol. Dial. Pol. 2015, 19, 6-11
Stanowisko Ekspertów 2013	Nowicki M., et al., Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powłok mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK), 2013

Pozostałe publikacje

Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2020	Dębska-Ślizień, et al., Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2020, Nefrol Dial Pol, 2021, 25, 7-20
Bielińska-Ogrodnik 2019	Bielińska-Ogrodnik D., et al., Przypadki nadmiernej supresji przytarczyc u chorych dializowanych otrzewnowo leczonych cynakalcetem, Forum Nefrologiczne 2019, tom 12, nr 1, 41–44, 2019 Via Medica ISSN 1899–3338
EPAR Mimpara	Mimpara Assessment report, European Medicines Agency, 2017
Lindberg 2005	Lindberg J. et al., Cinacalcet HCl, an Oral Calcimimetic Agent for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study, J Am Soc Nephrol 16: 800–807, 2005, doi: 10.1681/ASN.2004060512
Martin 2005	Martin K. et al., First- and second-generation immunometric PTH assays during treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet HCl, Kidney International, 2005
Muppidi 2021	Muppidi V. et al., Secondary Hyperparathyroidism, dostęp online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557822/
Niepolski 2012	Niepolski L., et al., Autonomiczny guzek przytarczyc u chorej dializowanej otrzewnowo zdiagnozowany w trakcie leczenia cynakalcetem — opis przypadku, Forum Nefrologiczne, 2012, vol. 5, no 4, 316–320
Rutkowski 2012	Rutkowski B., et al., Możliwości terapeutyczne u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w Polsce, Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 4, 333–338
Szczekliak 2021	Interna Szczeklika 2021, mały podręcznik, wersja online: https://www.mp.pl/interna/
Warady 2018	Warady B. et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis, Pediatric Nephrology, https://doi.org/10.1007/s00467-018-4116-y

9. Załączniki

9.1. Załącznik 1

Tabela 10. Propozycja zmiany PL B.39 „LECZENIE WTÓRNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH (ICD-10 N 25.8)”

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <p>1) wtórna nadczynność przytarczyc;</p> <p>2) długotrwałe leczenie dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek;</p> <p>3) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii);</p> <p>4) stężenie iPTH > 500pg/ml.</p> <p>2. Kryteria wyłączenia</p> <p>1) osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation);</p> <p>2) przeszczepienie nerki;</p> <p>3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.</p>	<p>1. Dawkowanie cynakalcetu</p> <p>1) Zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę.</p> <p>2) Dawkę cynakalcetu można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia intact PTH (iPTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l).</p> <p>3) U niektórych chorych, dawka początkowa cynakalcetu (30 mg/dobę) może zbyt silnie obniżyć wydzielanie PTH (iPTH) i ewentualnie powodować następczą hipokalcemię), dlatego może zachodzić konieczność ograniczenia dawki leku do podawania rzadszego (tzn. nie każdego dnia, lecz np. co 2-gi dzień). Ostateczna dawka musi uwzględniać wpływ leku na stężenie PTH u indywidualnego pacjenta.</p>	<p>1. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące;</p> <p>2) stężenie wapnia w surowicy;</p> <p>3) stężenie fosforu w surowicy;</p> <p>4) iloczyn Ca x P w surowicy.</p> <p>2. Monitorowanie programu</p> <p>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>

9.2. Załącznik 2

Tabela 11. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 grudnia 2021 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1058.0, Cinacalcet							
Cinacalcet Accord, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909991256654	324,00	340,20	340,20	bezpłatny	0,00
Cinacalcet Accord, tabl. powł., 60 mg	28 szt.	05909991256685	648,00	680,40	680,40	bezpłatny	0,00
Cinacalcet Accord, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	05909991256715	972,00	1020,60	1020,60	bezpłatny	0,00
Mimpara, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909990016297	629,05	660,50	340,20	bezpłatny	0,00
Mimpara, tabl. powł., 60 mg	28 szt.	05909990016341	1201,54	1261,62	680,40	bezpłatny	0,00
Mimpara, tabl. powł., 90 mg	28 szt.	05909990016389	1778,11	1867,02	1020,60	bezpłatny	0,00

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności; UCZ – urzędowa cena zbytu; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania.

9.3. Załącznik 3

Tabela 12. Załącznik B.69. LECZENIE PARYKALCYTOLEM WTÓRNEJ NADCZYNNOSCI PRZYTARCZYC U PACJENTÓW HEMODIALIZOWANYCH (ICD-10 N 25.8) (Obwieszczenie MZ z dnia 20 grudnia 2021 r.)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek od 18 roku życia; wtórna nadczynność przytarczyc; długotrwałe leczenie hemodializą z powodu schyłkowej niewydolności nerek; przeciwwskazania do zastosowania lub niepowodzenie innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii); stężenie iPTH > 500pg/ml. <p>2. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation); przeszczepienie nerki; nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze; wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia. 	<p>Dawkowanie parykalcytolu:</p> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.</p>	<p>1. Monitorowanie leczenia parykalcytolem:</p> <ol style="list-style-type: none"> stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; stężenie w surowicy Ca x P; stężenie wapnia w surowicy; stężenie fosforu w surowicy. <p>2. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia; dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.