



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum)
we wskazaniu:**

wtórna nadciżność 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 alfakalcydolem

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-29/2015

Data ukończenia: 08.01.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.) 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

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

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 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
AKL	analiza kliniczna
ALF	alfakalcydol
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet
BSAP	specyficzna dla kości fosfataza alkaliczna
BSC	leczenie wspomagające (<i>best supportive care</i>)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
Ca	wapń
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN	cynakalcet
CI	przedział ufności (<i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>cost minimization analysis</i>)
CTx	Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide
CUA	analiza kosztów użyteczności (<i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (<i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	dobowa dawka leku
DO	dializa otrzewnowa
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FGF-23	Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (<i>Fibroblast growth factor 23</i>)
GFR	przesączanie kłębuszkowe (<i>glomerular filtration rate</i>)
HD	hemodializa
HTA	ocena technologii medycznych (<i>health technology assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
iPTH	natywny parathormon, kompletna forma parathormonu (<i>intact parathormon</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	intencja leczenia (<i>intention to treat</i>)
i.v.	dożylnie
JSDT	The Japanese Society for Dialysis Therapy
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (<i>life years</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NHANES III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NKF KDOQI	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>number needed to treat</i>)
NOS	The Newcastle-Ottawa Scale
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
P	fosfor
PAR	parykalcytol
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN	przewlekła choroba nerek
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
p.o.	doustnie
PTX	paratyroidektomia
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk</i>)
SE	błąd standardowy
SMC	Scottish Medicines Consortium
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
TRAP-5b	Winianooporna kwaśna fosfataza izoenzym b
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	ultrasonografia
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
VDR	receptor witaminy D (<i>Vitamin D Receptor</i>)

WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
WNP	wtórna nadczynność przytarczyc
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.2.1. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	41
4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	41
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	42

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	51
4.2.2.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52
4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	55
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	55
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	61
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	62
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	67
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	68
5.4.	Komentarz Agencji	68
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
10.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	82
10.1.	Opinie ekspertów klinicznych	82
10.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	84
12.	Źródła.....	87
13.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.10.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2688.2015.HM

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609,
 - Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692.
- Wnioskowane wskazania:
 1. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 3. i 4.) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfacalcydolem
 2. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfacalcydolem

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

- Paricalcitol Teva, 1 mcg, 30 kapsułek –
- Paricalcitol Teva, 2 mcg, 30 kapsułek –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

Wnioskodawca:

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 20.10.2015 r., znak PLR.4600.2688.2015.HM (data wpływu do AOTMiT 20.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609,
- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.11.2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-29/AKa/2015.

Pismem z dnia 13.11.2015 r., znak: PLR.4600.2688.2015.5.HM, Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Dnia 14.12.2015 r. (pismo z dnia 03.12.2015 r.) wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.2688.2015.6.HM, przekazujące uzupełnienia wnioskodawcy względem wymagań minimalnych.

W związku z dalszym brakiem dokonania stosownych uzupełnień analiz przez wnioskodawcę względem wymagań minimalnych zawartych w ww. rozporządzeniu, Agencja pismem z dnia 16.12.2015 r., znak: AOTMiT-OT-4350-29/AKa/2015 ponownie poinformowała Ministra Zdrowia o zaistniałej sytuacji. Dnia 05.01.2016 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.2688.2015.8.HM, przekazujące ponowne uzupełnienia wnioskodawcy względem wymagań minimalnych

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem, ██████████, Kraków, 2015
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.2688.2015.5.HM

- Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.2688.2015.7.HM

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Agencja dwukrotnie informowała wnioskodawcę o braku wystarczającego uzasadnienia i poparcia dowodami naukowymi dla wskazania określonego we wniosku – „po nieskoteczności terapii alfakalcydołem”, z uwagi na brak możliwości odniesienia się do efektywności klinicznej i kosztowej wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji. Ponadto brak poparcia umiejscowienia terapii parykalcytołem w II linii leczenia odpowiednimi dowodami naukowymi nie pozwala na wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności terapii parykalcytołem w tej grupie chorych.

W związku z powyższym zdaniem Agencji przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach AKL nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). Przedłożona AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia), jak również niespełniony jest § 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia dotyczący kryteriów selekcji badań pod względem charakterystyki technologii opcjonalnych.

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

Wnioskodawca w odpowiedzi na ww. uwagi podtrzymał swoje stanowisko, iż *alfakalcydol nie jest właściwym komparatorem w rozważanej populacji docelowej pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia alfakalcydołem.*

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Paricalcitol Teva, 1 mikrogram, kapsułki miękkie, 30 szt. – kod EAN - 5909991144609 Paricalcitol Teva, 2 mikrogramy, kapsułki miękkie, 30 szt. – kod EAN - 5909991144692
Kod ATC	H05BX02
Substancja czynna	Parykalcytol
Wnioskowane wskazanie	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, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem
Dawkowanie	<u>Przewlekła choroba nerek, stadium 3. i 4.</u> Paricalcitol Teva stosuje się raz na dobę codziennie lub trzy razy w tygodniu co drugi dzień. Dawkę początkową ustala się na podstawie wyjściowego stężenia natywnego parathormonu (iPTH): <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 500 pg/ml – 1 mcg/dzień codziennie lub 2 mcg/dzień 3 x w tyg.; • >500 pg/ml – 2 mcg na dzień codziennie lub 4 mcg na dzień 3 x w tyg. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH w surowicy lub osoczu, monitorując stężenie wapnia i fosforu w surowicy. <u>Przewlekła choroba nerek, stadium 5.</u> Paricalcitol Teva podaje się trzy razy w tygodniu co drugi dzień. Dawkę początkową produktu Paricalcitol Teva w miligramach ustala się na podstawie wyjściowego stężenia iPTH (według wzoru: pg/ml)/60 lub (pmol/l)/7. Początkowa dawka maksymalna wynosi do 32 mikrogramów. Kolejne dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH oraz stężenia wapnia i fosforu w surowicy.
Droga podania	Podanie doustne (p.o.).
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D. W przeciwieństwie do kalcytriolu wybiórczo aktywuje on receptory witaminy D (ang. <i>vitamin D receptor</i> , VDR). Jednocześnie parykalcytol nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Aktywuje on również receptory wrażliwe na wapń w przytarczycach. W wyniku tego wpływa na zmniejszenie stężenia iPTH, hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie iPTH z minimalnym wpływem na stężenie wapnia i fosforu. Może on także działać bezpośrednio na komórki kostne powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia iPTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Źródło: ChPL Paricalcitol Teva

iPTH -intact parathormon – suma stężeń parathormonu i fragmentu jego łańcucha aminokwasowego

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.06.2014 r., URPL
Zarejestrowane 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	n.d.

Źródło: ChPL Paricalcitol Teva

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Paricalcitol Teva we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Jednakże wcześniejszej ocenie podlegał parykalcytol podawany dożylnie, stanowiący komparator dla wnioskowanej technologii stosowanej u pacjentów w 5. stadium PChN hemodializowanych w analizie wnioskodawcy.

Produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) 5 µg/5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wskazaniu „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego podlegał ocenie Agencji w 2014 r. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali za zasadne objęcie refundacją ww. produkt leczniczy w ramach programu lekowego, pod warunkiem ustanowienia dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka.

Źródło: Stanowisko RP nr 368/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.; Rekomendacja Prezesa nr 262/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.

W 2012 r. ocenie Agencji podlegał produkt leczniczy Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”. Powyższy produkt leczniczy uzyskał negatywną rekomendację m.in. ze względu na fakt, iż zidentyfikowano sprzeczności między złożonymi analizami wnioskodawcy a projektem programu lekowego. Ponadto wyniki przekazanej Agencji analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet obciążone były dużym stopniem niepewności.

Źródło: Rekomendacja Prezesa Agencji nr 117/2012 z dnia 19 listopada 2012 r.

Przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej był również lek cynakalcet, dla którego wydano 2 stanowiska oraz 1 uchwałę. Cynakalcet otrzymał negatywną opinię dotyczącą finansowania w ramach wykazu leków refundowanych, jednak Rada rekomendowała finansowanie go w ramach programu terapeutycznego z uwagi na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowania terapii.

Źródło: Stanowisko RK nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r., Stanowisko RK nr 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r., Uchwała RK nr 38/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Paricalcitol Teva, 1 mcg, 30 kapsułek – [redacted] Paricalcitol Teva, 2 mcg, 30 kapsułek – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniach określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%

Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 3. i 4.) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem. 2. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	N/d

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i warunków refundacji

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 alfakalcydołem”, 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 alfakalcydołem. 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 alfakalcydołem” na podstawie mierzalnych wyników klinicznych.

W szczególności zaznaczyć jednak należy, że sformułowane przez wnioskodawcę pytanie ankietowe skierowane do eksperta klinicznego (opinia kilkakrotnie przywoływana w analizach wnioskodawcy) może budzić wątpliwości co do jej obiektywizmu. Ekspert, odpowiadając na pytanie odnoszące się do sposobu dalszego leczenia w rozważanej populacji pacjentów, u których stwierdza się nieskuteczność terapii alfakalcydołem wskazał, iż jedyną opcją terapeutyczną pozostaje w tym przypadku podawanie parykalcytolu. W tej sytuacji należy zwrócić uwagę, że pytanie wyklucza możliwość wskazania opcji zastąpienia przez parykalcytol terapii alfakalcydołem. Tymczasem zgodnie z opinią eksperta Agencji prof. Alicji Dębskiej-Ślizień w przypadku objęcia wnioskowanego leku refundacją, lek ten prawdopodobnie zastąpiłby w 20-30% alfakalcydol we wszystkich populacjach objętych wskazaniem. Natomiast zdaniem prof. Andrzeja Lewińskiego *argumenty merytoryczne są na tyle istotne, że u wielu chorych alfakalcydol powinien być zastąpiony przez parykalcitol*.

W związku z powyższym istnieje prawdopodobieństwo, iż w przypadku wpisania leku na listę leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, lek pomimo ograniczenia wskazań objętych refundacją do niepowodzenia terapii alfakalcydołem będzie stosowany w szerszej populacji, tj. bez względu na to czy terapia alfakalcydołem była wcześniej stosowana czy nie.

Aktualnie alfakalcydol stanowi standard leczenia w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek i powinien być traktowany jako refundowana technologia opcjonalna w grupie pacjentów w 3.- 4. stadium PChN oraz w 5. stadium PChN dializowanych otrzewnowo.

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.

Zastosowany przez wnioskodawcę zabieg polegający na ograniczeniu wskazania refundacyjnego dla wnioskowanego leku, w opinii Agencji ma na celu wykluczenie alfakalcydolu jako podstawowego komparatora. Postępowanie takie należy zatem uznać za niezasadne oraz niezgodne z dobrą praktyką kliniczną, co opisano powyżej. Agencja nie zgadza się w związku z powyższym na pominięcie alfakalcydolu jako podstawowego komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej.

W związku z powyższym wyniki analiz dostarczonych przez wnioskodawcę nie spełniają nie tylko wymagań prawnych opisanych w ramach wymagań minimalnych lecz także i przede wszystkim nie odpowiadają podstawowym zasadom w zakresie przeprowadzania oceny technologii medycznej, w związku z czym nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania na temat zasadności objęcia refundacją leku Paricalcitol Teva we wnioskowanych wskazaniach.

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie parykalcytolu do nowej grupy limitowej. Propozycja ta budzi wątpliwości w związku z brakiem przedłożenia analiz zawierających badania bezpośrednio porównujące skuteczność technologii wnioskowanej z alfakalcydołem, który jest lekiem refundowanym obecnie w ocenianej populacji chorych (grupa limitowa Witamina D i jej analogi). Utworzenie odrębnej grupy limitowej byłoby uzasadnione w momencie gdy nie istniałaby grupa limitowa dla preparatów, które miałyby te same wskazania, zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności (art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej).

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) to utrzymująca się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowość w budowie i czynności nerek. Stopień zaawansowania choroby i ryzyko następstw klinicznych z nią związanych ocenia się na podstawie wielkości GFR (ang. *glomerular filtration rate*, przesączanie kłębuszkowe) i albuminurii (Szczeklik 2014).

Tabela 5 Stopnie przewlekłej niewydolności nerek na podstawie GFR

Kategoria GFR	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis
G1	≥ 90	Prawidłowe lub zwiększone GFR.
G2	60–89	Niewielkie zwiększenie GFR.
G3a	45–59	Zmniejszenie GFR między niewielkim a umiarkowanym.
G3b	30–44	Zmniejszenie GFR między umiarkowanym a ciężkim.
G4	15–29	Ciężkie zmniejszenie GFR.
G5	< 15	Schyłkowa niewydolność nerek.

Źródło: Szczeklik 2014

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) rozpoczyna się u większości pacjentów z $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, czyli w 3. stopniu PChN. Jest ona odwracalnym stanem, w którym dochodzi do zwiększonej sekrecji parathormonu (iPTH) z powodu zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc.

Epidemiologia

WNP występuje w zasadzie u wszystkich osób z $GFR < 45 \text{ ml/min}$, co odpowiada 3., 4. i 5. stadium PChN. Ekstrapolowana na podstawie danych z USA liczba osób chorych na PChN w Polsce wynosi 4–5 mln, w tym w kategorii G3 (chorzy z GFR w przedziale 59-30 ml/min) - 1,5–2 mln (Szczeklik 2014). Gdy GFR wynosi 15-20 ml/min/1,73 m² (G4-G5 – według tabeli powyżej), należy rozpocząć przygotowywanie pacjenta do leczenia nerkozastępczego (hemodializa lub dializa otrzewnowa). Liczba pacjentów w Polsce poddawanych dializoterapii w 2008 r. wynosiła ogółem 15 800, z czego 14 777 leczono hemodializą (HD), a 1022 dializą dootrzewnową (DO) (Rutkowski 2010). Według danych pochodzących z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce”, na przestrzeni lat 1986–2008 zauważalny był wzrost liczby pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu, który na początku omawianego okresu kształtował się na poziomie 17 osób na milion mieszkańców i systematycznie rósł do wartości 130 osób na milion mieszkańców Polski w 2008 roku. 51% pacjentów miało poziom iPTH w surowicy większy niż 300 pg/ml, co wskazuje na wtórną nadczynność przytarczyc. Dane pochodzące z Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują, że jedynie 24% chorych dializowanych ma pożądane wartości iPTH, natomiast około 30% pacjentów miało istotnie podwyższone wartości parathormonu (>500 pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc (Szczeklik 2011).

Etiologia

Hipokalcemia jest główną przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc – u dorosłych głównie z powodu podwyższonego poziomu fosforu w surowicy i innych mechanizmów związanych z ostrą i przewlekłą chorobą nerek. Sporadycznie WNP rozwija się w konsekwencji mutacji inaktywującej receptora wapniowego (u chorych z rodzinną hiperkalcemią hipokalcjuriyczną) lub blokadą tego receptora przez swoiste przeciwciała (Szczeklik 2011).

Hipokalcemia jest spowodowana hiperfosfatemią, opornością kości na działanie iPTH oraz niedoborem i zaburzeniami metabolizmu witaminy D. Powoduje ona nasilenie wydzielania iPTH, który nasila osteolizę, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego.

Hiperfosfatemia powstaje w wyniku upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego uwalniania z kości pod wpływem iPTH. Zwiększony poziom fosforu w surowicy wpływa hamująco na wytwarzanie kalcytriolu oraz pobudza przytarczycę do wydzielania iPTH.

Wpływ na rozwój WNP ma również niedobór kalcytriolu, który hamuje bezpośrednio wydzielanie iPTH przez przytarczycę i uwrażliwia je na hamujące działanie wapnia (Szczeklik 2011).

Obraz kliniczny

Wtórna nadczynność przytarczyc rozwija się u niemal wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą niewydolnością nerek (Szczeklik 2011, Coladonato 2002). Wtórna nadczynność przytarczyc nie ma specyficznych objawów. Podobne dolegliwości mogą występować w osteodystrofii nerkowej z wolną przemianą kostną (adynamiczna choroba kości). Chorzy skarżą się na bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśniowej (manifestująca się zwłaszcza trudnościami w chodzeniu), niekiedy uporczywy świąd. Ponadto ocenia się, że w przebiegu WNP u 10–20% chorych występują patologiczne złamania kości. (Sherrard 1993). Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien (Szczeklik 2011). Złogi soli wapnia stwierdzone w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy. Inne typowe miejsca wytrącania się złogów wapniowych to ściany naczyń krwionośnych i zastawki serca (Kokot 2000).

Diagnostyka

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc dokonuje się na podstawie oceny poziomu parathormonu (iPTH) w surowicy:

- Prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10–60 pg/ml.

- U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia iPTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium przewlekłej choroby nerek (Coladonato 2002, NHANES III).
- Optymalny poziom iPTH u chorych z $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, którzy nie są leczeni dializami, nie jest znany.
- Zgodnie z nowymi wytycznymi KDIGO, u pacjentów w 5. stadium przewlekłej choroby nerek poddawanych dializom zaleca się utrzymywanie poziomu iPTH w granicach od 2 do 9-krotności górnej granicy normy (w zależności od rodzaju testu). (Według Szczeklik 2014 górne granice przedziałów dla testów mogą wynosić od 140 do 600 pg/ml) (Szczeklik 2014).
- Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc (Coladonato 2002, NHANES III).

Diagnostyka biochemiczna zalecana u chorych z PChN obejmuje także okresowe oznaczenia stężenia wapnia, fosforu i fosfatazy zasadowej w surowicy krwi. Dodatkowe badania zalecane w przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń obejmują ocenę stężenia witaminy D (25-hydroksypochoicznej i ewentualnie — w zależności od możliwości — kalcytriolu) oraz różnych osoczowych wskaźników przemiany kostnej (Nowicki 2009). Wśród badań pomocniczych wymienia się również badanie stężenia FGF-23 i białka Klotho (Szczeklik 2014).

Leczenie i cele leczenia

Nadzorowanie prawidłowości leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc polega przede wszystkim na częstym oznaczaniu stężeń wapnia i fosforanów w surowicy krwi (Szczeklik 2011).

We wtórnej nadczynności przytarczyc stosuje się leczenie przyczynowe (leczenie PChN), a jeśli nie jest to możliwe stosuje się leczenie objawowe (Szczeklik 2014).

Do produktów leczniczych stosowanych w WNP należą:

- węglan wapnia lub octan wapnia (nieдоступny w Polsce),
- aktywne metabolity witaminy D lub jej analogi,
- niewapniowe związki chelatujące fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan sewelameru lub węglan lantanu, wodorotlenek glinu),
- kalcymimetyki (cynakalcet).

We wczesnych stadiach choroby nerek poziom kalcytriolu pozostaje w normie, natomiast poziom parathormonu jest podwyższony. Poziom fosforanów pozostaje w normie dzięki indukowanemu przez zwiększone wydzielanie parathormonu zwiększonemu wydalaniu fosforanów z moczem. W takiej sytuacji ograniczenie w diecie produktów zawierających fosforany wpływa na wzrost poziomu kalcytriolu i zmniejsza wydzielanie parathormonu przez przytarczycę (Delmez 1992). Dlatego jako pierwszy etap leczenia WNP wskazuje się ograniczenia dietetyczne i/lub podawanie związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym (Quarles 2015). Ze względu na związek pomiędzy zawartością fosforanów i białka w pokarmie, zbyt agresywne ograniczanie pokarmów bogatych w fosforany może wpływać na rozwój niedożywienia. Niedożywienie białkowe wiąże się natomiast ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności. Dlatego też niektórzy autorzy wskazują na potencjalne ryzyko ograniczania podaży produktów bogatych w fosforany (Waheed 2013). Następnym krokiem jest ocena czy dotychczasowe postępowanie jest wystarczające. W momencie gdy terapia jest niewystarczająca, do prowadzonych interwencji dodaje się kalcymimetyk lub analogi witaminy D. Ostatnim etapem jest dostosowanie odpowiednich dawek związków wiążących fosforany, aktywnych form witaminy D i cynakalcetu (Quarles 2015). W celu zmniejszenia poziomu iPTH można stosować kombinację aktywnych metabolitów wit. D z kalcymimetykami. W przypadku hiperkalcemii i hiperfosfatemii w pierwszej kolejności stosuje się kalcymimetyk.

Wskazaniem do leczenia operacyjnego w razie wystąpienia trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc, czyli stanu, w którym nadczynności przytarczyc towarzyszy hiperkalcemia oraz w przypadku nieskuteczności leczenia zachowawczego jest:

- poziom iPTH w surowicy $> 1000 \text{ pg/ml}$ pomimo prowadzonego leczenia
- obecność hiperkalcemii $> 3 \text{ mmol/}$ (12 mg/dl)
- uporczywy świąd skóry
- bóle kostne
- obecność zwapnień pozakostnych i ciężkiej miopatii (Szczeklik 2014).

Przebieg naturalny i rokowanie

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą postępującą. W miarę jej trwania dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptorów wapniowych, skutkiem czego do zahamowania syntezy i wydzielania iPTH niezbędne stają się coraz wyższe stężenia wapnia (Program Terapeutyczny. Załącznik nr 42 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku).

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładania się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych (Blacher 2001, Goodman 2001). Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami iPTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca (Szczeklik 2011, Coladonato 2002).

Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego kalibru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji (Meissner 2006).

Źródło: AOTM-OT-4351-33/2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji wyliczonej przez wnioskodawcę wielkości populacji Agencja zwróciła się z prośbą do NFZ o dane dotyczące liczby pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające parykalcitol, alfakalcydol i cynakalcet, u których postawiono rozpoznanie N00-N29 według klasyfikacji ICD-10 z wyszczególnieniem podkodów w obrębie tych rozpoznań oraz stosowanych u ww. pacjentów świadczeń: hemodializy, dializy otrzewnowej, usunięcia przytarczyc, przeszczepu nerki/nerek oraz wartości refundacji i liczby zrefundowanych u ww. pacjentów opakowań produktów leczniczych wymienionych na wstępie.

W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 18 grudnia 2015 r. znak: DGL.4502.304.2015.W.35371.PD dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem N00-N29 przyjmujących alfakalcydol, cynakalcet oraz parykalcitol dożylnie oraz liczby pacjentów przyjmujących cynakalcet, u których przeprowadzono paratyroidektomię oraz przeszczep nerki lub nerki i trzustki.

Tabela 6 Liczba pacjentów z rozpoznaniem N00-N29 w podziale na lata 2012–2015 – dane NFZ

Rok	Populacja pacjentów na podstawie danych dot. Refundacji**	Liczba pacjentów
2012	Pacjenci z rozpoznaniem N00-N29 ogółem	793 958
	ALF	24 661
	CIN	3 256
	CIN i ALF	1 648
	Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc (w populacji CIN)	54
	Przeszczepienie nerki (dorośli i dzieci) (w populacji CIN)	197
	Przeszczepienie nerki i trzustki (w populacji CIN)	1
2013	Pacjenci z rozpoznaniem N00-N29 ogółem	800 938
	ALF	25 197
	CIN	3 283
	CIN i ALF	1 689
	Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc (w populacji CIN)	32
	Przeszczepienie nerki (w populacji CIN)	175
	Przeszczepienie nerki i trzustki (w populacji CIN)	3
2014	Pacjenci z rozpoznaniem N00-N29 ogółem	812 707
	ALF	26 189

Rok	Populacja pacjentów na podstawie danych dot. Refundacji**	Liczba pacjentów
	CIN	3 523
	CIN i ALF	1 792
	Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc (w populacji CIN)	48
	Przeszczepienie nerki (dorośli i dzieci) (w populacji CIN)	187
	Przeszczepienie nerki i trzustki (w populacji CIN)	1
2015 (styczeń - czerwiec)	Pacjenci z rozpoznaniem N00-N29 ogółem	520 796
	ALF	18 295
	CIN	3091
	CIN i ALF	1 276
	PAR i.v.*	0
	Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc (w populacji CIN)	20
	Przeszczepienie nerki (w populacji CIN)	85
	Przeszczepienie nerki i trzustki (w populacji CIN)	1

ALF – alfakalcydol, CIN – cynakalcet, PAR i.v. – parykalcytol podawany dożylnie

* lek dostępny w ramach programu lekowego od 2015 roku - pierwszy raz znalazł się na wykazie leków refundowanych na Obwieszczeniu MZ z dnia 20 lutego 2015 r.

** jeśli nie zaznaczono inaczej świadczenia wykonano w populacji osób dorosłych

Komentarz analityków Agencji do liczebności populacji wnioskowanej

Na podstawie udostępnionych przez NFZ danych, nie było możliwe wyekstrahowanie informacji dot. liczby i rodzajów wykonanych świadczeń u pacjentów z rozpoznaniem N00-N29 przyjmujących alfakalcydol (nie przekazano informacji dot. procedur realizowanych na rzecz tych pacjentów) oraz określenie czy pacjent przyjmujący pierwotnie alfakalcydol po niepowodzeniu leczenia kontynuował leczenie innym lekiem. Tym samym, otrzymane dane nie pozwalają na określenie populacji po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem.

Udostępnione dane NFZ pozwoliły jedynie na określenie liczebności populacji pacjentów z rozpoznaniem choroby układu moczowego ogółem, przyjmujących alfakalcydol, których liczba w 2014 roku wynosiła ok. 26 tys. Jest to zdaniem Agencji populacja zbliżona do populacji pacjentów z PChN i współwystępującą wtórną nadczynnością przytarczyc. Jednakże nie jest możliwe określenie liczebności poszczególnych populacji wskazanych we wniosku tj. pacjentów w 3., 4. i 5. stadium PChN.

Przyjmując, za ekspertem Agencji, iż parykalcytol zastąpi alfakalcydol (stosowany przez 26 tys. chorych) w 20-30%, można przyjąć, iż populacja pacjentów, którzy potencjalnie mogliby rozpocząć terapię parykalcytolem p.o. obejmie 5 200 - 7 800 pacjentów.

Należy mieć na uwadze liczne ograniczenia powyższych oszacowań. Przede wszystkim otrzymane wartości nie odzwierciedlają w pełni populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w grupie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, gdyż rozpoznania N00-N29 obejmują również stany ostre. Ponadto alfakalcydol może być stosowany również w innych wskazaniach, a fakt przyjmowania przez pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą układu moczowego alfakalcydolu nie wyklucza innych chorób wymagających jego stosowania.

Jednocześnie NFZ przekazał informacje dotyczące obecnie realizowanych programów lekowych na rzecz pacjentów hemodializowanych. Dane dotyczące populacji pacjentów, u których stosowany jest cynakalcet wskazują na tendencję wzrostową jego wykorzystania. Według udostępnionych danych liczebność populacji stosującej cynakalcet wynosiła w 2014 r. 3 523. Pomiędzy rokiem 2013 a 2014 odnotowano 7% wzrost liczby pacjentów przyjmujących ten lek w ramach programu lekowego. Z danych przekazanych przez NFZ wynika, iż około 50% pacjentów przyjmujących cynakalcet w poszczególnych latach przyjmowało również alfakalcydol. Uzyskane dane nie pozwalają jednak na ocenę czy technologie te były stosowane u pacjentów jednocześnie, czy cynakalcet stanowił kolejny etap leczenia po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem.

W odniesieniu do danych dotyczących parykalcytolu stosowanego dożylnie, dane NFZ wskazują, iż lek ten do czerwca 2015 r. nie został zrefundowany żadnemu pacjentowi, co może wynikać z faktu, iż lek ten znajduje się na liście leków refundowanych od 1 marca 2015 r.

Podsumowując, zdaniem analityków Agencji dane przekazane przez NFZ dotyczące populacji, w której stosowany jest alfakalcydol mają charakter pogładowy i nie odzwierciedlają w pełni rzeczywistej liczby pacjentów z PChN z WNP. Dane dotyczące terapii cynakalcetem pozwalają na określenie populacji pacjentów z PChN w 5. stadium objętej programem lekowym.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zapobiegania i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc w populacji pacjentów z PChN. Odnaleziono 7 rekomendacji:

- 2 wytyczne polskie: Stanowisko Ekspertów z 2015 r. oraz Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii z 2013 r.;
- 1 wytyczne międzynarodowe: KDIGO 2009;
- 1 wytyczne europejskie: NICE 2007;
- 2 wytyczne północnoamerykańskie: NKF KDOQI 2003 i 2005;
- 1 wytyczne japońskie: JSDT 2008.

Wszystkie ww. rekomendacje zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

Pierwszym etapem postępowania w WNP jest wprowadzenie ograniczeń dietetycznych oraz leków wiążących fosforany. Według odnalezionych rekomendacji klinicznych, w farmakoterapii wtórnej 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. **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.**

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
<p>Stanowisko Ekspertów 2015</p> <p>Polska</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania parykalcytolu w PChN w 3.–4. stadium.</u></p> <p>Optymalne wartości iPTH w surowicy nie są znane, jednak powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej i nie powinny przekraczać 120 pg/ml;</p> <p>Zaleca się ograniczanie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, suplementację wapnia i witaminy D, zaczynając od postaci nieaktywnych (cholekalcyferol);</p> <p>Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię u pacjentów niedializowanych w 3.-5. stopniu PChN należy rozpocząć od skorygowania hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D. • włączenie aktywnych postaci witaminy D wskazane jest, jeżeli stężenie iPTH stale rośnie i utrzymuje się powyżej normy pomimo ograniczenia fosforanów w diecie, stosowania leków wiążących fosforany, suplementacji wapnia i witaminy D w postaci nieaktywnej; • w 3.–4. stopniu PChN nie ustalono wskazań do stosowania kalcymimetyków. • Parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu. Zalecane dawkowanie parykalcytolu wynosi 2 mcg 3 razy w tygodniu albo 1 mcg codziennie przy iPTH < 500 pg/ml lub 4 mcg 3 razy w tygodniu albo 2 mcg codziennie przy iPTH > 500 pg/ml;
<p>KK (Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii) 2013 Polska</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 3. i 4. PChN</u></p> <p>Optymalne stężenia iPTH w surowicy nie są znane, jednak powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej. Przy podwyższonym poziomie iPTH w pierwszej kolejności należy korygować zaburzenia mogące stanowić jego przyczynę: hiperfosfatemię, hipokalcemię, niedobór witaminy D. Postępowanie obejmuje zastosowanie: ograniczenia podaży fosforu w diecie, leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, suplementacji wapnia i preparatów witaminy D – najpierw w postaci nieaktywnej, a w przypadku oporności na leczenie – w postaci aktywnej.</p> <p>Nie ustalono wskazań do podawania kalcymimetyków w tej grupie chorych.</p> <p>Nie ma możliwości określenia stopnia zaawansowania PChN, przy którym należy rozpocząć podawanie aktywnych preparatów witaminy D, wydaje się jednak, że podstawową przesłanką do takiego leczenia powinno być <u>zwiększające się stężenie iPTH w surowicy przy braku skuteczności podawania nieaktywnej witaminy D (np.: cholekalcyferolu) i po skorygowaniu ewentualnej hiperfosfatemii lub hiperkalcemii.</u></p> <p>Aktywne postacie witaminy D mogą się różnić zdolnością do wywoływania hiperkalcemii, pomimo podobnej skuteczności. Aktywne analogi witaminy D nowej generacji (parykalcytol, dokserkalcyferol i inne) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż kalcytriol i alfakalcydol.</p> <p>W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu iPTH w surowicy przekraczającym znacząco górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) opornej na farmakoterapię z wykorzystaniem preparatów aktywnej witaminy D i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyroidektomię.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5. PChN</u></p> <p>Zalecane zakresy stężeń iPTH w surowicy stanowią 2–9-krotność górnego zakresu normy (do 60 pg/ml). W sytuacji szybkich zmian wartości iPTH w surowicy należy określić ich trend i wdrożyć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec przekroczeniu zalecanych wartości.</p> <p>Przy zwiększonym zakresie stężenia iPTH ponad podany powyżej lub szybko zwiększających się stężeniach iPTH 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 ≥ 1 zabiegu operacyjnym usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakiem/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca, • skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków. <p>Dodatkowo :</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem iPTH, ale również stężeniem wapnia i fosforu w surowicy, • dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie iPTH, 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), • należy zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D – przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii, • należy zredukować dawkę lub wstrzymać podawanie kalcymimetyku – przy wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej, • należy zredukować lub zaprzestać podawania kalcytriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kalcymimetyku – jeżeli stężenie iPTH w surowicy obniży się do poniżej 2-krotności górnej granicy normy. Jeśli występuje równocześnie w takim przypadku hiperfosfatemia powinna ona być korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany,</p> <ul style="list-style-type: none"> • paratyroidektomia – do rozważenia w przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu iPTH 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.
Rekomendacje zagraniczne	
<p>KDIGO 2009 Międzynarodowe <u>Źródło finansowania:</u> Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, JC Penney, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, National Kidney Foundation—Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Roche, Shire, Transwestern Commercial Services, and Wyeth</p> <p>Informacja o konflikcie interesów autorów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 3–5. PChN bez dializ:</u></p> <p>W rozpatrywanej grupie chorych nie ma określonych optymalnych stężeń iPTH w surowicy. W sytuacji, gdy stężenie iPTH zwiększa się ponad normę, sugerowane jest w pierwszej kolejności rozpatrzenie u chorych zaburzeń mogących być tego przyczyną, czyli: hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D. W przypadku potwierdzenia tych zaburzeń rekomendowane jest zastosowanie: ograniczenia podaży fosforu w diecie, leków wiążących fosforany, suplementacji wapnia i/lub preparatów witaminy D.</p> <p>W sytuacji, gdy stężenie iPTH w surowicy stale wzrasta i jego wartość jest stale wyższa od dopuszczalnych norm pomimo zastosowania wyżej wymienionych rekomendacji, sugerowane jest wdrożenie do leczenia kalcytriolu/analogów witaminy D.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5 PChN:</u></p> <p>Zaleca się utrzymywanie stężenia iPTH w zakresie 2–9-krotności górnego zakresu normy. Rozpoczęcie lub zmianę leczenia zaleca się w przypadku znaczących zmian poziomu iPTH w surowicy, aby uniknąć przekroczenia stężenia iPTH poza zakres zalecany.</p> <p>Farmakoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku podwyższonego lub rosnącego poziomu iPTH zaleca się kalcytriol, analogi witaminy D, kalcymimetyki lub połączenie kalcymimetyków i kalcytriolu lub analogów witaminy D w celu jego obniżenia, • jeżeli poziom iPTH spadnie dwukrotnie poniżej górnej granicy właściwego zakresu stężeń, sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu, analogów witaminy D i/lub kalcymimetyków. <p>Początkowy wybór leku w leczeniu podwyższonego poziomu iPTH należy brać pod uwagę stężenie Ca i P w surowicy oraz inne zmiany związane z powikłaniami mineralnymi i kostnymi (dawkowanie wapniowych i niewapniowych związków wiążących P należy właściwie dostosować, aby leczenie zaburzeń iPTH nie wpływało na poziom Ca i P)</p> <p>Dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku hiperkalcemii zaleca się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu, lub innych analogów witaminy D, • w przypadku hiperfosfatemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcytriolu, lub innych analogów witaminy D, • w przypadku hipokalcemii sugeruje się zmniejszenie dawki lub odstawienie kalcymimetyków, w zależności od nasilenia, współistniejącego leczenia i objawów klinicznych, <p>W 3–5 stadium PChN z ciężką nadczynnością przytarczyc, która nie reaguje na farmakoterapię, sugeruje się usunięcie przytarczyc.</p>
<p>JSDT 2008 Japonia</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek dializowanych:</u></p> <p>Gdy stężenie iPTH znacznie przekracza górną granicę normy, jednocześnie stężenie fosforu i wapnia w surowicy znajduje się poniżej górnej granicy normy, należy obniżyć stężenie iPTH za pomocą preparatów aktywnej formy witaminy D.</p> <p>Terapię aktywną formą witaminy D uznaje się za skuteczną, gdy stężenia krążącego we krwi fosforu, wapnia i iPTH utrzymują się jednocześnie w granicach normy. <u>Należy unikać kontynuowania bezcelowego leczenia aktywną formą witaminy D w przypadkach odpornej na leczenie farmakologiczne wtórnej nadczynności przytarczyc.</u> W takich sytuacjach należy rozważyć interwencyjną terapię przytarczyc (np. ich usunięcie). Czasami przydatne jest przewidzenie długoterminowej skuteczności przyjmowania aktywnej formy witaminy D przed lub podczas leczenia. W tym celu stosuje się często USG przytarczyc.</p>
<p>NICE 2007 Wielka Brytania</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><u>Cynakalceet w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, dializowanych:</u></p> <p>Celem leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc jest kontrola poziomu fosforanów, iPTH i wapnia. Konwencjonalna terapia obejmuje modyfikację diety w celu zmniejszenia spożycia fosforanów, stosowanie związków wiążących fosforany, hydroksylowane sterole witaminy D (kalcytriol i alfacalcidol) lub syntetyczny analog witaminy D – parykalcitol oraz modyfikację schematu leczenia dializacyjnego. W ciężkich przypadkach nadczynności przytarczyc może być potrzebne całkowite lub częściowe usunięcie przytarczyc.</p> <p>Cynakalceet nie jest zalecany do rutynowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Jest natomiast zalecany w leczeniu odpornej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (w tym z kalcyfikacją) tylko w</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> wysoce niekontrolowanego stężenia iPTH (> 85 pmol/l [800 pg/ml]), opornego na leczenie standardowe oraz normalnego lub wysokiego stężenia wapnia w surowicy; przeciwwskazań do chirurgicznego usunięcia przytarczyc. <p>Odpowiedź na leczenie powinna być regularnie monitorowana. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie gdy zmniejszenie stężenia w osoczu iPTH wynosi 30% lub więcej w ciągu 4 miesięcy leczenia, uwzględniając odpowiednie zwiększenie dawki.</p>
<p>NKF KDOQI 2005 (dzieci) Stany Zjednoczone <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>Informacja o konflikcie interesów autorów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci w stadium 2.–4. PChN:</u></p> <p>Terapia kalcytriolem rekomendowana jest w sytuacji, gdy stężenie 25-hydroksy witaminy D (witaminy 25(OH)D) w surowicy wynosi >30 ng/ml (75 nmol/L), a stężenie iPTH przekracza zakres normy dla danego stadium PChN.</p> <p>Aktywne sterole witaminy D rekomendowane są tylko u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy wynoszącym <10 mg/dl (2,37 mmol/L) oraz ze stężeniem fosforu w surowicy mniejszym niż górny zakres normy (wyznaczony odpowiednio dla wieku pacjenta).</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia aktywnymi sterolami witaminy D, stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być mierzone co miesiąc przez okres 3 miesięcy, a następnie przynajmniej raz na trzy miesiące, również stężenie iPTH w surowicy powinno być mierzone co najmniej co trzy miesiące.</p> <p>Dawkowanie aktywnych form witaminy D powinno być zgodne z następującymi schematami:</p> <ul style="list-style-type: none"> w przypadku gdy stężenie iPTH spadnie do poziomu poniżej zakresu normy wyznaczonego dla odpowiedniego stadium PChN, terapia aktywnymi sterolami powinna być wstrzymana do momentu, kiedy stężenie iPTH w surowicy nie wzrośnie powyżej pożądanego zakresu, a następnie powinna zostać wznowiona z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki aktywnych form witaminy D. Jeżeli wcześniej stosowano dawkę aktywnej formy witaminy D wynoszącą poniżej 0,25 µg w kapsułce lub 0,05 µg w postaci cieczy, rekomendowane jest stosowanie leku co drugi dzień; w sytuacji, gdy stężenie wapnia w surowicy przekracza 10,2 mg/dl (2,37 mmol/L), terapia aktywnymi sterolami witaminy D powinna być wstrzymana dopóki stężenie wapnia w surowicy nie spadnie do <9,8 mg/dl (2,37 mmol/L) – wówczas leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki. W sytuacji, gdy stosowana dawka aktywnej formy witaminy D była najniższą z możliwych, rekomendowane jest podawanie leku co drugi dzień; w sytuacji, gdy stężenie fosforu w surowicy wzrośnie powyżej górnego zakresu normy odpowiedniego dla danego wieku, terapia aktywną postacią witaminy D powinna być wstrzymana – należy rozpocząć stosowanie leków wiążących fosforany lub zwiększyć ich dawki do momentu, gdy stężenie fosforu w surowicy spadnie do poziomu zgodnego z normą, a następnie wznowić leczenie aktywnym steroidem witaminy D w dawce zmniejszonej o połowę w stosunku do wyjściowej. <p>Dawki aktywnych steroli witaminy D powinny być dobierane w zależności od stężenia iPTH, wapnia i fosforu w surowicy oraz odpowiednio do wagi pacjenta.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci w stadium 5. PChN poddawanych dializom:</u></p> <p>U dzieci w 5. stadium PChN, także tych leczonych dializami, stężenie fosforu w surowicy powinno być utrzymywane w okresie dojrzwania na poziomie 3,5–5,5 mg/dl (1,13–1,78 mmol/l), a w wieku 1–12 lat na poziomie 4-6 mg/dl;</p> <p>U osób w stadium 5. niewydolności nerek, u których stężenie iPTH w osoczu jest wyższe niż 300 pg/ml, powinno się oprócz modyfikacji spożycia fosforu z dietą, włączyć leczenie aktywną formą witaminy D (np. kalcytriolem lub 1- alfa-witaminą D2), aby zredukować stężenie iPTH do wartości 200-300 pg/ml;</p> <p>Przerzywane podawanie kalcytriolu dożylnie lub doustnie jest bardziej efektywne w redukcji stężenia iPTH w osoczu, niż codzienne doustne;</p> <p>Terapia aktywną formą witaminy D powinna być zintegrowana ze zmianami w stężeniu wapnia, fosforu i iPTH w osoczu;</p> <p>U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie iPTH powyżej 1000 pg/ml [110 pmol/l]) i deformacjami kości, związanymi z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią powinno się rozważyć wycięcie przytarczyc;</p> <p>Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyroidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</p>
<p>NKF KDOQI 2003 (dorośli) Stany Zjednoczone <u>Źródło finansowania:</u> grant z Abbott Laboratories, Amgen Inc., Genzyme Therapeutics Informacja o konflikcie interesów autorów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 3. i 4. PChN</u></p> <p>Terapia aktywną formą witaminy D (kalcytriol, alfakalcydol, dokserkalcyferol) rekomendowana jest w sytuacji, gdy stężenie 25-hydroksywitaminy D (witaminy 25(OH)D) w surowicy wynosi >30 ng/ml, a stężenie iPTH przekracza zakres normy dla danego stadium PChN (dla stadium 3.: >70 pg/ml, dla stadium 4.: >110 pg/ml). Aktywne postacie witaminy D rekomendowane są tylko u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy wynoszącym <9,5 mg/dl oraz ze stężeniem fosforu w surowicy <4,6 mg/dl. Nie powinny być stosowane u osób z szybko pogarszającą się funkcją nerek.</p> <p>Podczas leczenia aktywnymi formami witaminy D, stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być mierzone co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie przynajmniej raz na trzy miesiące. Stężenie iPTH w surowicy powinno być mierzone przynajmniej co trzy miesiące przez pół roku, a następnie co 3 miesiące;</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializom:</u></p> <p><u>Stężenie fosforu</u> – u chorych w 5. stadium PChN i tych leczonych dializami w surowicy powinno być</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>utrzymywane w zakresie 3,5–5,5 mg/dl (1,13–1,78 mmol/l).</p> <p>Chorzy leczeni dializami, u których stężenie iPTH jest wyższe niż 300 pg/ml (33 pmol/l), powinni przyjmować aktywną formę witaminy D (np. kalcytriol, alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol), aby zredukować stężenie iPTH do wartości docelowych 150–300 pg/ml (16,5-33 pmol/l);</p> <p>Przerywane dożylnie podawanie kalcytriolu efektywniej redukuje stężenie iPTH w osoczu, niż codzienne podawanie jego formy doustnej.</p> <p>U chorych, u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, może być uzasadnione wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol.</p> <p>U chorych dializowanych, leczonych aktywną formą witaminy D, zarządzanie dawką tej witaminy powinno być zintegrowane ze zmianami stężeń wapnia, fosforu oraz iPTH w osoczu;</p> <p>U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie iPTH powyżej 800 pg/ml (88 pmol/l), związaną z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią zaleca się wycięcie przytarczyc.</p> <p>Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyroidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przekazanie stanowiska w sprawie stosowania parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem. Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Technologiami medycznymi stosowanymi obecnie w Polsce na podstawie opinii ekspertów u chorych hemodializowanych są parykalcytol podawany dożylnie oraz cynakalcet (leki dostępne w ramach programów lekowy), a u chorych niedializowanych metabolity witaminy D (alfakalcydol). Pacjenci dializowani otrzewnowo również otrzymują wyżej wymienione leki, jednak nie są one w tej grupie chorych refundowane.

Ekspersi wskazali, że parykalcytol podawany doustnie mógłby zastąpić alfakalcydol (aktualna praktyka kliniczna), który obecnie jest stosowany w populacji osób z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ oba należą do tej samej grupy leków. Jednakże eksperci nie określili kiedy, tj. przy jakich stężeniach parametrów iPTH, Ca, P zamiana terapii mogłaby być przeprowadzona.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	W jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytolu refundacją, lek ten zastąpiłby alfakalcydol	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Śliżiń</p> <p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii</p>	<p><i>U chorych hemodializowanych- Parykalcytol Fresenius i.v. lub/i cynakalcet (programy terapeutyczne), paratyreoidektomia.</i></p> <p><i>U chorych dializowanych otrzewnowo – te same leki lecz bez programu terapeutycznego, paratyreoidektomia.</i></p>	<p><i>Doustny parykalcytol może tylko zastąpić alfakalcydol, oba są analogami witaminy D.</i></p>	<p><i>Prawdopodobnie w każdej linii około 20-30%.</i></p>	<p><i>Alfakalcydol + preparaty wiążące wapń w przewodzie pokarmowym (najczęściej węglan wapnia)</i></p>	<p><i>U chorych dializowanych parykalcytol i.v. i/lub cynakalcet.</i></p>	<p><i>KDIGO 2009 (zalecenia także ERBP 2010 i Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii 2010) wskazane jest regularne oznaczanie stężenia parathormonu, wapnia całkowitego i fosforu w surowicy począwszy od stadium 3. PChN.</i></p> <p><i>Stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być w granicach normy.</i></p> <p><i>Optymalne wartości parathormonu w stadiach 3. i 4. Nie są znane, wydaje się, że powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej, nie powinny one przekraczać 120 pg/ml.</i></p> <p><i>Terapię powikłań mineralno-kostnych PChN u chorych w stadium 3-5 (niedializowanych) należy rozpocząć od korygowania hiperfosfatemii,</i></p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	W jakim stopniu w przypadku objęcia parykalcytolu refundacją, lek ten zastąpiłby alfacalcydol	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
						<p><i>hipokalcemii i niedoboru witaminy D. Zaleca się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, suplementację wapnia i witaminy D zaczynając od postaci nieaktywnych (cholekalcyferol). Włączenie aktywnych postaci witaminy D (bez wskazania na konkretny preparat) wskazane jest, jeżeli stężenie iPTH stale rośnie i utrzymuje się powyżej górnej granicy normy, pomimo wdrożenia powyższych strategii.</i></p>
<p>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	Brak odpowiedzi	<p><i>Nie wydaje się, aby leczenie paricalcitem wyparło inne leki stosowane w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej gdyż patogeneza tych zaburzeń jest bardzo złożona i wieloczynnikowa, a poszczególne leki mają różne punkty uchwytu dla swojego działania, co skłania do stosowania leczenia skojarzonego. Naturalnymi lekami, które mogą/powinny być zastąpione paricalcitem są kalcytriol i 1-alfa-hydroksycholekalcyferol.</i></p>	<p><i>Trudno jest jednoznacznie to ocenić (brak danych źródłowych), jednakże argumenty merytoryczne są na tyle istotne, że u wielu chorych alfacalcydol powinien być zastąpiony przez paricalcitol</i></p>	<p><i>Wapniowe związki wiążące fosfor z przewodu pokarmowego oraz preparaty 1-alfa-hydroksycholekalcyferolu oraz kalcytriolu</i></p>	<p><i>Prowadzenie terapii złożonej świadczy o tym, że żaden z tych leków nie jest na tyle skuteczny, żeby mógł być stosowany w monoterapii.</i></p>	<p><i>Brak jest endokrynologicznych rekomendacji postępowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów dializowanych.</i></p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 86), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanych wskazaniach są: aflakalcydol, kalcyfediol, cholekalciferol. Są to leki wydawane świadczeniobiorcom za odpłatnością ryczałtową. Natomiast cynakalcet i parykalcytol i.v. posiadają kategorię dostępności – lek stosowany w ramach programu lekowego. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Zaznaczenia wymaga, iż wskazania produktów leczniczych zawierających substancje czynne tj.: alfacalcidolum (Alfadiol), calcifediolum (Devisol-25), cholecalciferolum (Devikap, Juvit D3) nie pokrywają się w pełni z wnioskowanym wskazaniem (zapobieganie i leczenie 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).

Wszystkie ww. produkty lecznicze podawane są w niedoborach witaminy D. Wskazania dla poszczególnych leków, które mogą być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc wymieniono poniżej.

Alfadiol

- hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach;
- zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek;
- osteodystrofia nerkowa.

Devisol-25

- zapobieganie i leczenie osteodystrofii mocznicowej.

Devikap i Juvit D3

- profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D.

Najbardziej zbliżone wskazania do wnioskowanej technologii mają produkty lecznicze: Alfadiol oraz Devisol-25, z uwagi na wskazanie zastosowania w chorobie nerek wynikające z zaburzeń równowagi wapniowo-fosforanowej.

Zgodnie z pismem URPL z dnia 17 listopada 2015 r., znak: UR.DEL.LRM.070.432.2015, przekazującym informację dotyczącą obrotu produktami leczniczymi o kodach ATC A11CC i H05BX za lata 2013-2015 w ww. okresie w obrocie hurtowym znajdował się lek Paricalcitol Teva (od I kwartału 2015 r.). Dane przedstawione przez URPL dla okresu I-II kwartał 2015 r. wskazują, iż w tym okresie czasu w obrocie znajdowały się 233 pojedyncze opakowania produktu Paricalcitol Teva o mocy 1 mcg oraz 154 pojedyncze opakowania produktu Paricalcitol Teva o mocy 2 mcg. Udział w rynku produktu leczniczego o mocy 1 mcg wynosi 43%, natomiast produktu o mocy 2 mcg 57%. Dane te pozostają spójne z założeniami wnioskodawcy o 50% udziale w rynku ww. produktów leczniczych.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym lub zbliżonym do wnioskowanego wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDS [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej:								
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Alfacalcidolum	Alfadiol, kaps. Miękkie, 0,25 µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	5909990296828	8,53	8,96	4,80	ryczałt	8,84
	Alfadiol, kaps. Miękkie, 1 µg	100 kaps. (2 blist.po 50 szt.)	5909990296927	14,05	14,75	19,20	ryczałt	10,67
Calcifediolum	Devisol-25, krople doustne, 150 µg/ml	10 ml	5909990227211	8,10	8,51	5,73	ryczałt	7,62
Colecalciferolum (vit. D3)	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	5909990260218	2,92	3,07	4,30	ryczałt	3,20
	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	4,00	4,20	5,73	ryczałt	3,31
Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy								
Cinacalcetum	Mimpara, tabl. Powl., 30 mg	28 tabl.	5909990016297	643,68	675,86	675,86	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. Powl., 60 mg	28 tabl.	5909990016341	1281,96	1346,06	1346,06	bezpłatne	0
	Mimpara, tabl. Powl., 90 mg	28 tabl.	5909990016389	1924,56	2020,79	2020,79	bezpłatne	0
Paricalcitolum	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990942060	192,54	202,17	202,17	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. 2015.86)

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, j.m. – jednostka międzynarodowa

Na podstawie danych przekazanych przez NFZ w odpowiedzi na pismo dokonano oszacowań kosztów refundacji leków i świadczeń zdrowotnych. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Koszty refundacji, na podstawie danych NFZ (mln PLN)

Zakres świadczeń		2012	2013	2014	2015*
program lekowy – cynakalcet	Liczba unikalnych nr PESEL	3 256	3 283	3 523	3 091
	Wartość refundacji leku w programie mln (PLN)	24,82	26,75	28,53	14,00
	Wartość refundacji świadczeń związanych z monitorowaniem leczenia (PLN)	2,28	2,44	2,78	1,39
alfakalcydol (Alfadiol)	Liczba unikalnych nr PESEL	24 661	25 197	26 189	18 295
	Wartość refundacji leku w dawce 0,25 µg (PLN)	0,09	0,09	0,09	0,04
	Wartość refundacji leku w dawce 1 µg (PLN)	0,1	0,11	0,12	0,05

Zakres świadczeń		2012	2013	2014	2015*
	Łączna wartość refundacji leku Alfadiol	0,19	0,20	0,21	0,09
Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc	Liczba unikalnych nr PESEL	54	32	48	20
	Łączna wartość rozliczonych świadczeń (PLN)	0,22	0,12	0,19	0,08
Przeszczepienie nerki	Liczba unikalnych nr PESEL	197 (dzieci i dorośli)	175 (dorośli)	187 (dorośli i dzieci)	85 (dorośli)
	Łączna wartość rozliczonych świadczeń (PLN)	8,87	7,93	8,40	3,74
Przeszczepienie nerki i trzustki	Liczba unikalnych nr PESEL	1	3	1	1
	Łączna wartość rozliczonych świadczeń (PLN)	0,11	0,30	0,1	0,1

*dane obejmują okres styczeń – czerwiec 2015 r.

Średnia wartość refundacji cynakalcetu i monitorowania leczenia w programie lekowym u pacjentów w 5 stadium PChN hemodializowanych w 2014 roku wyniosła ok 8 800 PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta (3 523 pacjentów). Dane przekazane przez NFZ nie zawierały informacji dotyczącej kosztów poniesionych w związku z refundacją paryklacytolu i.v. Najprawdopodobniej lek ten nie został zrefundowany u żadnego pacjenta, ze względu na fakt, iż znajduje się on na liście leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego dopiero od końca lutego 2015 r. (dane NFZ za okres od 2012 do 2015 styczeń – czerwiec).

Średnia wartość refundacji alfakalcydolu u pacjentów z rozpoznaniem N00-N29 w 2014 roku wyniosła 8 PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta (26 189 pacjentów).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 3 technologie alternatywne dla parykalcytolu podawanego doustnie w zależności od stadium choroby, w którym pacjent się znajduje: leczenie wspomagające, cynakalcet podawany doustnie oraz parykalcytol podawany dożylnie.

Zestawienie wybranych komparatorów i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich przedstawia tabela poniżej. Uwagi Agencji dotyczące wyboru komparatorów zamieszczono pod tabelą.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
1) chorzy z WNP związaną z PChN w 3. i 4. stadium, u których nie zaobserwowano poprawy stanu zdrowia po zastosowaniu alfakalcydolu	<ul style="list-style-type: none"> leczenie wspomagające (BSC – ang. <i>best supportive care</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z opinią eksperta wnioskodawcy brak jest obecnie refundowanej opcji terapeutycznej w leczeniu II linii WNP w populacji 3-4 stadium PChN oraz 5 stadium PChN u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym. Jedyna opcja dla parykalcytolu po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem - brak innych wybiórczych agonistów VDR (ang. <i>Vitamin D Receptor</i>) nowej generacji dostępnych obecnie w Europie. 	Szczegółowy komentarz pod tabelą
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z WNP związaną z PChN w 5. stadium, poddawani dializom otrzewnowym, u których nie zaobserwowano poprawy stanu zdrowia po zastosowaniu alfakalcydolu 			
<ul style="list-style-type: none"> chorzy z WNP związaną z PChN w 5. stadium, poddawani hemodializom, u których nie zaobserwowano poprawy stanu zdrowia po zastosowaniu alfakalcydolu 	<ul style="list-style-type: none"> cynakalcet podawany doustnie (CIN) parykalcytol (podawany dożylnie) (PAR i.v.) 	<ul style="list-style-type: none"> Aktualna praktyka kliniczna; Opcja terapeutyczna zalecana przez wytyczne kliniczne i zarejestrowana w ocenianym wskazaniu; Technologie refundowane i dostępne w ramach 2 oddzielnych programów lekowych; Opcja, która będzie prawdopodobnie zastępowana przez PAR w przypadku refundacji. 	

Komentarz Agencji dotyczący wyboru komparatorów

Agencja uważa, że określenie populacji docelowej jako „po zastosowaniu alfakalcydolu” i nieuwzględnienie alfakalcydolu jako technologii alternatywnej dla parykalcytolu jest poważnym ograniczeniem wiarygodności analiz wnioskodawcy.

Zarówno polskie, jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej nie stosują podziału dostępnych metod terapii we wtórnej nadczynności przytarczyc na konkretne linie leczenia. Wskazują one jedynie na możliwość zastosowania parykalcytolu jako alternatywy dla kalcytriolu czy alfakalcydolu. Zgodnie z opinią eksperta Agencji standardowym leczeniem w omawianym problemie klinicznym jest terapia alfakalcydołem z preparatami wiążącymi wapń w przewodzie pokarmowym, a z uwagi na fakt, iż zalecenia wskazują na analogi witaminy D, alternatywnie do alfakalcydolu może być stosowany w leczeniu pierwszego rzutu parykalcytolu. Równocześnie wnioskodawca nie uzasadnił w żaden sposób, dlaczego przy braku wyraźnych przesłanek klinicznych i wbrew istniejącej praktyce postuluje umiejscowienie doustnego parykalcytolu w II linii leczenia. W opinii Agencji w sytuacji nieprzedstawienia przesłanek uzasadniających taką definicję populacji docelowej, definicja ta nie stanowi podstawy do odstąpienia od porównania wnioskowanej technologii z alfakalcydołem.

Warto także przypomnieć, iż zgodnie z Wytycznymi HTA, zalecane jest przeprowadzenie porównania technologii wnioskowanej z komparatorami, które są najczęściej stosowane, najtańsze, najskuteczniejsze, zgodne ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Aktualnie alfakalcydol stanowi standard leczenia w przypadku zdiagnozowania wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Lek ten jest obecnie dostępny i refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Tym samym należy wskazać, iż w grupie pacjentów w 3.- 4. stadium PChN oraz w 5. stadium PChN dializowanych otrzewnowo istnieje refundowana technologia opcjonalna.

Stosowanie diety ograniczającej fosforany również nie może zostać uznane za komparator dla wnioskowanej technologii, ze względu na fakt, iż ograniczenia dietetyczne stanowią pierwszy etap leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i kontynuowane są przez cały okres trwania choroby. Kolejne elementy terapii dołączane są do już istniejących. Szczegółowy opis elementów terapii został zamieszczony w rozdziale 3.2.1 Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

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 – paratyroidectomią lub, w przypadku jej niepowodzenia, po niej.

Podsumowując należy wskazać, iż dokonany przez wnioskodawcę wybór komparatorów budzi wątpliwości w zakresie odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej oraz aktualnych zasad refundacji i zdaniem Agencji przytoczone powyżej argumenty wskazują, że technologia wnioskowana powinna zostać porównana z alfakalcydołem.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Paricalcitol Teva (parykalcytol) w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3. i 4. oraz z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 3. i 4. stadium po nieskuteczności terapii alfakalcydołem*	-	Uwagi zostały zamieszczone pod tabelą
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5. stadium poddawani hemodializom lub dializom otrzewnowym po nieskuteczności terapii alfakalcydołem*	-	
Interwencja	Paricalcitol Teva (parykalcytol) podawany doustnie, codziennie lub trzy razy w tygodniu co drugi dzień	-	Bez uwag
Komparatory	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 3. i 4. stadium po nieskuteczności terapii alfakalcydołem - (BSC)	-	Szczegółowe uwagi przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej analizy
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5. stadium poddawani hemodializom po nieskuteczności terapii alfakalcydołem: cynakalcet (CIN), parykalcytol podawany dożylnie (PAR i.v.)		
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5. stadium poddawani dializom otrzewnowym po nieskuteczności terapii alfakalcydołem - (BSC)		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie iPTH w surowicy: zmiany stężenia, iPTH w zakresie 150-300 pg/ml, redukcja iPTH $\geq 30\%$ lub $\geq 50\%$; • Skorygowane stężenie wapnia; • Hipokalcemia; • Hiperkalcemia; • Stężenie fosforu; • Skorygowany iloczyn wapniowo-fosforanowy; • Stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej; • Zmiany poziomu czynnika FGF-23; • Bezpieczeństwo 	-	Uwagi zostały zamieszczone pod tabelą

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność ocenianej interwencji i wybranych komparatorów; Ponadto dodano, iż w przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności (badań RCT), zgodnie z wymogami stawianymi przez wytyczne HTA podjęta zostanie próba zidentyfikowania badań o niższej wiarygodności, odpowiadających na zadane pytanie kliniczne.	-	Bez uwag

* wnioskodawca w odniesieniu do pacjentów w 3.- 4. stopniu PChN wskazał, iż z powodu braku badań, które dotyczyłyby zastosowania ocenianej interwencji u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie alfakalcydolem, do analizy włączono badania dotyczące populacji bez względu na linię leczenia. W analizie rozszerzono zakres odniesienia również do populacji w 5. stopniu PChN.
BSC – ang. *Best supportive care*

Komentarz dotyczący selekcji badań na podstawie schematu PICO

Odnosząc się do populacji analizowanej we włączonych badaniach klinicznych do AKL należy zaznaczyć, że populacja ta, nie spełnia kryteriów włączenia pacjentów zgodnych z wnioskiem refundacyjnym (pacjenci po niepowodzeniu leczenia alfakalcydolem).

W opinii Agencji zawężenie populacji docelowej do „po nieskuteczności terapii alfakalcydolem” a tym samym nieuwzględnienie alfakalcydolu jako technologii alternatywnej dla parykalcytolu jest bezzasadne.

Zarówno w Polsce, jaki i na świecie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącymi postępowania w leczeniu chorych z analizowanej populacji docelowej, a także zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych nie ma obecnie ustalonego standardu postępowania w przypadku chorych po niepowodzeniu leczenia alfakalcydolem. Wnioskodawca decyzję o zawężeniu populacji docelowej oparł przede wszystkim na wynikach badania ankietowego, przeprowadzonego u jednego eksperta klinicznego. Populacja docelowa powinna obejmować wszystkich pacjentów, u których zdiagnozowano wtórna nadczynność przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek. Nieprawidłowo zdefiniowana populacja, u której oceniana interwencja mogłaby być stosowana, skutkuje tym, że wnioskodawca bezpodstawnie nie uwzględnił alfakalcydolu jako technologii alternatywnej. Szczegółową dyskusję dot. kryterium włączenia w zakresie populacji i technologii alternatywnej przeprowadzono w rozdziale 4.3. *Komentarz Agencji.*

Przedłożona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie była oparta na klinicznie istotnych punktach końcowych. Wnioskodawca włączył do analizy badania, w których punkty końcowe były surogatami (ocena wyników badań laboratoryjnych, m.in. zmiana stężenia iPTH, zmiana stężenia wapnia, zmiana stężenia fosforu), natomiast ich związek z punktami końcowymi o klinicznym znaczeniu nie został wystarczająco uzasadniony. Szczegółową dyskusję dot. związku pomiędzy ww. parametrem, a punktami końcowymi o znaczeniu klinicznym w przedmiotowej jednostce chorobowej przeprowadzono w rozdziale 4.3. *Komentarz Agencji.*

W analizie wnioskodawca przedstawił również wyniki badań jednoramiennych prowadzonych w dłuższym horyzoncie czasu, które umożliwiają ocenę skuteczności praktycznej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech podstawowych bazach informacji medycznej: MEDLINE, Embase i The Cochrane Library. Wymienione źródła odpowiadają wytycznym Agencji. Ponadto przeszukano rejestr badań klinicznych, w celu zidentyfikowania dowodów naukowych prowadzonych w toku. Nie pominięto żadnej istotnej bazy danych. Wnioskodawca wskazał, iż wyszukiwanie dla analizowanej interwencji prowadzono w okresie do 16.06.2015 r.

Strategia wyszukiwania przyjęta przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła. Wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł, uwzględniono słowa kluczowe dot. interwencji, jak również metodologii wykonania ponieważ zostało wykonane przez dwóch niezależnych analityków.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących leku. Nie zawężano wyszukiwania do komparatorów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 3.11.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zgodnie z przedstawionym schematem PICO, a tym samym stwierdzono, iż strategia wyszukiwania przyjęta przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła.

Niemniej jednak w związku ze zgłaszanymi przez Agencję uwagami dotyczącymi zawężenia populacji do osób po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem, w wyniku przeprowadzenia własnego wyszukiwania, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie Milanova 2014. Wprawdzie badanie to nie spełnia kryteriów PICO wskazanych przez wnioskodawcę, jednakże wobec uwag zgłaszanych przez Agencję, przytoczenie jego wyników stanowi dodatkową argumentację dla zasadności wyboru alfakalcydolu jako komparatora dla parykalcytolu podawanego doustnie. Wyniki ww. badania przedstawiono w rozdziale 4.2.2 *Informacje na podstawie innych źródeł*.

W poszerzonej analizie skuteczności wnioskodawca uwzględnił również badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, czyli badania nierandomizowane, obserwacyjne, w których okres obserwacji wynosił ≥ 12 tyg.

W celu dokonania dodatkowej poszerzonej analizy bezpieczeństwa we wniosku wykorzystano dane z:

- ChPL, baz EMA, URPL, FDA oraz badań obserwacyjnych i nierandomizowanych niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku Paricalcitol Teva we wnioskowanym wskazaniu. Nie zawierało ono ograniczeń do komparatorów. Mimo tego Agencja nie odnalazła innych badań, poza ww. wymienionym, które uwzględniałyby również alfakalcydol jako komparator.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań klinicznych z randomizacją, które zostały opisane w 7 publikacjach.

W 2 badaniach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii parykalcytolem podawanym doustnie z placebo, we wskazaniach:

- leczenie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w 3. i 4. stadium odnaleziono łącznie: 3 prospektywne badania pierwotne¹, których wyniki zostały opublikowane w 3 pełnotekstowych artykułach (Coyne 2006/ Abboud 2006/ Agarwal 2005).
- leczenie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w 5. stadium u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym odnaleziono: 1 badanie prospektywne (Ross 2008).

Natomiast w 1 badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo terapii parykalcytolem podawanym doustnie z cynakalcetem, we wskazaniach:

- leczenie pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w 5 stadium u pacjentów poddawanych hemodializom odnaleziono: 1 badanie prospektywne IMPACT SHPT 2012 opublikowane w 3 pełnotekstowych artykułach (Ketteler 2012a, Ketteler 2012b, Cozzolino 2014).

Do oceny skuteczności praktycznej, wnioskodawca włączył dodatkowo 3 badania obserwacyjne jednoramienne: Sanchez-Alvarez 2013, w którym oceniano efektywność praktyczną parykalcytolu u chorych dializowanych otrzewnowo oraz badanie Hadjiyannakos 2013 i NCT01224782 przeprowadzone wśród chorych z PChN w 3. i

¹ W Publikacjach Coyne 2006/ Abboud 2006/ Agarwal 2005 jednocześnie (zbiorczo) opisano wyniki 3 prospektywnych, randomizowanych badań pierwotnych z grupą kontrolną.

4. stadium. Badania te zostały przeprowadzone w dłuższym okresie obserwacji niż badania włączone do głównej analizy i przedstawiają wpływ stosowania parikalcytolu na stężenie iPTH. Ze względu na niską jakość powyższych badań nie zostały one przedstawione w AWA Agencji. Szczegółowa charakterystyka powyższych badań znajduje się w rozdziale 8. AKL wnioskodawcy (str.79-87).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Przewlekła choroba nerek (PChN) 3.-4. stadium			
<p>Coyne 2006 (Agarwal 2005, Abboud 2006)*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p> <p>Informacja o potencjalnym konflikcie interesów autorów.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoteza <i>superiority</i> - wielośrodkowe: 46 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Polsce (3 badania) - dwuramienne - randomizowane - podwójnie zaślepienie - Jadad 4/5 - okres leczenia – 24 tygodnie - interwencja: <p><u>Grupa 1:</u> Parykalcytol (PAR)</p> <p><u>Grupa 2:</u> placebo p.o. w schemacie dawkowania PAR</p> <p>Dawka początkowa PAR była określona na podstawie wyjściowego poziomu iPTH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W dwóch badaniach PAR p.o. - 3 x w tyg. <p>Dawkowanie PAR w zależności od wyjściowego stężenia iPTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iPTH ≤500 pg/ml rozpoczęcie od dawki 2 µg, • iPTH >500 pg/ml rozpoczęcie od dawki 4 µg. • W 1 badaniu PAR p.o. 1 x dziennie <p>Dawkowanie PAR w zależności od wyjściowego stężenia iPTH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • iPTH ≤500 pg/ml rozpoczęcie od dawki 1 µg, • iPTH >500 pg/ml rozpoczęcie od dawki 2 µg. <p>Dawka PAR mogła być zwiększana co 4 tygodnie do momentu osiągnięcia 30% spadku w poziomie iPTH</p> <p>Zmniejszanie dawki – co 2 tygodnie lub częściej, w sytuacjach, gdy poziom iPTH obniżał się o 60% w stosunku do wartości wyjściowej, poziom wapnia w surowicy był podwyższony lub gdy poziom fosforu w surowicy był przewlekłe podniesiony.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Pacjenci stosujący związki wiążące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek pacjentów: ≥18 r.ż.; - PChN zdiagnozowana przynajmniej dwa miesiące wcześniej; - brak terapii aktywną witaminą D w okresie 4 tygodni poprzedzających udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie ostrej niewydolności nerek w okresie ostatnich 12 tygodni; - przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego; - poważna choroba wątroby; - obecność zmian nowotworowych; - przewlekła choroba ziarniakowa (gruźlica, sarkoidoza); - ciąża; - stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na witaminę D; - stosunek wapnia do kreatyniny w moczu >0,2; - wcześniejsze wystąpienie kamieni nerkowych; - przyjmowanie leków, które mogły wpływać na poziom wapnia w organizmie lub na metabolizm kości, tj.: kalcytonina lub bisfosfoniany; - stosowanie glikokortykosteroidów przez więcej niż 14 dni w okresie ostatnich 6 miesięcy. <p><u>Liczba pacjentów - 220</u></p> <p>Grupa 1: 107</p> <p>Grupa 2: 113</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w dwóch i w czterech kolejnych pomiarach iPTH); - odsetek chorych, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy: fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny - zmiana stężenia w moczu markerów resorpcji kości: dezoksyperydynoliny, pirydynoliny <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zgony; - zdarzenia niepożądane (AEs); - parametry laboratoryjne (Ca, P, kreatynina, eGFR).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	fosforany w trakcie trwania badania nie mogli zmieniać dawek parykalcytolu i stosować innych leków zawierających tę samą substancję czynną. <u>Grupa 2:</u> placebo p.o. w schemacie dawkowania PAR		
PChN w 5. stadium – pacjenci dializowani otrzewnowo			
<p>Ross 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p> <p>Informacja o potencjalnym konflikcie interesów autorów.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipoteza <i>superiority</i> - wieloośrodkowe - dwuramienne - randomizowane 2:1 - podwójnie zaślepienie - Jadad 2/5 - okres leczenia – 12 tygodni - interwencja: <p><u>Grupa 1:</u> Parykalcytol (PAR)</p> <p><u>Grupa 2:</u> placebo p.o. w schemacie dawkowania PAR</p> <p>Dawka PAR była korygowana co tydzień na podstawie wahań poziomu iPTH oraz zmian iloczynu Ca x P, względem pomiarów z ostatniego tygodnia.</p> <p>Średnie dawki parykalcytolu podawanego doustnie trzy razy w tygodniu wyniosły:</p> <ul style="list-style-type: none"> - iPTH wyjściowe <500 pg/ml – 3,9 µg, - iPTH wyjściowe >500 pg/ml – 7,6 µg. <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> Pacjenci mogli stosować związki wiążące fosforany zawierające aluminium maksymalnie przez 3 tygodnie podczas badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek pacjentów: ≥18 r.ż.; - hemodializy 3 razy w tygodniu lub dializy otrzewnowe codziennie przez co najmniej 2 miesiące przed etapem <i>screeningu</i>. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie ostrej niewydolności nerek w okresie 3 miesięcy przed fazą <i>screeningu</i>; - przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego; - poważna choroba wątroby; - obecność nowotworów złośliwych; - HIV; - przewlekła choroba ziarniakowa (gruźlica, sarkoidoza); - ciąża lub karmienie piersią; - nadwrażliwość na witaminę D; - częściowa paratyroidektomia w okresie roku przed fazą <i>screeningu</i>; - stosunek wapnia do kreatyniny w moczu >0,2; - wcześniejsze wystąpienie kamieni nerkowych; - przyjmowanie leków, które mogły wpływać na poziom wapnia w organizmie lub na metabolizm kości, tj.: kalcytonina, bisfosfoniany, cynakalcet, dożylnie lub doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy; - nadużywanie narkotyków lub alkoholu w okresie 6 miesięcy przed fazą <i>screeningu</i>; - udokumentowany problem z przestrzeganiem diety, stosowaniem leków lub hemodializa/ dializa otrzewnowa - uczestnictwo w innym badaniu w okresie 4 tygodni włączeniem do badania; - stosowanie związków wiążących fosforany zawierających aluminium >3 tygodni w okresie 3 miesięcy przed fazą <i>screeningu</i>; - aktywne zapalenie otrzewnej u osób poddawanych dializom otrzewnowym w okresie 1 miesiąca przed fazą <i>screeningu</i> lub >1 zapalenie otrzewnej w okresie 4 miesięcy przed fazą <i>screeningu</i>. <p><u>Liczba pacjentów poddanych leczeniu - 86</u></p> <p>Grupa 1: 60, w tym 42 osoby hemodializowane, 18 osób dializowanych</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH (w co najmniej dwóch następujących po sobie pomiarach). <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zmiana stężenia iPTH w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej (całkowita i procentowa); - odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 30% redukcja stężenia iPTH (w co najmniej czterech następujących po sobie pomiarach); - zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdarzenia niepożądane (AEs); - parametry laboratoryjne: (hiperkalcemia).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		otrzewnowo Grupa 2: 26, w tym 20 osób hemodializowanych, 6 osób dializowanych otrzewnowo	
PChN w 5 stadium – pacjenci hemodializowani			
IMPACT SHPT 2012 (Ketteler 2012a, Ketteler 2012b, Cozzolino 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories Inc. Informacja o potencjalnym konflikcie interesów autorów.	Badanie: - hipoteza <i>superiority</i> - wieloośrodkowe: 89 ośrodków w 12 krajach - randomizowane ze stratyfikacją - Jadad 3/5 - <i>open label</i> - okres leczenia 28 tyg., okres obserwacji po zakończeniu badania – 30 dni - badanie rozpoczynali pacjenci po 4 tygodniowym okresie <i>wash-out</i> - interwencja: <u>Grupa 1:</u> PAR p.o./ dawka początkowa: iPTH/60 <u>Grupa 2:</u> CIN+ małe dawki witaminy D/ dawka początkowa: 30 mg; dodatkowo: dokserkalcyferol dożylnie 1,0 µg 3 razy tygodniowo lub alfakalcydol doustnie w dawce 0,25 µg/dziennie. <u>Grupa 3:</u> PAR i.v./ dawka początkowa 0,07 µg/kg <u>Grupa 4:</u> CIN+ małe dawki witaminy D/ dawka początkowa: 30 mg; dodatkowo: dokserkalcyferol dożylnie 1,0 µg 3 razy tygodniowo lub alfakalcydol doustnie w dawce 0,25 µg/dziennie. Zmiany dawkowania - dawki PAR uzależnione były od zmian w stężeniu iPTH, wapnia oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego. - dawki CIN uzależnione były od zmian stężenia wapnia oraz iPTH. <u>Leczenie dodatkowe:</u> W grupach leczonych PAR, cynakalceł podawany był jako leczenie uzupełniające, w przypadku gdy stężenie wapnia w surowicy wynosiło $\geq 10,5$ mg/dl (2,61 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach krwi.	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek pacjentów: ≥ 18 r.ż.; - 5 stadium PChN; - pacjenci, którzy byli poddawani hemodializom 3 razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące przed <i>screeningiem</i> oraz mieli być nadal poddawani hemodializom podczas badania. - wartości parametrów wymagane w przypadku pacjentów poddawanych randomizacji (po okresie <i>wash-out</i>): <ul style="list-style-type: none"> • stężenie iPTH w surowicy w zakresie 300-800 pg/ml; • stężenie Ca: 8,4 -10 mg/dl (2,09 - 2,49 mmol/l); • stężenie P: $\leq 6,5$ mg/dl (2,09 mmol/l). <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia lub duża wrażliwość na którykolwiek zastosowany w badaniu lek; - przewidywane codzienne zapotrzebowanie na >2 g wapnia podawanego doustnie; - przeprowadzona paratyroidektomia; - przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego; - istotne klinicznie schorzenia wątroby; - stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A lub leków metabolizowanych przez cytochrom P450 2D6 w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. <u>Liczba pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku – 268</u> Grupa 1: 72 Grupa 2: 70 Grupa 3: 62 Grupa 4: 64	<u>Pierwszorzędowe:</u> - odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml. <u>Drugorzędowe:</u> - odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja iPTH $\geq 30\%$; - odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja iPTH $\geq 50\%$; - odsetek pacjentów z hipokalcemią; - odsetek pacjentów z hiperkalcemią; - odsetek pacjentów z hiperfosfatemią; - zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg^2/dl^2]; - średnia zmiana stężenia fosfatazy a kalicznej [j.m./]; - średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy a kalicznej [j.m./]; - zmiana stężenia FGF-23 [log pg/ml]. <u>Bezpieczeństwo:</u> - zgony; - przerwania leczenia (ogółem oraz poszczególne); - zdarzenia niepożądane; - parametry laboratoryjne (hiperkalcemia, hipokalcemia).

* Wyniki z 3 badań RCT zostały przedstawione jednocześnie, gdyż obejmują pacjentów z takiej samej populacji (te same kryteria włączenia i wykluczenia z badania). Populacja i wyniki powyższych badań zostały opisane w 3 publikacjach Coyne 2006, Agarwal 2005, Abboud 2006 (Coyne 2006 publikacja główna) zbiorczo.

PChN – przewlekła choroba nerek, PAR – parykalcytol, p.o. – doustnie, i.v. – dożylnie, iPTH – natywny parathormon, AE – zdarzenia niepożądane, , CIN - cynakalceł

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie badania włączone do AKL Wnioskodawcy, dotyczące oceny skuteczności paricalcitolu były badaniami RCT. Ocena w skali Jadad wykonana przez analityków Agencji pokazała, że badania różniły się od siebie w zakresie jakości metodologicznej. Wszystkie badania zostały zaprojektowane w oparciu o hipotezę *superiority* PAR vs PLC oraz PAR vs CIN.

Badania opublikowane w publikacji Coyne 2006, dotyczące pacjentów z WNP w 3.- 4. stadium PChN oceniono na 4/5 pkt. Ocenę obniżono, ponieważ informacje dotyczące utraty pacjentów z badania zostały przedstawione pobieżnie, nie podano bowiem przyczyny przerwania badania przez poszczególnych pacjentów. Badanie Ross 2008 dotyczące pacjentów z WNP w 5. stadium PChN dializowanych otrzewnowo charakteryzowało się niską wiarygodnością, gdyż uzyskało jedynie 2 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. Niska wartość punktowa uzyskana przez badanie była spowodowana brakiem opisu przeprowadzonej randomizacji oraz brakiem informacji dotyczącej sposobu zaślepienia. Natomiast badanie IMPACT SHPT 2012 dotyczące pacjentów z WNP w 5. stadium PChN poddawanych hemodializom oceniono na 3 punkty na 5 możliwych w skali Jadad, uznając je za umiarkowanie wiarygodne źródło danych. Niska wartość punktowa badania wynikała z braku zaślepienia (badanie *open label*). Zaznaczono jednak, iż w badaniu została zawarta dokładna informacja o utracie pacjentów z badania oraz że odsetek pacjentów w porównywanych grupach był zrównoważony.

W analizowanych badaniach, analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie zostały wykonane w populacjach ITT (ang. *intention-to-treat*), określonej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku.

Ponadto według wytycznych HTA, dotyczących klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii powyższe badania zostały sklasyfikowane przez wnioskodawcę do podtypu IIA (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją). Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną.

W analizie wnioskodawcy nie oceniono jakości badań poddanych analizie w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z powyższym w niniejszej AWA przeprowadzono ocenę jakości powyższych badań w skali NOS dla badań kohortowych (oceniono „dobór próby” oraz „punkt końcowy”). W wyniku przeprowadzonej oceny badanie Sanchez-Alvarez 2013 uzyskało 6 gwiazdek na 9 możliwych, natomiast badania Hadjiyannakos 2013 i NCT01224782 uzyskały 5 gwiazdek.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Populacja pacjentów włączonych do badań RCT nie pokrywała się całkowicie z populacją określoną w przyjętym PICOS. W badaniach nie podano informacji dotyczącej wcześniejszego leczenia pacjentów alfakalcydołem. W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w 3. i 4. stadium, do badania włączano pacjentów, którzy nie stosowali przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii preparatów aktywnej witaminy D. Z kolei w przypadku pacjentów z WNP związanym z PChN w 5. stadium, poddawanych hemodializom, którzy stosowali wcześniej m.in. aktywatory VDR, po włączeniu do badania byli oni poddawani 4-tygodniowemu okresowi wash-out. Na podstawie podanych informacji, możemy jedynie przyjąć, że część pacjentów włączonych do badań, była wcześniej leczona alfakalcydołem. Jednakże w świetle braku badań odnoszących się ściśle do populacji określonej w PICOS dla niniejszej analizy, autorzy raportu zdecydowali się włączyć wymienione badania do analizy, podkreślając jednak ograniczenia wynikające z takiego postępowania.*
- *Ograniczeniem dla populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo (badanie Ross 2008) jest fakt, iż do badania włączono zarówno pacjentów hemodializowanych, jak również poddawanych dializom otrzewnowym - przed randomizacją nie zastosowano stratyfikacji ze względu na rodzaj dializ, co prawdopodobnie wynika z niewielkiej liczbie populacji pacjentów z dializami otrzewnowymi. Autorzy pracy nie odnieśli się też do potencjalnych różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do poszczególnych ramion poddanych dializom otrzewnowym.*

- *Brak zachowania istoty randomizacji oraz brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi w badaniu Ross 2008 w przypadku punktów końcowych dotyczących zmiany stężenia markerów aktywności i przebudowy kości: BSAP, osteokalcyny, CTx i TRAP-5b.*
- *W przypadku badania IMPACT SHPT 2012 należy zwrócić z kolei uwagę na fakt, że w grupach leczonych PAR, w przypadku gdy stężenie wapnia w surowicy wynosiło $\geq 10,5$ mg/dl (2,61 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach krwi, cynakalcet podawany był jako leczenie uzupełniające.*
- *W przypadku porównania PAR vs PAR i.v. (badanie IMPACT SHPT 2012) należy również zauważyć brak zachowania istoty randomizacji, wynikający z początkowej stratyfikacji pacjentów do warstw przyjmujących parykalcytol doustnie lub w formie iniekcji, po której dopiero dokonywano randomizacji pacjentów do odpowiednich ramion terapeutycznych.*
- *W przypadku analizy skuteczności w niniejszym raporcie opierano się o wyniki dla punktów końcowych będących surogatami, jednakże należy podkreślić fakt, że wyniki między innymi długookresowego badania Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study oraz wyniki przeglądu systematycznego Kołcz 2011 dają podstawy do wnioskowania o związku pomiędzy zmianami ocenianych parametrów a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie IMPACT SHPT 2012 było badaniem otwartym (*open label*), a zatem zarówno pacjenci, jak i lekarze znali rodzaj stosowanej w danym przypadku terapii. Brak zaślepienia mogło mieć wpływ na rezultaty badania poprzez nastawienie samych pacjentów odnośnie oczekiwanych efektów zdrowotnych. Biorąc jednak pod uwagę, że większość ocenianych parametrów w badaniu miała charakter obiektywny (laboratoryjny), a zatem wpływ braku zaślepienia na ich ocenę wydaje się być niewielki.
- Włączone badania do AKL oceniały efektywność porównywanych interwencji w krótkim horyzoncie czasowym: 12-28 tygodni, co nie pozwala wyciągać wniosków na temat długofalowych skutków stosowania ocenianych terapii.
- Ocenę skuteczności prowadzonych terapii przeprowadzono w odniesieniu do surogatów.
- W badaniu Ross 2008 i Coyne 2006 uczestniczyli chorzy z bardzo zróżnicowanym wyjściowym stężeniem iPTH oraz w zależności od jego stężenia stosowano parykalcytol w różnych dawkach (wartość stężenia iPTH nie stanowiło kryterium włączenia do badania).
- Część z badań włączonych do analizy przeprowadzona została na małych grupach pacjentów <100 (Ross 2008, IMPACT SHPT 2012), co sprawia, że nie miały one wystarczającej mocy, by wykryć mniejsze różnice pomiędzy interwencjami.
- W badaniu Ross 2008 pacjenci zostali zrandomizowani do grup w proporcji 2:1, co mogło skutkować nierównomiernym rozkładem cech w grupach. Jednocześnie grupa pacjentów otrzymujących placebo była niewielka i obejmowała jedynie 26 pacjentów.
- W analizie wnioskodawcy przedstawiono również nierównomierny rozkład pacjentów w badaniu IMPACT SHPT 2012:
 - rozkład osób z cukrzycą typu 2 – PAR vs CIN (28 (38,9%) vs 9 (12,1%));
 - pacjenci rozlosowani do poszczególnych grup terapeutycznych różnili się w przypadku stosowania czynników wiążących fosforany zawierających wapń: warstwa PAR i.v. (27 (43,5%) w grupie PAR vs 44 (68,8%) w grupie CIN) oraz w przypadku stosowania czynników wiążących fosforany niezawierających wapnia: warstwa PAR p.o. (52 (72,2%) w grupie PAR vs 38 (54,3%) w grupie CIN).
- Rozkład pacjentów w grupach terapeutycznych w badaniu Ross 2008 był nierównomierny. W grupie PAR p.o. znajdował się większy odsetek pacjentów rasy białej (34 (56%) w grupie PAR vs 10 (37%) w grupie PLC). Grupy różniły się również pod względem spożycia alkoholu. W grupie PAR większy odsetek pacjentów był niepijący (37 (61%) w grupie PAR vs 12 (44%) w grupie PL). Zgodnie z

badaniem Muntner 2009 osoby spożywające ≥ 2 drinki dziennie w porównaniu z osobami niepijącymi charakteryzującą się niższym poziomem iPTH.

- W badaniach opublikowanych w publikacji Coyne 2006, jak wskazano również w analizie wnioskodawcy, informacje dotyczące utraty pacjentów z badania zostały przedstawione pobieżnie, nie podano bowiem przyczyny przerwania badania przez poszczególnych pacjentów. Analiza wyników nie została również przeprowadzona zgodnie z zasadą ITT. Spośród 107 pacjentów rozlosowanych do grup jedynie 82 (77%) pacjentów brało udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia w grupie PAR. Natomiast w grupie PLC było to odpowiednio 113 i 94 (83%) pacjentów. W badaniu Ross 2008 podobnie jak w badaniu Coyne 2006 nie podano przyczyny przerwania badania przez pacjentów. Spośród 61 pacjentów rozlosowanych do ramienia PAR jedynie 50 (82%) pacjentów, brało udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia. Natomiast w grupie PLC było to odpowiednio 27 i 21 (78%) pacjentów. W badaniu IMPACT SHPT 2012 zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, która obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Jednakże stopień utraty pacjentów z badania był wysoki. Procent pacjentów, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia wynosił w warstwie i.v. 80,6% dla PAR, 68,8% dla CIN, natomiast w warstwie p.o. 77,8% dla PAR p.o. i 75,5% dla CIN. W publikacji Ketteler 2012 wskazano, iż znaczna utrata pacjentów otrzymujących CIN była w dużym stopniu związana z obecnością działań niepożądanych. Błąd „z utraty” może wynikać z wykluczenia z analizy danych niektórych kategorii pacjentów (np. tych którzy nie otrzymali wymaganej liczby dawek leku) bądź z brakiem pomiarów (np. w przypadku pacjentów, którzy wcześniej opuścili badanie). Zgodnie z protokołem badania IMPACT SHPT do analizy skuteczności włączono tylko pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary poziomu iPTH w okresie pomiędzy 21. a 28. tygodniem badania trwającego 28 tygodni. Z powodu takiej konstrukcji analizy danych, nie uwzględniono około 20% pacjentów zrandomizowanych, dlatego stosunkowo duży odsetek pacjentów został utracony z oceny skuteczności.

Szczegółowe wyniki dotyczące utraty pacjentów z badania IMPACT SHPT 2012 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 14 Utrata pacjentów z badania IMPACT SHPT 2012

Charakterystyka populacji	Pacjenci przyjmujący PAR i.v.		Pacjenci przyjmujący PAR p.o.	
	PAR i.v.	CIN	PAR p.o.	CIN
Pacjenci zakwalifikowani do etapu <i>wash-out</i> badania	578 (100%)			
Pacjenci poddani procesowi randomizacji	272 (100%)			
Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku	268 (98,5%)			
Pacjenci włączeni do grup po procesie randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku	62 (100%)	64 (100%)	72 (100%)	70 (100%)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia	50 (80,6%)	44 (68,8%)	56 (77,8%)	53 (75,7%)
Pacjenci, którzy zostali włączeni do pierwszorzędowej analizy skuteczności	52 (83,8%)	49 (76,6%)	57 (79,2%)	53 (75,7%)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa - ITT	62 (100%)	64 (100%)	72 (100%)	70 (100%)

PAR – parykalcytol, CIN – cynakalcet

Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż ocena skuteczności na podstawie danych pacjentów, u których wykonano co najmniej dwa pomiary iPTH, było podejściem uzasadnionym i logicznym, gdyż przeprowadzenie analizy ITT uniemożliwiłoby ocenę tego punktu końcowego.

- W badaniu IMPACT SHPT 2012 pacjenci w grupie cynakalcetu otrzymywali również dokserkalcyferol dożylnie 1,0 μ g 3 razy tygodniowo lub alfakalcydol doustnie w dawce 0,25 μ g/dziennie, co nie pozwala na wnioskowanie dotyczące skuteczności samego cynakalcetu.

- W badaniu IMPACT SHPT 2012 oceniano wystąpienie hiperkalcemii zarówno w ocenie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Wyniki dla skuteczności przedstawiono dla okresu obejmującego 21-28 tydzień leczenia, natomiast w zakresie bezpieczeństwa wykazano hiperkalcemię jako zdarzenia pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, związane z leczeniem. W badaniu nie wyjaśniono przyczyny przedstawiania wyników w takiej formie.
- Niektóre parametry takie jak hiperkalcemia, hiperfosfatemia czy stężenia wapnia w surowicy w części badań oceniane były jako punkty końcowe skuteczności, w innych natomiast stanowiły podstawę dla oceny bezpieczeństwa stosowanej terapii. Podobnie wyniki dotyczące białkomoczu zostały przedstawione w analizie bezpieczeństwa, pomimo iż były one pozytywnym efektem działania leku.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę zostały wymienione w rozdziale 4.1.4 niniejszej analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W ramach analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników, którą przedstawiono w formie tabelarycznej i opisowej. Przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników względem wybranych komparatorów przypisanych do wnioskowanych wskazań (*best supportive care*, cynakalcet i parykalcytol podawany dożylnie) było niemożliwe z uwagi na identyfikację tylko pojedynczych badań dla wskazań RCT. Ograniczeniem analizy jest tym samym niewielka liczba badań oceniających skuteczność parykalcytolu w porównaniu z wybranymi przez wnioskodawcę komparatorami.

Wnioskodawca w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych został wezwany do uzupełnienia wyników z badania IMPACT SPHT dot. zmiany stężenia czynnika FGF-23. W odpowiedzi wnioskodawca dołączył w postaci tabelarycznej zestawienie wskazanych wyników wraz z wyjaśnieniem „*W przypadku wymienionego punktu końcowego należy zaznaczyć, iż nadal brak jest wiarygodnych badań potwierdzających związek pomiędzy zwiększonym poziomem FGF-23 a wzrostem ryzyka zgonu, zatem wyciąganie jednoznacznych wniosków w tym przypadku nie jest wskazane. Ponadto, jak podają autorzy badania IMPACT SPHT należy także zwrócić uwagę na fakt, że różnice w poziomie FGF-23 występujące pomiędzy parykalcytolem w formie doustnej a cynakalcetem mogą być spowodowane różnicami w mechanizmie działania wymienionych leków*”.

Weryfikacja przeprowadzona przez analityków nie wykazała błędów w ekstrakcji danych.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności stosowania produktu leczniczego Paricalcitol Teva w populacji szerszej niż wnioskowana, z uwagi na brak badań klinicznych w populacji określonej we wniosku refundacyjnym.

Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których wnioskodawca wskazał, iż uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami zapisano **pogrubioną czcionką**.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w odniesieniu do zastępczych punktów końcowych (surogatów).

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów z 3.- 4. stopniem PChN

Zmiany stężenia iPTH

W analizie wnioskodawcy oceniono iloraz szans uzyskania redukcji poziomu iPTH oraz obniżenia poziomu iPTH do wartości < 100 pg/ml u pacjentów otrzymujących parykalcytol i placebo.

Tabela 15. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - odsetki pacjentów, u których uzyskano redukcję poziomu iPTH

Badanie	Interwencja		OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	PAR n/N (%)*	PLC n/N (%)*			
Coyne 2006	redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% (w 2 kolejnych pomiarach)				
	92/101 (91)	14/108 (13)	68,63 (28,32; 166,36)	7,03 (4,29; 11,50)	2 (2; 2)
	redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% (w 4 kolejnych pomiarach)				
	75/101 (74)	0/108 (0)	618,25 (37,10; 10302,58)	161,36 (10,13; 2569,68)	2 (2;2)
	odsetek chorych, u których uzyskano iPTH < 100 pg/ml				
	76/101 (75)	13/108 (12)	22,22 (10,65; 46,33)	6,25 (3,71; 10,54)	2 (2; 2)

* obliczone na potrzeby analizy wnioskodawcy

Zmiana stężenia iPTH – w badaniu oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia iPTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru. Stężenie iPTH powyżej 600 pg/ml uznany jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych²

Pacjenci przyjmujący parykalcytol mieli istotnie statystycznie większą szansę uzyskania punktu końcowego jakim jest redukcja poziomu iPTH o 30% w 2. i 4. pomiarze (p<0,001) oraz uzyskania poziomu iPTH <100 pg/ml.

Tabela 16. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - Średnia % zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowych (wg Abboud 2006)

Badanie	Interwencja		Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	p
	PAR (N)	PLC (N)	PAR	PLC		
Coyne 2006	średnia zmiana stężenia iPTH przy dawkowaniu 3 x w tygodniu					
	69	71	-33 (3,6)	7 (3,6)	-40 (-49,98; -30,02)	<0,0001
	średnia zmiana stężenia iPTH przy dawkowaniu 1 x dziennie					
	35	39	-50 (5)	21 (4,7)	-71 (-84,45; -57,55)	<0,0001

SE – błąd standardowy

Różnica średniej procentowej zmiany stężenia iPTH była większa w grupie przyjmującej PAR vs PLC i wyniosła -40 (-49,98; -30,02) w przypadku przyjmowania leku 3 x w tygodniu i -71 (-84,45; -57,55) w przypadku przyjmowania leku 1 x w tygodniu. Wyniki były istotne statystycznie na korzyść PAR (p<0,0001).

Zmiana stężenia specyficznych markerów

Tabela 17. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - zmiany stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy i resorpcji kości w moczu

Badanie	Markery	Interwencja		Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	p
		PAR (N)	PLC (N)	PAR %	PLC %		
Coyne 2006	Markery aktywności i przebudowy	średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tyg. (µg/l)					
		101	107	-7,89 (0,76)	-1,44 (0,74)	-6,45 (-8,53; -4,37)	<0,0001

² Saliba W., El-Haddad B., *Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment*, J Am Board Fam Med 2009;22:574–581

Badanie	Markery	Interwencja		Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	p
	kości w surowicy	średnia zmiana stężenia osteokalcyny (ng/ml)					
		100	104	-21,6 (2,71)	10,7 (2,65)	-32,30 (-39,73; -24,87)	<0,0001
	Markery resorpcji kości w moczu	średnia zmiana stężenia dezoksyperydynoliny (mmol/mg kreatyniny)					
		96	100	-0,006 (0,005)	0,003 (0,005)	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,2031
		średnia zmiana stężenia pirydynoliny (nmol/mmol kreatyniny)					
		99	104	-3,61 (1,896)	3,77 (1,850)	-7,38 (-12,57; -2,19)	0,0053

SE – błąd standardowy

Obliczone w analizie wnioskodawcy różnice średnich zmian stężeń markerów aktywności przebudowy kości w surowicy wykazały istotność statystyczną na korzyść PAR względem PLC.

W odniesieniu do markerów resorpcji kości w moczu nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy w zakresie punktu końcowego – stężenie dezoksyperydynoliny. Natomiast różnica średnich obliczona dla zmian stężenia pirydynoliny wykazała istotność statystyczną na korzyść PAR ($p=0,0053$).

Populacja pacjentów z 5 stopniem PChN dializowanych otrzewnowo

Zmiany stężenia iPTH

Tabela 18. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - odsetki pacjentów, u których uzyskano redukcję poziomu iPTH o co najmniej 30% w dwóch kolejnych pomiarach

Badanie	Interwencja		OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	PAR n/N (%)*	PLC n/N (%)*			
Ross 2008	18/18 (100)	0/6 (0)	481 (8,63; 26807,80)	13,63 (0,94; 197,24)	1 (1; 1)

* – obliczone na potrzeby analizy wnioskodawcy

Zmiana stężenia iPTH – w badaniu oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia iPTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru.

Redukcję poziomu iPTH odnotowano u wszystkich pacjentów przyjmujących PAR. Natomiast żaden pacjent z grupy placebo nie uzyskał tego punktu końcowego. Obliczony w analizie wnioskodawcy iloraz szans dla redukcji poziomu iPTH był istotny statystycznie na korzyść PAR i wyniósł 481 (8,63; 26807,80). Ponadto analiza wykonana post-hoc wykazała, że 72% pacjentów przyjmujących PAR uzyskało wyniki iPTH <300 pg/ml.

Tabela 19. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowych

Badanie	Interwencja		Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)*	p
	PAR (N)	PLC (N)	PAR	PLC		
Ross 2008	18	6	średnia zmiana stężenia iPTH (pg/ml) (%)			
			-424,2 (79,21)	108 (137,19)	-532,20 (-842,69; -221,71)	0,0008
			średnia % zmiana stężenia iPTH (%)			
			-43,9 (7,17)	14,1 (12,42)	-58 (-86,11; -29,89)	<0,0001

* obliczono w analizie wnioskodawcy

SE – błąd standardowy

Zarówno różnica średnich zmian stężenia iPTH względem wartości wyjściowych, jak i średnia procentowa zmiana stężenia iPTH obliczone w analizie wnioskodawcy wskazały na istotnie statystycznie większą redukcję stężenia iPTH związaną z leczeniem PAR niż placebo.

Stężenie markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy**Tabela 20. Wyniki analiz skuteczności terapii PAR vs PLC - zmiany stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy***

Badanie	Interwencja		Średnia zmiana (SE)		MD (95% CI)	p
	PAR (N)	PLC (N)	PAR	PLC		
Ross 2008	średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (µg/l) (%)					
	55	23	-10,52 (1,875)	9,91 (2,899)	-20,43 (-27,20; -13,66)	<0,0001
	średnia zmiana stężenia osteokalcyny (ng/l) (%)					
	54	24	-31,2 (17,77)	95 (26,7)	-126,20 (-189,06; -63,34)	<0,0001
	średnia zmiana stężenia CTx (pg/ml) (%)					
	33	18	-694,6 (153)	576 (207)	-1270,60 (-1775,12; -766,08)	<0,0001
średnia zmiana stężenia TRAP-5b (U/l) (%)						
48	18	-1,28 (0,31)	0,39 (0,51)	-1,67 (-2,84; -0,50)	0,0051	

CTx – (ang. *Collagen Type I Crosslinked C-telopeptide*) C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I, TRAP-5b - Winianooporna kwaśna fosfataza izoenzym b; SE – błąd standardowy

* wyniki przedstawiono łącznie dla pacjentów hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo

Otrzymane wyniki dotyczące różnic średnich zmian stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy były istotne statystycznie na korzyść parykalcytolu. Ponadto w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż w badaniu Ross 2008 13 z 29 pacjentów 45% przyjmujących parykalcytol uzyskało prawidłowe wartości stężenia fosfatazy alkalicznej, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo odsetek ten wyniósł 11%.

Populacja pacjentów z 5 stopniem PChN hemodializowanych**Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności terapii PAR vs CIN oraz PAR p.o. vs PAR i.v.**

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		OR (95% CI), p	Interwencja		OR (95% CI)
		PAR p.o. n/N (%)	CIN n/N (%)		PAR p.o. n/N (%)	PAR i.v. n/N (%)	
IMPACT SHPT 2012	Stężenie iPTH						
	odsetek chorych z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml	31/57 (54,4)	23/53 (43,4)	1,56 (0,73; 3,30), 0,260	31/57 (54,4)	30/52 (57,7)	0,87 (0,41; 1,87)
	redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30%	39*/57 (68,4)	30*/53 (56,6)	1,66 (0,76; 3,62), 0,239	39*/57 (68,4)	44*/52 (84,6)	0,39 (0,15; 1,01)
	redukcja poziomu iPTH o co najmniej 50%	26*/57 (45,6)	22*/53 (41,5)	1,18 (0,56; 2,51), 0,704	26*/57 (45,6)	34*/52 (65,4)	0,44 (0,20; 0,96)**
	Odsetki pacjentów, u których stwierdzono hipo- lub hiperkalcemię w okresie 21-28 tyg. badania						
	hipokalcemia – średnie stężenie wapnia <8,4 mg/dl (2,09mmol/l)	2/56 (3,6)	29/53 (54,7)	0,03 (0,01; 0,14)***, 0,001^	2/56 (3,6)	0/52 (0)	7,01 (0,43; 113,70)*
	hiperkalcemia – średnie stężenie wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l)	0/56 (0)	0/53 (0)	-	0/56 (0)	4/52 (7,7)	0,10 (0,01; 1,82)

* obliczenia wnioskodawcy; ** RR: 0,70 (0,49; 0,99) NNH: 6 (3; 68); *** RR 0,07 (0,02; 0,26) NNH: 2 (2; 3); ^ obliczenia własne Agencji

p.o.- podanie leku doustnie; i.v. – podanie leku dożylnie,

Zmiana stężenia iPTH – w badaniu oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia iPTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru. Stężenie iPTH powyżej 600 pg/ml uznany jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zmiana stężenia wapnia (oraz częstość występowania hiper- i hipokalcemii) - oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia wapnia oraz odsetki chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiper- lub hipokalcemię. Hiperkalcemia (stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl) uznana jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej³

Analiza danych wykazała istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo uzyskania redukcji poziomu iPTH o co najmniej 50% u pacjentów stosujących PAR p.o. niż u pacjentów stosujących PAR i.v.

Hipokalcemia istotnie statystycznie rzadziej występowała w grupie chorych leczonych PAR p.o. vs CIN.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w grupie chorych otrzymujących PAR p.o. w porównaniu do CIN odnośnie odsetka chorych, u których stężenie iPTH utrzymywało się w zakresie 150-300 pg/ml oraz u których doszło do redukcji poziomu iPTH o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ w okresie od 21 do 28 tygodni oraz w częstości występowania hiperkalcemii.

Natomiast w grupie chorych otrzymujących PAR p.o. w porównaniu do PAR i.v. także nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie częstości występowania stężenie iPTH utrzymywało się w zakresie 150-300 pg/ml oraz u których doszło do redukcji poziomu iPTH o $\geq 30\%$ w okresie od 21 do 28 tygodni oraz w częstości występowania hipo- i hiperkalcemii.

Stężenie FGF-23

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące zmian poziomu FGF-23 ocenione w 28 tygodniu badania IMPACT SHPT 2012, który w grupie PAR p.o. wzrósł do wartości 6,4 log pg/ml (wartość początkowa 5,3 log pg/ml), natomiast w grupie pacjentów przyjmujących:

- CIN poziom FGF-23 uległ zmniejszeniu i wyniósł 4,6 pg/ml (wartość wyjściowa 4,9 log pg/ml),
- PAR i.v. poziom FGF-23 uległ zwiększeniu i wyniósł 6,1 pg/ml (wartość wyjściowa 5,3 log pg/ml).

³ Saliba W., El-Haddad B., *Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment*, J Am Board Fam Med 2009;22:574–581

W analizie zaznaczono jednocześnie, iż brak jest badań potwierdzających związek zwiększonego poziomu FGF-23 ze zwiększoną śmiertelnością.

Tabela 22. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tyg. (pg/ml)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		MD (95% CI), p	Interwencja		MD (95% CI), p	
		PAR Średnia (SE)	CIN Średnia (SE)		PAR p.o. n/N (%)	PAR i.v. n/N (%)		
Stężenie iPTH								
IMPACT SHPT 2012	Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tyg. (pg/ml)	-216,3 (24,5)	-150,3 (24,5)	-66 (-133,91; 1,91), 0,0598	-216,3 (24,5)	-244,2 (36,4)	27,90 (-58,10; 113,90), 0,5177	
	Średnia zmiana stężeń: wapnia, fosforu i fosfatazy a kalicznej w czasie 28 tyg.							
	średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (mg/dl)	0,3 (0,1)	-0,7 (0,1)	1 (0,72; 1,28), <0,0001	0,3 (0,1)	0,50 (0,1)	-0,20 (-0,48; 0,08), 0,1639	
	średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy (mg/dl)	0,7 (0,2)	0,2 (0,2)	0,50 (-0,05; 1,05), 0,0804	0,7 (0,2)	0,2 (0,2)	0,50 (-0,05; 1,05), 0,0825	
	średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (IU/l)	-15,7 (5,1)	5,4 (4,6)	-21,1 (-34,56; -7,64), 0,0028	-15,7 (5,1)	-19,1 (6,6)	3,40 (-12,95; 19,75), 0,6839	
średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (U/l)	-13,9 (2,6)	2,5 (2,5)	-16,4 (-23,47; -9,33), <0,0001	-13,9 (2,6)	-9,3 (3,6)	-4,60 (-13,30; 4,10), 0,2999		

Zmiana stężenia iPTH – w badaniu oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia iPTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru. Stężenie iPTH powyżej 600 pg/ml uznany jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zmiana stężenia fosforu - oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia fosforu oraz odsetki chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiperfosfatemię. Wzrost stężenia fosforanów o 1 mg/dl powoduje wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej o 6 - 8%. Wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej jest następstwem obecności zwapnień naczyń, które zwiększają sztywność tętnic oraz obciążenie mięśnia sercowego⁴.

Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej - Oceniano średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy a kalicznej. Redukcja stężenia AP/BSAP jest związana z ograniczeniem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych stanowiących główną przyczynę zgonów u chorych dializowanych ze stwierdzoną WNP (AOTM-4351-33)

Otrzymane wyniki potwierdziły jedynie, iż parykalcytol i cynakalcet wykazują istotnie statystycznie odmienny wpływ na stężenie wapnia w surowicy. Parykalcytol powoduje wzrost jego stężenia, natomiast cynakalcet wpływa na jego obniżenie. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej oraz stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie chorych leczonych PAR p.o. niż w grupie CIN.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla powyższych parametrów w grupie chorych leczonych parykalcytolem doustnym w porównaniu do chorych otrzymujących lek dożylnie. Ponadto analiza danych nie wykazała istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany stężenia iPTH w grupie chorych leczonych PAR p.o. względem CIN oraz PAR i.v.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu doustnie został porównany z placebo w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów w 3-4 stadium PChN - Coyne 2006 oraz w badaniu Ross 2008 przeprowadzonym wśród pacjentów w 5 stadium PChN dializowanych otrzewnowo. W badaniu IMPACT SHPT

⁴ Ho Ch. P., Au Y. F., *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease – recent paradigm shift in clinical management*, The Hong Kong Medical Association CME Bulletin, marzec 2009

2012 porównano natomiast bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu doustnie z parykalcytolem stosowanym dożylnie oraz cynakalcetem.

Zgony – działania niepożądane niezwiązane z leczeniem

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony niezwiązane z leczeniem

Badanie	Interwencja		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
	PAR n/N (%)	Komparator n/N (%)		
Coyne 2006	PAR vs. PLC			
	2/107 (2*)	1/113 (1)	2,13 (0,19; 23,88)	-
IMPACT SHPT 2012	PAR p.o. vs. CIN			
	3/72 (4,2)	0/70 (0)	7,39 (0,76; 72,26)**	-
	PAR p.o. vs. PAR i.v.			
	3/72 (4,2)	1/62 (1,6)	2,65 (0,27; 26,17)	-

* obliczenia wnioskodawcy

**obliczono metodą Peto

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie zgonów w grupie chorych otrzymujących parykalcytol doustnie względem placebo, cynakalcetu oraz parykalcytolu podawanego dożylnie. W badaniu IMACT SHPT 2012 zarejestrowano 3 zgony w grupie pacjentów przyjmujących PAR p.o., podczas gdy w grupie otrzymującej PAR i.v. stwierdzono tylko 1 zgon, natomiast w grupie CIN żaden pacjent nie zmarł.

W badaniach zaznaczono, iż żaden ze zgonów nie był związany z leczeniem.

Tabela 24 Wyniki analizy bezpieczeństwa PAR vs PLC – zdarzenia niepożądane

Badanie	Punkt końcowy	Proporcje pacjentów		OR (95% CI)	NNH (95% CI)
		PAR n/N (%)	PLC n/N (%)		
Coyne 2006	Zdarzenia niepożądane ogółem	Zdarzenia niepożądane ogółem przy dawkowaniu 3 x w tygodniu			
		56*/72 (2*)	52*/73 (1)	1,41 (0,67; 3,00)	-
		Zdarzenia niepożądane ogółem przy dawkowaniu 1 x dziennie			
		32*/35 (91)	34*/40 (85)	1,88 (0,43; 8,17)	-
		Nudności			
		6/107 (6)	4/113 (4)	1,62 (0,44; 5,90)	-
	Wymioty				
			6/107 (6)	5/113 (4)	1,28 (0,38; 4,34)
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	20/107 (19*)	18/113 (16*)	1,21 (0,60; 2,44)	-
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6/107 (6*)	5/113 (4*)	1,28 (0,38; 4,34)	-
	Hiperkalcemia**	2/107 (2)	0/113 (0)	7,89 (0,49; 127,07)^	-
Ross 2008		1/61 (2)	0/26 (0)	4,16 (0,06; 301,27)^	-
	Hiperfosfatemia***	11/107 (10)	13/113 (12)	0,88 (0,38; 2,06)	-
Coyne 2006	Zwiększony iloczyn Ca x P****	13/107 (12)	7/113 (6)	2,09 (0,80; 5,47)	-

* wartości obliczone w analizie wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

** w badaniu Coyne 2006 zdefiniowana jako 2 kolejne skorygowane stężenia wapnia >10,5 mg/dl (2,62 mmol/l), w badaniu Ross 2008 zdefiniowana jako 2 kolejne pomiary stężenia wapnia wynoszące >11 mg/dl

*** zdefiniowana jako 2 kolejne skorygowane stężenia fosforu >5,5 mg/dl (>1,78 mmol/l);

****wzrost określony jako dwie kolejne wartości iloczynu Ca x P >55 mg²/dl² (>0,44 mmol²/l²);

^obliczono metodą Peto

Częstość występowania: zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także nudności, wymiotów, hiperkalcemii, hiperfosfatemii i zwiększonego iloczynu Ca x P w grupie pacjentów przyjmujących parykalcytol i w grupie pacjentów otrzymujących placebo nie różniła się w sposób istotny statystycznie. Zarówno w badaniu Coyne 2006, jak i Ross 2008 odnotowano przypadki wystąpienia hiperkalcemii w ramieniu przyjmującym PAR, podczas gdy w grupie pacjentów otrzymujących placebo nie zaobserwowano żadnego przypadku hiperkalcemii.

Zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu Coyne 2006 z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego - znacznej bradykardii jeden pacjent przyjmujący PAR został wykluczony z badania. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które odnotowano u 2 pacjentów w grupie PAR były wskazane przez autorów badania jako prawdopodobnie związane z leczeniem i dotyczyły podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych i wysypki obejmującej klatkę piersiową, ramiona i nogi.

Redukcja białkomoczu

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa - redukcja białkomoczu

Badanie	Interwencja		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
	PAR n/N (%)*	PLC n/N (%)*		
Coyne 2006	29/57* (51)	15/61* (25)	3,18 (1,46; 6,93)	4 (3; 11)

* liczba osób, u których stwierdzono białkomocz

Parykalcytol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie wpływa na zmniejszenie białkomoczu u pacjentów - OR 3,18 (1,46; 6,93).

Tabela 26 Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane pojawiające lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAE)

Badanie	Interwencja	Proporcje pacjentów		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		PAR n/N (%)	Komparator n/N (%)		
TEAE ogółem					
Coyne 2006	PAR vs. PLC	88*/107 (82)	86*/113 (76)	1,45 (0,75; 2,81)	-
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	60/72 (83,3)	54/70 (77,1)	1,48 (0,64; 3,41)	-
	PAR vs. PAR i.v.	60/72 (83,3)	50/62 (80,6)	1,20 (0,50; 2,90)	-
Poważne TEAEs					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	14/72 (19,4)	8/70 (11,4)	1,87 (0,73; 4,79)	-
	PAR vs. PAR i.v.	14/72 (19,4)	11/62 (17,7)	1,12 (0,47; 2,68)	-
Ciężkie TEAEs					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	22/72 (30,6)	15/70 (21,4)	1,61 (0,75; 3,45)	-
	PAR vs. PAR i.v.	14/72 (19,4)	11/62 (35,5)	0,80 (0,39; 1,65)	-
TEAEs prowadzące do przerwania badania					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	8/72 (11,1)	8/70 (11,4)	0,97 (0,34; 2,79)	-
	PAR vs. PAR i.v.	8/72 (11,1)	2/62 (3,2)	3,75 (0,77; 18,37)	-
Nudności prowadzące do przerwania badania					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	3/70 (4,3)	0,13 (0,01; 1,25)**	-
Wymioty prowadzące do przerwania badania					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	1/70 (1,4)	0,13 (0,0; 6,63)**	-
TEAEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	16/72 (22,2)	18/70 (25,7)	0,83 (0,38; 1,79)	-
	PAR vs. PAR i.v.	16/72 (22,2)	17/62 (27,4)	0,76 (0,34; 1,66)	-
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem ogółem					

Badanie	Interwencja	Proporcje pacjentów		OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
Coyne 2006	PAR vs. PLC 3 x w tygodniu	7*/72 (10)	5*/73 (7)	1,46 (0,44; 4,85)	-
Coyne 2006	PAR vs. PLC 1 x dziennie	4*/35 (11)	7*/40 (18)	0,61 (0,16; 2,28)	-
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	24/72 (33,3)	27/70 (38,6)	0,80 (0,40; 1,58)	-
	PAR vs. PAR i.v.	24/72 (33,3)	8/62 (12,9)	3,38 (1,39; 8,22)	5 (3;15)
Zaparcia związane z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	2/70 (2,9)	0,13 (0,01; 2,09)**	-
Nudności związane z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	4/70 (5,7)	0,10 (0,01; 1,93)	-
Wymioty związane z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	2/72 (2,8)	2/70 (2,9)	0,97 (0,13; 7,09)	-
	PAR vs. PAR i.v.	2/72 (2,8)	0/62 (0)	6,52 (0,40; 106,2)**	-
Hiperkalcemia związana z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	12/72 (16,7)	1/70 (1,4)	13,80 (1,74; 109,27)	7 (5; 17)
	PAR vs. PAR i.v.	12/72 (16,7)	5/62 (8,1)	2,60 (0,86; 7,82)	-
Hiperfosfatemia związana z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	4/72 (5,6)	1/70 (1,4)	4,06 (0,44; 37,25)	-
	PAR vs. PAR i.v.	4/72 (5,6)	0/62 (0)	8,21 (0,43; 155,62)	-
Hipokalcemia związana z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	18/70 (25,7)	0,02 (0; 0,33)	4 (3; 7)
Skurcze mięśni związane z leczeniem					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	0/72 (0)	7/70 (1,4)	0,13 (0; 6,63)**	-
TEAEs kardiologiczne					
IMPACT SHPT 2012	PAR vs. CIN	6/72 (8,3)	1/70 (1,4)	6,27 (0,74; 53,52)	-
	PAR vs. PAR i.v.	6/72 (8,3)	6/62 (9,7)	0,85 (0,26; 2,78)	-

* wartości obliczone w analizie wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

**obliczono metodą Peto

Występowanie zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem ogółem IS częściej raportowano u pacjentów przyjmujących parykalcytol doustnie niż dożylnie (OR=3,38 (1,39; 8,22)). Statystyczne różnice w częstości występowania zaraportowano także w przypadku hiperkalcemii i hipokalcemii w przypadku porównania PAR i CIN. W analizowanych grupach hiperkalcemia występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów leczonych parykalcytolem, natomiast hipokalcemia u pacjentów leczonych cynakalcetem.

Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem - ogółem, ciężkich, o poważnym nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do stałego lub czasowego przerwania udziału w badaniu. Odsetki pacjentów, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie związane z leczeniem były zbliżone w porównywanych grupach (vs PLC, vs CIN, vs PAR i.v.).

Jednocześnie zauważyć należy, iż pomimo braku istotności statystycznej różnic w grupie PAR nie odnotowano występowania zaparc, nudności, czy skurczy mięśni związanych z leczeniem w odróżnieniu do grupy otrzymującej CIN.

Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie otrzymującej parykalcytol doustnie (8/72 (11,1 %)), niż dożylnie (2/62 (3,2 %)), nie mniej jednak różnica ta nie jest istotna statystycznie.

Zmiana stężeń parametrów krwi i moczu oraz zmiana wartości eGFR u pacjentów w 3.-4. stopniu PChN – uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa przez autorów badań.

Tabela 27 Wyniki analizy bezpieczeństwa Średnia zmiana stężeń parametrów krwi i moczu na podstawie Coyne 2006

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja		Średnia (SE)		MD (95% CI)	p
		PAR (N)	PLC (N)	PAR	PLC		
Coyne 2006 (Abboud 2006)	Zmiana stężenia wapnia w surowicy	średnia zmiana stężenia wapnia względem wartości wyjściowych (mg/dl) dawkowanie 3 x w tygodniu					
		69	71	0,17 (0,05)	-0,05 (0,04)	0,22 (-0,09; 0,35)	0,0006
		średnia zmiana stężenia wapnia względem wartości wyjściowych (mg/dl) dawkowanie 1 x dziennie					
		35	39	0,21 (0,06)	-0,12 (0,06)	0,33 (-0,16; 0,50)	0,0001
	Zmiana stężenia fosforu w surowicy	średnia zmiana stężenia fosforu względem wartości wyjściowych (mg/dl) dawkowanie 3 x w tygodniu					
		69	71	0,30(0,10)	0,35 (0,10)	-0,05 (-0,33;0,23)	0,7237
		średnia zmiana stężenia fosforu względem wartości wyjściowych (mg/dl) dawkowanie 1 x dziennie					
		35	39	0,29 (0,12)	0,24 (0,12)	0,05 (-0,28; 0,38)	0,7683
	średnia zmiana skorygowanego iloczynu Ca x P w surowicy względem wartości wyjściowej	średnia zmiana Ca x P dawkowanie 3 x w tygodniu (mg ² /dl ²)					
		69	71	3,97 (0,95)	3,30 (0,94)	0,67 (-1,95; 3,29)	0,6161
średnia zmiana Ca x P dawkowanie 1 x dziennie (mg ² /dl ²)							
35		39	3,94 (1,18)	2,05 (1,11)	1,89 (-1,29; 5,07)	0,2434	
Coyne 2006	Średnia zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej (mg/dobę)	74	80	2,34 (3,04)	-0,38 (2,93)	2,75 (-5,55;10,99)	0,5193
	Średnia zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej (mg/dobę)	74	83	-2,1 (39,70)	34,2 (37,50)	-36,30 (-143,34; 70,74)	0,5620
	Średnia zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej (ml/min/1,73 m ²)	82	93	-2,52 (0,53)	-1,57 (0,49)	-0,95 (-2,36; 0,46)	0,1880
	Średnia zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej (mg/dl)	82	93	0,41 (0,09)	0,35 (0,08)	0,06 (-0,17; 0,29)	0,6072

SE – błąd standardowy

eGFR – przesączanie kłębuszkowej

Wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w surowicy jedynie względem wartości wyjściowych przy dawkowaniu 3 x w tygodniu oraz przy dawkowaniu 1 x dziennie.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań jednoramiennych (Sanchez-Alvarez 2013, Hadjiyannakos 2013, NCT 01224782, Martinez-Fernandez 2015). W badaniu Sanchez-Alvarez 2013 (jednośrodkowe, obserwacyjne), w którym oceniano efektywność praktyczną parykalcytolu podawanego doustnie w okresie trwania badania (24 miesiące – 12 miesięcy leczenia i 12 miesięcy obserwacji po zakończonym leczeniu) zaraportowano dwa zgony, których związek z prowadzonym leczeniem nie jest znany. Ponadto w badaniu nie zaobserwowano innych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

W badaniu Hadjiyannakos 2013 (jednośrodkowe, obserwacyjne) nie zaobserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych podczas 6 miesięcy trwania badania. U dwóch pacjentów zaraportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Natomiast w niepublikowanym badaniu NCT 01224782, w którym okres obserwacji trwał 12 miesięcy odnotowano 14 zgonów, które nie były związane z leczeniem. Zaraportowano również 331 zdarzeń niepożądanych u 141 pacjentów (liczebność populacji badanej - 994). Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: chroniczna niewydolność nerek (2,3%), konieczność rozpoczęcia hemodializ (1,6%),

nadciśnienie (1,4%) oraz nudności (1,1%). Tylko u jednego pacjenta rozważano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania Martinez-Fernandez 2015, w którym u pacjentów w 3.- 4. stadium PChN w okresie 6 miesięcznej obserwacji odnotowano istotnie statystycznie niższe wydalanie wapnia w 24h zbiorce moczu.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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.

Analizy 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.

Pełna charakterystyka badania Milanova 2014 znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 28 Opis badania włączonego do dodatkowej analizy skuteczności Agencji

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
Milanova 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Badanie: - jednoosódkowe - trzyramienne - prospektywne - nierandomizowane (przydział pacjentów zależny od wcześniej stosowanej terapii) - brak informacji o zaślepieniu - okres leczenia – 6 miesięcy - interwencja: <u>Grupa 1:</u> alfakalcydol 0,25 µg/dobę <u>Grupa 2:</u> parykalcytol doustnie 1 µg/dobę Grupa 3: brak interwencji <u>Leczenie dodatkowe:</u> Przed rozpoczęciem badania przeprowadzono korektę hiperfosfatemii z zastosowaniem 2g węglanu wapnia lub tabletek Osva Ren 1-2 (435 mg octanu wapnia/ magnezu, 235 mg węglanu)/ podawane podczas posiłku Wszyscy pacjenci otrzymywali blokery układu renina-angiotensyna, a w razie potrzeby erytropoetynę, żelazo, a także statyny.	<u>Kryteria włączenia:</u> - przewlekła choroba nerek – etap 3-5 - zaburzona równowaga wapniowo-fosforanowa - pacjenci w stadium 3b PChN iPTH > 70 pg/mL - pacjenci w 4. stadium PChN iPTH > 110 pg/mL - pacjenci w 5. stadium PChN >200 pg/mL - poziom wapnia nie wyższy niż 9,5 mg/dl i poziom fosforu nie wyższy niż 5,5 mg/dl <u>Kryteria wykluczenia:</u> <u>Liczba pacjentów - 90</u> Grupa 1: 32 pacjentów w stadium 3B-5 Grupa 2: 28 pacjentów w stadium 3B-5 Grupa 3 (kontrolna): 30 w stadium 3B-5	- wyn k USG – Doppler tętnicy szyjnej wspólnej - poziom iPTH - proteinuria

*podano punkty końcowe istotne z punktu widzenia niniejszej analizy

W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leku parykalcytol i alfakalcydol.

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
	Białkomocz	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 – alfakalcydiol; SD – odchylenie standardowe

* obliczenia własne Agencji

W badaniu Milanova 2014 oceniano zmiany stężenia iPTH oraz białkomoczu po 3 miesiącach leczenia. U pacjentów w 4. stadium PChN oraz w 5. stadium PChN niedializowanych odnotowano statystycznie istotne różnice stężeń iPTH po 3 miesiącach leczenia na korzyść terapii alfakalcydołem (wynik w 5. Stadium PChN na granicy istotności statystycznej). Statystycznych różnic pomiędzy średnim stężeniem iPTH po 3 miesięcznej terapii porównywanymi produktami leczniczymi nie odnotowano w populacji chorych w 3. stadium PChN.

W analizowanych grupach chorych odnotowano również istotne statystycznie różnice w zakresie zmian stężenia białkomoczu na korzyść parykalcytolu.

W odniesieniu do działań niepożądanych w badaniu u 28 pacjentów z grupy alfakalcydolu odnotowano 10 (35,7%) epizodów hiperkalcemii. U 5 pacjentów zaobserwowano natomiast zwapnienia. W przypadku pacjentów z grupy otrzymującej parykalcytol nie odnotowano żadnego epizodu hiperkalcemii, natomiast obecność zwapnień zdiagnozowano u 4 pacjentów.

4.2.2.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne w oparciu o dane zawarte w ChPL. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Paricalcitol Teva, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA), na których nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanej substancji. W AKL wnioskodawcy nie podano daty wykonanego przeglądu. W dniu 21 grudnia 2015 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Zgodnie z ChPL Paricalcitol Teva podczas stosowania leku nie dochodzi do bardzo częstego ($\geq 1/10$) występowania działań niepożądanych. Do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva należą: dolegliwości żołądkowe, wysypka, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, biegunka, choroba

refleksowa przelyku, trądzik, tkliwość piersi, niedoczynność przytarczyc, bóle głowy, zaburzenia smaku oraz świąd.

Zgodnie z informacją uzyskaną z URPL od 1 stycznia 2013 r. do bazy *Eudravigilance* (europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych) z terenu Polski nie przekazano ani jednego zgłoszenia dla produktu leczniczego Zemplar (produkt leczniczy zawierającą substancję czynną parykalcytol, w formie doustnej).

4.3. Komentarz Agencji

Inne przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedno opracowanie wtórne, które spełniało kryteria PICOS – Cheng 2012, w którym oceniano skuteczność terapii paryklacytolem vs. placebo, jednakże w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono jego wyników, ponieważ dotyczyło ono pacjentów w 2-5 stadium PChN łącznie. Co więcej wnioskodawca wskazał, iż autorzy przeglądu Cheng 2012 przeprowadzili metaanalizę wyników pochodzących jednocześnie z publikacji Coyne 2006 oraz Agarwal 2005, przedstawiających wyniki tych samych badań, w skutek czego wyniki zostały zdublowane. Podobna sytuacja miała miejsce w opracowaniu wtórnym Han 2012 zidentyfikowanym przez analityków Agencji, w związku z powyższym badanie to nie zostało uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Wiarygodność uzyskanych wyników

Jakość wyników badań w zakresie skuteczności została określona na poziomie wysokim lub średnim wg skali GRADE. Wiarygodność wyników oceniono w skali Jadad. Trzy badania randomizowane opublikowane w Coyne 2006, Abboud 2006 i Agarwal 2005 zostały ocenione jako wysoce wiarygodne. Badanie IMPACT SHPT 2012 zostało ocenione jako średnio wiarygodne, natomiast badanie Ross 2008 odznacza się niską wiarygodnością.

W nawiązaniu do najważniejszych ograniczeń analizy klinicznej, które opisane zostały w *rozdz. 3.6 Technologie alternatywne* wskazane przez wnioskodawcę., *4.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy oraz 4.1.5 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy* należy podkreślić, że największy wpływ na wiarygodność zewnętrzną uzyskanych wyników ma fakt, że w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, które obejmowałyby chorych po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem (populacja wg schematu PICO). Dlatego kryteria włączenia zostały poszerzone przez wnioskodawcę w stosunku do celu przeglądu i uwzględniały pacjentów, którzy nie byli określani jako będący **po niepowodzeniu leczenia alfakalcydołem**. Wnioskodawca w uzasadnieniu zaznaczył, iż w kryteriach włączenia pacjentów w 5. stadium PChN do analizowanych badań znajdowały się informacje, iż u pacjentów stosujących analogi witaminy D przed rozpoczęciem badania zastosowany był okres *wash-out*. Na tej podstawie według wnioskodawcy należy przypuszczać, że część leczonych pacjentów była wcześniej leczona alfakalcydołem. Nie zmienia to jednak stanowiska Agencji w tym zakresie, iż obecność terapii alfakalcydołem nie świadczy o jej nieskuteczności.

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 autorzy przeglądu stwierdzili, iż dostępne dane są niewystarczające do jednoznacznego określenia właściwego postępowania klinicznego.

Dodatkowo w przywołanym przez wnioskodawcę badaniu Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (Salibda 2009) stwierdzono, iż hiperfosfatemia ($PO_4 > 6,1$ mg/dl), hiperkalcemia ($Ca > 10$ mg/dl) i wysoki

poziom iPTH (> 600 mg/ml) są trzema niezależnymi czynnikami śmiertelności ogółem i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, z HR wynoszącym odpowiednio: 1,18, 1,16 i 1,21.

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego należy mieć na uwadze liczebność analizowanych grup. W przypadku mało licznych grup moc raportowania wystąpienia działań niepożądanych jest trudne, w konsekwencji moc testów jest zbyt niska, żeby wykazać istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena opłacalności terapii produktem Paricalcitol Teva we wskazaniu określonym stanem klinicznym: *Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP) związanej z przewlekłą niewydolnością nerek po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.*

Interwencje

W subpopulacjach chorych z WNP w stadium 3. lub 4. PChN oraz w stadium 5. PChN poddanych dializie otrzewnowej (PD):

- parykalcytol p.o. vs najlepsze leczenie objawowe (ang. *best supportive care*, BSC).

W subpopulacji chorych z WNP w stadium 5. PChN poddanych hemodializie (HD):

- parykalcytol p.o. vs parykalcytol i.v.;
- parykalcytol p.o. vs cynakalcet p.o.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ + pacjent).

Technika analityczna

Porównanie parykalcytol p.o. vs BSC: analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Porównanie parykalcytol p.o. vs parykalcytol i.v. / cynakalcet: analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Model

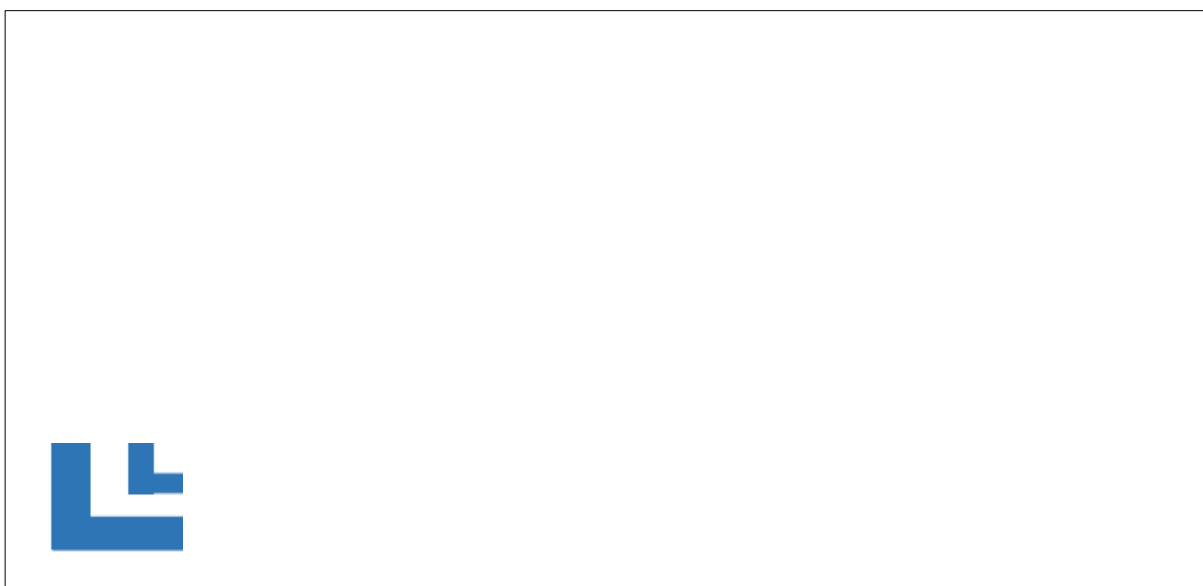
Przeprowadzono trzy odrębne analizy dla poszczególnych subpopulacji przy wykorzystaniu wspólnego modelu Markowa, dostarczonego przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu MS Excel. Model obejmuje następujące stany:

- PChN 3 + proteinuria;
- PChN 3 – proteinuria;
- PChN 4 + proteinuria;
- PChN 4 – proteinuria;
- PChN 5 PD z podziałem na 4 stany w zależności od stopnia kontroli iPTH:
 - „controlled iPTH” (iPTH w zakresie 150–300 pg/mL);
 - „uncontrolled iPTH” (iPTH w zakresie 300–800 pg/mL);
 - „very uncontrolled iPTH” (iPTH > 800 pg/mL);

- „after PTX” (po operacji usunięcia przytarczyc);
- PChN 5 HD z podziałem na 4 stany w zależności od stopnia kontroli iPTH:
 - „controlled iPTH” (zakres stężeń j.w.);
 - „uncontrolled iPTH” (zakres stężeń j.w.);
 - „very uncontrolled iPTH” (zakres stężeń j.w.);
 - „after PTX”;
- transplantacja;
- zgon (stan pochłaniający).

Schemat struktury modelu uwzględniający możliwe przejścia między stanami przedstawia rysunek poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



Źródło: AE wnioskodawcy

Początkowe stany, przez które pacjenci trafiają do modelu, są zróżnicowane zależnie od analizowanej subpopulacji (stan ten jest tożsamy z analizowaną subpopulacją).

Oprócz przejść przedstawionych na rysunku możliwe jest też przejście ze stanu PChN 5 PD do PChN 5 HD, lecz nie w odwrotnym kierunku (ze względu na brak danych). Możliwe są też przejścia między stanami z proteinurią i bez proteinurii (3. i 4. stadium PChN) oraz między poszczególnymi kategoriami kontroli iPTH w stadium 5. PChN (o 1 stopień kontroli, np. możliwe jest przejście ze stanu „uncontrolled” do „very uncontrolled”, ale nie bezpośrednio z „controlled” do „very uncontrolled”). Przejście do kategorii „after PTX” jest możliwe z kategorii „very uncontrolled iPTH” i nie ma po nim możliwości powrotu do pozostałych kategorii. W stanie „transplantacja” pacjenci pozostają do wystąpienia utraty przeszczepu.

W weryfikowanym modelu przyjęta długość cyklu wynosi 1 rok. Zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane ogólne

Wiek wyjściowy pacjentów przyjmował różne wartości w zależności od analizowanej subpopulacji. Przyjęty wiek oparto na wieku pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych.

Z wyjątkiem porównania PAR p.o. vs PAR i.v. przyjęto, że w ramieniu komparatora wszyscy pacjenci w stadium 5. PChN poddawani hemodializie leczeni są wyłącznie cynakalcetem. Założenie to wynika z aktualnie znikomego zużycia parykalcytolu i.v. w ramach programu lekowego.

Skuteczność kliniczna

Większość danych dotyczących skuteczności klinicznej poszczególnych interwencji zaczerpnięto z badań klinicznych (RCT lub obserwacyjnych). Część danych zaczerpnięto także z innych analiz ekonomicznych: Nuijten 2010 i Garside 2007. Nie uwzględniono danych dotyczących działań niepożądanych ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w ich występowaniu między PAR i placebo w badaniach klinicznych. Uwzględniono natomiast możliwość rezygnacji z leczenia PAR, w którym to wypadku pacjent przechodzi na leczenie komparatorem. Prawdopodobieństwo rezygnacji oszacowano na podstawie utraty pacjentów w badaniach klinicznych.

W ramach analizy podstawowej założono brak wpływu leczenia objawowego na kontrolę poziomu iPTH z uwagi na wcześniejsze niepowodzenie terapii alfakalcydołem w analizowanej populacji, natomiast w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki grupy placebo z badania klinicznego w zakresie redukcji poziomu iPTH.

Dla pacjentów hemodializowanych przyjęto takie same wartości prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami ze względu na założenie braku różnic w efektach zdrowotnych parykalcytolu podawanego doustnie, parykalcytolu i.v. oraz cynakalcetu.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszt produktu leczniczego Paricalcitol Teva;
- Koszt monitorowania leczenia: PAR oraz BSC;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem PAR i.v. lub CIN w ramach programu lekowego;
- Koszty hospitalizacji związanej z operacją wycięcia przytarczyc oraz koszty diagnostyki przedoperacyjnej u pacjentów kwalifikujących się do wycięcia przytarczyc;
- Koszty leczenia nerkozastępczego (hemodializy oraz dializy otrzewnowej);
- Koszty związane z transplantacją nerki/nerek oraz utrzymaniem przeszczepu.

Źródłem większości danych kosztowych były zarządzenia oraz informacje podane przez NFZ (w tym uzyskane za pośrednictwem serwisu Ikar Pro), a także ceny leków zawarte w wykazie leków refundowanych z Obwieszczenia MZ. Średnie stosowane dawki leków zaczerpnięto z badań klinicznych. Ilość wizyt kontrolnych pacjentów w stadiach 3. i 4. PChN uzależniono od stopnia kontroli poziomu iPTH.

Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu. W ramach analizy podstawowej wykorzystano użyteczności poszczególnych stanów w modelu przedstawione w analizie ekonomicznej Nuijten 2010, uzyskane w populacji amerykańskiej w przypadku PChN 3.–4. oraz brytyjskiej dla PChN 5. i pacjentów po transplantacji. Dodatkowo zastosowano przelicznik użyteczności stanów zdrowia u pacjentów dializowanych w zależności od poziomu iPTH, zaczerpnięty z publikacji Ray 2008. W ramach analizy wrażliwości testowano brak wpływu poziomu iPTH na użyteczność oraz przyjęcie wartości użyteczności z publikacji Nuijten 2009 (pochodzące z populacji amerykańskiej).

Wykaz wszystkich kluczowych parametrów analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wykaz parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Stopy dyskontowania kosztów i efektów		5% i 3,5%	Wytyczne HTA
Wiek wyjściowy [lata]	Subpopulacja stadium 3. i 4. PChN	62	Coyne 2006 (wiek grupy placebo zaokrąglony do pełnych lat)

Parametr		Wartość	Źródło	
	Subpopulacja stadium 5. PChN z PD	57	Ross 2008 (wiek grupy parykalcytolu)	
	Subpopulacja stadium 5. PChN z HD	63	IMPACT SHPT (średnia zakresu wieku uczestników zaokrąglona do pełnych lat)	
Proporcja pacjentów z proteinurią w stadiach 3. i 4. PChN		38,7%	Nuijten 2010	
Odsetek pacjentów w stadium 3. wśród pacjentów w stadiach 3. i 4. PChN		51,4%	oszacowania z BIA	
Odsetek PD w dializoterapii ogółem w stadium 5. PChN		5%	opinia eksperta	
Odsetek pacjentów z „very uncontrolled iPTH” w stadium 5. PChN		28,71%	Rutkowski 2013	
Średnia dzienna dawka CIN [mg]		60	WHO/ATC, IMPACT SHPT	
Średnia dawka PAR i.v. [mcg]	„Controlled iPTH”	2,25	Llach 2001 (średnia zakresu dawek)	
	„Uncontrolled iPTH”	5,50		
	„Very uncontrolled iPTH”	10,50		
Średnia dawka PAR p.o. [mcg]	„Controlled iPTH”	3,90	Ross 2008	
	„Uncontrolled iPTH”	7,60	Gonzalez 2003	
	„Very uncontrolled iPTH”	17,50		
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stanach 5. PChN PD/HD	„Controlled iPTH”	4,00	opinia eksperta, opis programów lekowych cynakalcetu i parykalcytolu i.v.	
	„Uncontrolled iPTH”	6,00		
	„Very uncontrolled iPTH”	12,00		
	„After PTX”	6,00		
Liczba podań PAR w stadium 5. PChN PD/HD w ciągu roku		156,43	ChPL Paricalcitol Teva	
Odsetek dawek PAR przy użyciu produktu Paricalcitol Teva 1 mcg we wszystkich dawkach PAR		50%	założenie własne wnioskodawcy	
Ilość wizyt kontrolnych w stadium 3. PChN z kontrolowanym poziomem iPTH		1,33	Stanowisko Grupy Roboczej Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (średnia zakresu)	
Ilość wizyt kontrolnych u pacjentów w stadium 4. PChN z kontrolowanym poziomem iPTH		2,67		
Ilość wizyt kontrolnych pacjentów w stadium 3. i 4. PChN z niekontrolowanym poziomem iPTH		12,00	opinia eksperta	
Koszty				
Koszt 1 mcg parykalcytolu w preparacie Paricalcitol Teva	Paricalcitol Teva, 1 mcg	Perspektywa NFZ	██████████	założenie wnioskodawcy
		Perspektywa wspólna	██████████	
	Paricalcitol Teva, 2 mcg	Perspektywa NFZ	██████████	
		Perspektywa wspólna	██████████	
Koszt wizyty ambulatoryjnej w ramach programu lekowego		104 PLN	Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ	
Koszt jednostkowy świadczenia specjalistycznego drugiego typu		64,19 PLN	Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ	

Parametr	Wartość	Źródło
Roczny koszt hemodializy	64 741,09 PLN	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ
Roczny koszt dializy otrzewnej	80 088,30 PLN	Zarządzenia Nr 88/2013/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt operacji PTX	3 796,00 PLN	Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ, Informator o umowach NFZ
Koszt diagnostyki przed operacją PTX	624,00 PLN	
Średni koszt 1 mcg cynakalcetu	0,8028 PLN	Ikar Pro (NFZ)
Koszt 1 mcg parykalcytolu i.v.	8,0868 PLN	Obwieszczenie MZ
Koszt transplantacji (rok 1)	61 061,05 PLN	Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-28/2014
Koszt transplantacji (rok 2)	14 060,00 PLN	
Użyteczności		
PChN 3 - proteinuria	0,87	Ray 2008, Nuijten 2010
PChN 3 + proteinuria	0,87	
PChN 4 - proteinuria	0,85	
PChN 4 + proteinuria	0,85	
PChN 5 HD – controlled iPTH	0,65	
PChN 5 HD – uncontrolled iPTH	0,60125	
PChN 5 HD – very uncontrolled iPTH	0,5525	
PChN 5 HD – after PTX	0,65	
PChN 5 PD – controlled iPTH	0,65	
PChN 5 PD – uncontrolled iPTH	0,60125	
PChN 5 PD – very uncontrolled iPTH	0,5525	
PChN 5 PD – after PTX	0,65	
Transplantacja	0,84	
Zgon	0,00	
Prawdopodobieństwa zdarzeń		
P. redukcji iPTH o $\geq 30\%$, terapia PAR w populacji docelowej PChN 3-4	0,753	NCT01224782
P. redukcji iPTH o $\geq 30\%$, terapia BSC w populacji docelowej PChN 3-4	0,00	założenie własne
P. przejścia w stanie PChN 5 HD z „very uncontrolled iPTH” do „uncontrolled iPTH”, terapia PAR i.v. / CIN	0,80	założenie oparte na Gonzalez 2003
P. przejścia w stanie PChN 5 HD z „very uncontrolled iPTH” do „uncontrolled iPTH”, terapia PAR p.o.	0,80	Gonzalez 2003
P. przejścia w stanie PChN 5 PD z „very uncontrolled iPTH” do „uncontrolled iPTH”, terapia BSC	0,00	
P. przejścia w stanie PChN 5 PD z „very uncontrolled iPTH” do „uncontrolled iPTH”, terapia PAR	0,80	

Parametr	Wartość	Źródło
P. redukcji proteinurii, stadium 3 i 4 PChN, terapia BSC	0,2459	Agarwal 2005
P. redukcji proteinurii, stadium 3 i 4 PChN, terapia PAR	0,5088	
P. rozwoju proteinurii w stadium 3 i 4 PChN	0,0225	Nuijten 2010
Współczynnik wzrostu ryzyka progresji u pacjentów w stadium 3 i 4 PChN z proteinurią	1,9200	
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie 3 lub 4 PChN	0,0613	NCT01083186
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 PD	0,149	NCT01083849
Wskaźnik rezygnacji z leczenia PAR dla pacjentów w stanie PChN 5 HD	0,243	IMPACT SHTP 2012
P. przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „uncontrolled” do „controlled” iPTH, terapia PAR doustnie	0,702	NCT01083849
P. przejścia pacjenta w stanie PChN 5 HD z „uncontrolled” do „controlled” iPTH, terapia PAR i.v. / CIN		
P. przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „uncontrolled” do „controlled” iPTH, terapia PAR	0,72	Ross 2008
P. przejścia pacjenta w stanie PChN 5 PD z „uncontrolled” do „controlled” iPTH, terapia BSC	0,00	
P. przejścia pacjenta PD/HD z „very uncontrolled iPTH” do „after PTX”	0,10	Garside 2007 (opinia ekspertów)
P. progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „uncontrolled iPTH” do „very uncontrolled iPTH” terapia BSC	0,20	Garside 2007 (wartość przyjęta dla grupy BSC)
P. progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „uncontrolled iPTH” do „very uncontrolled iPTH” terapia PAR /PAR i.v./CIN		
P. progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „uncontrolled iPTH” do „very uncontrolled iPTH” terapia PAR		
P. progresji u pacjentów w stanach PChN 5 PD z kategorii „controlled iPTH” do „uncontrolled iPTH” terapia BSC		
P. progresji u pacjentów w stanie PChN 5 HD z kategorii „controlled iPTH” do „uncontrolled iPTH” terapia PAR /PAR i.v./CIN	0,10	
P. progresji u pacjentów w stanie PChN 5 PD z kategorii „controlled iPTH” do „uncontrolled iPTH” terapia PAR		
Wskaźnik wzrostu p. zgonu w kategorii „uncontrolled iPTH” w PChN HD/PD	1,0613	Garside 2007
Wskaźnik wzrostu p. zgonu w kategorii „very uncontrolled iPTH” w PChN HD/PD	1,1824	
P. przejścia ze stanu PChN PD do PChN HD	0,0659	Rutkowski 2009
P. zgonu u osób dializowanych	0,1504	Poltransplant, Załuska 2015
P. wykonania transplantacji	0,0458	
P. zgonu po transplantacji	0,0248	Poltransplant
P. utraty przeszczepu	0,0329	

Parametr	Wartość	Źródło
P. zgonu w stanie PChN 3 – proteinuria	0,0476	Go 2004
P. zgonu w stanie PChN 3 + proteinuria	0,0805	Go 2004, Hallan 2012
P. zgonu w stanie PChN 4 – proteinuria	0,0809	
P. zgonu w stanie PChN 4 + proteinuria	0,0925	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej CUA

Parametr	Subpopulacja chorych w stadium 3. i 4. PChN		Subpopulacja chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializie otrzewnowej	
	PAR	BSC	PAR	BSC
Koszty z perspektywy NFZ				
Koszt leczenia [zł]	32 204,15	35 076,15	350 935,30	343 882,95
Koszt inkrementalny [zł]	-2 872,00		7 052,35	
Koszty z perspektywy wspólnej				
Koszt leczenia [zł]	33 401,02	35 116,17	344 449,12	353 050,56
Koszt inkrementalny [zł]	-1 715,15		8 601,44	
Efekty zdrowotne				
Efekt [QALY]	7,382	7,298	4,518	4,304
Efekt inkrementalny [QALY]	0,083		0,214	
Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych				
ICUR [zł/QALY]	Perspektywa NFZ	-34 456,64		32 948,24
	Perspektywa wspólna	-20 577,41		40 185,49

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie Paricalcitolum Teva w miejsce leczenia objawowego u pacjentów w stadium 3. i 4. PChN jest tańsze i skuteczniejsze (wnioskowana technologia jest dominująca) niezależnie od przyjętej perspektywy. U pacjentów w stadium 5 PChN poddawanych dializie otrzewnowej Paricalcitol Teva jest natomiast droższy i skuteczniejszy niż leczenie objawowe, a oszacowany ICUR dla porównania Paricalcitol Teva vs najlepsze leczenie objawowe wyniósł 32 948,24 zł/QALY z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej CMA dla subpopulacji pacjentów w stadium 5 PChN poddawanych hemodializie

Parametr	Porównanie Paricalcitol Teva vs CIN		Porównanie Paricalcitol Teva vs PAR i.v.	
	PAR	PAR i.v.	PAR	CIN
Koszty z perspektywy NFZ				
Koszt leczenia [zł]	331 200,05	361 411,31	305 602,86	313 530,41

Parametr	Porównanie Paricalcitol Teva vs CIN		Porównanie Paricalcitol Teva vs PAR i.v.	
	PAR	PAR i.v.	PAR	CIN
Koszt inkrementalny [zł]	-30 211,27		-7 927,55	
Koszty z perspektywy wspólnej				
Koszt leczenia [zł]	333 100,32	361 988,40	307 503,13	314 107,50
Koszt inkrementalny [zł]	-28 888,08		-6 604,37	
Efekty zdrowotne				
Efekt [QALY]	4,530		4,530	
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
Stosunek kosztów do efektów zdrowotnych				
ICUR [zł/QALY]	nd		nd	

Według oszacowań wnioskodawcy Paricalcitol Teva jest technologią tańszą zarówno w porównaniu z parykalcytolem podawanym dożylnie w ramach programu lekowego (Paricalcitol Fresenius), jak i w porównaniu z cynakalcetem (Mimpara), niezależnie od przyjętej perspektywy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie wnioskodawcy oszacowano progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Paricalcitol Teva, dla których wartość ICUR jest równa wartości progu efektywności kosztowej określonego w ustawie o refundacji.

Wartości progowe ceny zbytu netto oszacowano z perspektywy NFZ jedynie dla preparatu Paricalcitol Teva 1 mcg, jako że zgodnie z założeniem wnioskodawcy wyznaczać on będzie podstawę limitu finansowania w nowej grupie limitowej i tym samym determinować koszty płatnika publicznego. Przy wykonywaniu obliczeń dla danego preparatu (1 mcg lub 2 mcg) założono jego 100% udział w rynku leku Paricalcitol Teva.

Subpopulacja pacjentów w 3 i 4 stadium PChN

Oszacowana przez wnioskodawcę w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto (cena przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość z perspektywy NFZ jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy) Paricalcitol Teva 1 mcg wynosi 312,21 zł. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto ().

Z perspektywy wspólnej oszacowana wartość progowa dla preparatów 1 mcg i 2 mcg Paricalcitol Teva wyniosła odpowiednio 215,42 zł i 451,16 zł.

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż zapisy art. 13 ustawy o refundacji nie dotyczą przedłożonych analiz w populacji pacjentów w 3. i 4. stadium PChN. W związku z wykonaniem w AE porównania PAR vs BSC na podstawie randomizowanego badania Coyne 2006 którego to wyniki, przedstawione w AKL, wykazały wyższość PAR względem BSC w pierwszorzędownym punkcie końcowym, również w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Subpopulacja pacjentów w 5 stadium PChN poddawanych dializie otrzewnowej

Wartość ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której ICUR jest równy wysokości progu, wynosi 336,78 zł z perspektywy NFZ; jest tym samym wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

⁵ aktualna na dzień złożenia wniosku i uwzględniona w analizie wnioskodawcy wysokość progu wynosiła 119 577 zł/QALY; obecna jego wartość to 125 955 zł/QALY

Natomiast z perspektywy wspólnej wartość progowa ceny wynosi odpowiednio 232,34 zł i 485,85zł dla preparatów 1 mcg i 2 mcg Paricalcitol Teva.

W analizie wnioskodawcy wskazano, iż zapisy art. 13 ustawy o refundacji nie dotyczą przedłożonych analiz w populacji pacjentów w 5. stadium PChN poddawanych dializie otrzewnowej. W związku z wykonaniem w AE porównania PAR vs BSC na podstawie randomizowanego badania Ross 2008, którego to wyniki, przedstawione w AKL, wykazały wyższość PAR względem BSC w pierwszorzędownym punkcie końcowym, również w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Subpopulacja pacjentów w 5 stadium PChN poddawanych hemodializie

W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych w art. 13 ustawy o refundacji, w subpopulacji pacjentów poddawanych hemodializie wnioskodawca wyznaczył jako wartość progową ceny zbytu netto cenę, przy której koszt stosowania Paricalcitol Teva 1 mcg nie jest wyższy od kosztu żadnej z technologii opcjonalnych. Wartość ta wyniosła 189,76 zł z perspektywy NFZ i 129,88 zł z perspektywy wspólnej. W odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił także wartość progową ceny zbytu netto preparatu Paricalcitol Teva 2 mcg przy założeniu, że stanowiłby on podstawę limitu. Wyniosła ona 390,27 zł z perspektywy NFZ i 275,24 zł z perspektywy wspólnej.

W analizie klinicznej wnioskodawcy, w badaniu randomizowanym IMPACT SHPT, przeprowadzonym na populacji pacjentów poddawanych hemodializie, wykazano różnice między PAR p.o. a CIN oraz między PAR p.o. a PAR i.v., co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie na temat zachodzenia okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Należy jednak zaznaczyć, że różnic nie wykazano w pierwszorzędownych punktach końcowych tego badania, dlatego w opinii analityków Agencji przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów dla tej subpopulacji jest zasadne i stanowi podejście konserwatywne.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, uwzględniając 23 warianty. Testowano wpływ przyjęcia alternatywnych wartości stóp dyskontowych dla kosztów i efektów zdrowotnych, horyzontu czasowego, wartości użyteczności (na podstawie innego źródła oraz bez uwzględnienia wpływu poziomu iPTH na wartości użyteczności u pacjentów dializowanych), odsetka pacjentów w stadium 3. PChN w populacji wyjściowej, proporcji pacjentów z proteinurią, a także braku rezygnacji z leczenia parykalcytolem, braku wpływu wysokiego poziomu iPTH na wzrost śmiertelności oraz zastąpienia cynakalcetu przez PAR i.v. w różnych dawkach w ramach programu lekowego. Uwzględniono także przyjęcie wartości minimalnych i maksymalnych dla prawdopodobieństwa redukcji proteinurii w grupie parykalcytolu, prawdopodobieństwa rozwoju proteinurii u chorych w stadium 3. i 4. PChN, współczynnika wzrostu prawdopodobieństwa progresji u chorych z proteinurią, odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie PAR/BSC u chorych w stadium 3. i 4. PChN i dawkowania cynakalcetu. W odpowiedzi na uwagi Agencji dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił także analizę progową przy uwzględnieniu różnych proporcji udziałów preparatów 1 mcg i 2 mcg w ogólnej sprzedaży Paricalcitol Teva.

Analiza wrażliwości CUA

W subpopulacji pacjentów w stadium 3. lub 4. PChN do jednoczesnego wzrostu kosztów inkrementalnych i zmniejszenia inkrementalnego efektu zdrowotnego w analizie wrażliwości prowadzi przyjęcie minimalnego prawdopodobieństwa redukcji proteinurii w grupie PAR, minimalnego prawdopodobieństwa rozwoju proteinurii u chorych, minimalnego wzrostu prawdopodobieństwa progresji u chorych z proteinurią, ryzyka zgonu wśród pacjentów w stadium 3./4. PChN z alternatywnego źródła (badania Go 2004) lub 10-letniego horyzontu czasowego analizy. Do największego obniżenia inkrementalnych efektów zdrowotnych względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie minimalnego prawdopodobieństwa redukcji proteinurii w grupie PAR (zmiana o 62,5% na niekorzyść PAR). Największy wzrost kosztów inkrementalnych następuje natomiast w przypadku zastosowania PAR i.v. zamiast CIN u pacjentów hemodializowanych w ramieniu komparatora (zmiana o 56,4%).

Ponieważ w przypadku dominacji jednej interwencji nad komparatorem, jak ma to miejsce w analizie subpopulacji w stadium 3. lub 4. PChN, a tym samym przyjęciu przez wskaźnik ICUR wartości ujemnych kierunek zmiany tego wskaźnika w analizie wrażliwości nie niesie wartościowej informacji (tj. przy ujemnych kosztach inkrementalnych zwiększenie inkrementalnego efektu zdrowotnego prowadzi do wzrostu wskaźnika ICUR), dlatego też powyższe omówienie analizuje osobno zmiany kosztów i efektów zdrowotnych.

W subpopulacji chorych w stadium 5. PChN poddawanych dializie otrzewnowej największy wzrost ICUR powoduje przyjęcie alternatywnych wartości użyteczności nieuwzględniających wpływu poziomu iPTH na użyteczność: na podstawie publikacji Nuijten 2010 (zmiana o 73%) lub Nuijten 2009 (zmiana o 68%).

Do zmiany wnioskania prowadzi jedynie przyjęcie braku wpływu utrzymującego się wysokiego poziomu iPTH na śmiertelność. W takim wypadku Paricalcitol Teva jest technologią tańszą i bardziej skuteczną (dominującą) w porównaniu z BSC.

Analiza wrażliwości CMA

W analizie minimalizacji kosztów w subpopulacji chorych w stadium 5. PChN wzrost inkrementalnych kosztów powoduje jedynie przyjęcie minimalnej dobowej dawki cynakalcetu w wysokości 30 mg (zmiana inkrementalnych kosztów o 50%). Przyjęcie żadnego z alternatywnych wariantów w analizie wrażliwości nie prowadzi do zmiany wnioskania na temat opłacalności wnioskowanej technologii.

Ocena analizy wrażliwości

Pomimo dużej zmienności uzyskiwanych wyników w ramach analizy wrażliwości wykazano stabilność wnioskania na temat opłacalności wnioskowanej technologii. Jednakże należy podkreślić, że w analizie wrażliwości nie uwzględniono wszystkich parametrów obciążonych niepewnością. W szczególności dotyczy to wartości prawdopodobieństwa przejścia między poszczególnymi kategoriami kontroli poziomu iPTH, częściowo opartych na wynikach badania klinicznego Gonzalez 2003, a częściowo na założeniach własnych autorów analizy ekonomicznej Garside 2007. Weryfikacja wpływu tych parametrów na wyniki analizy dokonana przez analityków Agencji nie wykazała jednak, aby ich zmiana mogła prowadzić do zmiany wnioskania.

Zdaniem analityków dużą niepewnością obarczone są zwłaszcza wartości parametrów związanych z iPTH, w tym wymienione powyżej prawdopodobieństwa przejść między poszczególnymi poziomami kontroli iPTH. Pozostałe parametry, tj. wskaźniki RR dla ryzyka zgonu w zależności od poziomu iPTH, zwłaszcza u pacjentów z „uncontrolled iPTH” (w badaniu pierwotnym Block 2003, z którego pierwotnie pochodzą te wielkości, wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko zgonu jedynie u pacjentów z poziomem iPTH > 600 pg/ml), w największym zaś stopniu – obniżone wartości użyteczności u pacjentów z większym poziomem iPTH, opierające się na arbitralnym założeniu autorów analizy Garside 2007, zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości w dostatecznym zakresie. Warto jednak zauważyć, iż przyjęcie jednocześnie założenia o braku wpływu poziomu iPTH na jakość życia i na ryzyko zgonu (wariant nierozpatrywany przez wnioskodawcę) prowadzi do braku różnic w efektach zdrowotnych między parykalcytolem i leczeniem objawowym u pacjentów w stadium 5. PChN poddawanych dializie otrzewnowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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 alfakalcydol.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	CUA zastosowano dla porównania z najlepszym leczeniem objawowym, natomiast dla porównania z cynakalcetem i parykalcytolem i.v. zastosowano analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna (pacjent + NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność parykalcytolu stosowanego doustnie względem BSC rozumianego jako placebo została wykazana w pierwszorzędnym punkcie końcowym badań Coyne 2006 i Ross 2008. Takiej przewagi nie wykazano względem parykalcytolu i.v. i cynakalcetu (badanie IMACT SHPT 2012), choć zaobserwowano różnice między interwencjami w drugorzędnych punktach końcowych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Stopy dyskontowania zgodne z Wytocznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	Uwzględniono użyteczności przyjęte w analizie ekonomicznej Nuijten 2010. Wybór nie został uzasadniony.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Jedno- i wielokierunkowa analiza deterministyczna.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu wnioskodawcy w dużej mierze wzorowana jest na modelu opisanym w publikacji Nuijten 2010 (źródło finansowania: Abbott), w której wykorzystany on został do porównania parykalcytolu (niezależnie od drogi podania) z alfakalcydolem. Dodatkowo w ślad za publikacją Garside 2007 (praca finansowana z grantu brytyjskiego NHS) przyjęto podział stanów wśród pacjentów dializowanych w zależności od stopnia kontroli iPTH wraz ze stanem „after PTX” (wykonanie zabiegu paratyroidotomii) w przypadku całkowitego braku kontroli tego hormonu. W tej drugiej publikacji ocenie podlegał cynakalcet w porównaniu z leczeniem standardowym u pacjentów w stadium 5. PChN. W owej analizie różnice między interwencjami wynikały przede wszystkim z odmiennego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań kostnych i śmierci w zależności od poziomu iPTH; przyjęto też obniżenie użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z „very uncontrolled iPTH”, ale nie z „controlled iPTH”. W analizie wnioskodawcy natomiast zmiana poziomu iPTH wiąże się jedynie ze zmianą ryzyka zgonu i użyteczności stanu zdrowia.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej nie ma badań wykazujących bezpośredni wpływ parykalcytolu stosowanego doustnie na śmiertelność lub progresję przewlekłej choroby nerek w analizowanej populacji. Uzyskane w CUA różnice między interwencjami w zakresie prawdopodobieństwa progresji wywiedziono z odmiennego prawdopodobieństwa redukcji proteinurii, zaś różnice w przeżyciu – na podstawie różnic w zakresie proteinurii i różnic w prawdopodobieństwie uzyskania kontroli poziomu iPTH. Tym samym prawdopodobieństwa wszystkich istotnych klinicznie zdarzeń wywiedziono z wyników dotyczących surogatów, co stanowi dodatkowe źródło niepewności wyników analizy (problem zastępczych punktów końcowych w analizie klinicznej, w szczególności związku poziomu iPTH ze śmiertelnością, omówiono w rozdziale 4.3

Komentarz Agencji AWA). Warto wspomnieć, iż w publikacji Agarwal 2005, będącej źródłem danych o przewadze parykalcytolu nad placebo w redukcji proteinurii, równocześnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupą parykalcytolu i placebo pod względem średniej zmiany eGFR.

Oparta na zagranicznych analizach struktura modelu nie odpowiada w pełni warunkom polskim. Zgodnie z zapisami programów lekowych parykalcytolu i.v. i cynakalcetu kwalifikowani do nich mogą być pacjenci z przeciwwskazaniami do zastosowania innych opcji terapeutycznych i/lub po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych, ze szczegółowym 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.

Zastrzeżenia budzi samo umiejscowienie terapii doustnym parykalcytolem w II linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydolem, i związany z tym wybór komparatorów (kwestię braku uzasadnienia takiego założenia omówiono szczegółowo w rozdziale 3.6). W związku z brakiem badań klinicznych dla tak określonej populacji, wszystkie parametry w analizie zostały określone na podstawie wyników w populacji szerszej, obejmującej pacjentów leczonych w I linii. W praktyce w ramach AE oznacza to wykluczenie alfakalcydolu z grona potencjalnych komparatorów przy jednoczesnym przeprowadzeniu modelowania dla populacji identycznej z tą, jaka byłaby analizowana przy braku umiejscowienia parykalcytolu w II linii leczenia. W opinii analityków Agencji zasadne byłoby przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z alfakalcydolem.

W związku z brakiem jakichkolwiek dowodów naukowych lub rekomendacji klinicznych świadczących o odmiennym działaniu terapeutycznym lub odmiennym zastosowaniem w praktyce klinicznej alfakalcydolu i parykalcytolu wątpliwości analityków Agencji budzi także założenie o utworzeniu odrębnej grupy limitowej dla stosowanego doustnie parykalcytolu. Ze względu na zbliżony mechanizm działania i podobne działanie terapeutyczne możliwe wydaje się zakwalifikowanie produktu Paricalcitol Teva do wspólnej grupy limitowej z alfakalcydolem. Jednakże w takim wypadku, przy podstawie limitu wyznaczanej obecnie przez Alfadiol i wnioskowanych cenach zbytu netto Paricalcitol Teva, NFZ pokrywałby zaledwie [] ceny detalicznej wnioskowanej technologii (koszt opakowania preparatu Paricalcitol Teva 1 mcg wynosiłby [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy pacjenta). Wynika to z ponad [] wyższej ceny za DDD substancji czynnej w przypadku wnioskowanej technologii w porównaniu z preparatem Alfadiol.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

- 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 alfakalcydolem. W świetle przyjętego przez wnioskodawcę założenia o przeprowadzeniu analizy dla populacji pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem, które to stanowiło powód przyjęcia uwzględnionych w analizach komparatorów (a tym samym brak porównania z alfakalcydolem), 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 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.
- 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 wniosku na temat opłacalności wnioskowanej technologii.

- 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 wyliczeniu odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia pacjentów, którzy zrezygnowali z badania z nieznaną przyczyną, traktowano na równi z tymi, których przyczyna była znana.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 m². Odmianą wartość (0,0108) uzyskano dla pacjentów z GFR 45–59 ml/min/1,73 m². Zakres GFR oznaczający stadium 3. PChN obejmuje 30–59 ml/min/1,73 m², 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.
- Uwzględnione wartości użyteczności stanów zdrowia zostały uzyskane w populacji amerykańskiej i brytyjskiej, a tym samym mogą one nie odzwierciedlać użyteczności w populacji polskiej.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analiza wnioskodawcy zawiera informację o przeprowadzeniu walidacji modelu. Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Weryfikacja analityków Agencji nie wykazała

błądów w obliczeniach wnioskodawcy. W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą wartości progu efektywności kosztowej określonego w ustawie o refundacji po przedłożeniu analiz przez wnioskodawcę w ramach obliczeń własnych wyznaczono ceny progowe względem BSC w odniesieniu do aktualnej wartości progu wynoszącej 125 955 zł/QALY. Jednocześnie odstąpiono od założenia wnioskodawcy o 100% udziale w rynku preparatu, dla którego wyznaczana jest cena progowa (co stanowi dodatkową modyfikację założeń w stosunku do CUA), przyjmując zamiast tego stały stosunek cen zbytu netto preparatów Paricalcitol Teva 1 mcg i 2 mcg ($CZN_{2mcg} = 2 * CZN_{1mcg}$). Wydaje się to założeniem bardziej realistycznym, nie wpływającym jednak w znacznym stopniu na uzyskaną wartość ceny progowej. Wyniki aktualizacji analizy progowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Progowa cena zbytu netto PAR względem BSC przy aktualnej wartości progu opłacalności

Analizowana subpopulacja	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg	Paricalcitol Teva 1 mcg	Paricalcitol Teva 2 mcg
Stadium 3./4. PChN	326,04 zł	652,09 zł	225,84 zł	451,68 zł
Stadium 5. PChN PD	360,91 zł	721,83 zł	250,04 zł	500,09 zł

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie odpowiada wnioskowanej populacji – przy braku jakichkolwiek danych klinicznych dotyczących pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem modelowanie przeprowadzono przy wykorzystaniu wyników dotyczących całej populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc. Założenie, że u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii aktywatorem receptora witaminy D uzyskano by takie same efekty zdrowotne jak w ogólnej populacji pacjentów z SPTH, jest wysoce nierealistyczne i stanowi poważne ograniczenie wiarygodności AE. W praktyce skutkuje to przeprowadzeniem analizy dla szerszej populacji z pominięciem refundowanego komparatora stanowiącego najbardziej równorzędną opcję terapeutyczną dla wnioskowanej technologii – alfakalcydolu. Jak wyjaśniono w rozdziale 3.6, Agencja uważa ograniczenie populacji do pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem i brak porównania z alfakalcydołem w przedłożonych analizach za nieuzasadnione.

Ponadto model wnioskodawcy nie odzwierciedla opcji terapeutycznych w poszczególnych liniach leczenia wynikających z zapisów programów lekowych parykalcytolu i.v. i cynakalcezu. Kryteria kwalifikacji do nich wskazują, że stanowią one ostatnią linię leczenia i jednoznacznie ograniczają pacjentów, którzy mogą podjąć leczenie tymi substancjami, do osób z przeciwwskazaniami do zabiegu paratyroidektomii, co oznacza, że ci sami pacjenci nie mogą zostać zakwalifikowani do zabiegu usunięcia przytarczyc po niepowodzeniu terapii PAR i.v. lub CIN.

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).

Podsumowując, mimo stabilności wnioskowania w analizie ekonomicznej i wykazania efektywności kosztowej w CUA oraz niższych kosztów w CMA względem przyjętych komparatorów, wiarygodność analizy jest bardzo ograniczona, przede wszystkim z powodu uwzględnienia danych dotyczących populacji innej niż wnioskowana i oparciu modelowania o wyniki dotyczące surogatów, których związek z istotnymi klinicznie zdarzeniami nie jest jednoznacznie ustalony.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena skutków finansowych dla Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z wprowadzeniem refundacji aptecznej produktu leczniczego Paricalcitol Teva we wskazaniach:

- leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 3. i 4.) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydolem;
- leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydolem.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta

Horyzont czasowy

BIA wnioskodawcy zakłada 2-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016 – 2017.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

W chwili obecnej lek Paricalcitol Teva nie jest refundowany. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej na poziomie 30% w ramach nowej grupy limitowej. Jako uzasadnienie dla utworzenia odrębnej grupy limitowej podano wyraźną korzyść w postaci redukcji poziomu iPTH do zalecanej normy, redukcję proteinurii u pacjentów w 3.-4. stadium PChN oraz brak w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia odpowiednika dla technologii wnioskowanej, a także fakt ograniczenia populacji docelowej do chorych po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem.

Kluczowe założenia

W BIA wnioskodawcy rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący - aktualnie realizowany, w którym Paricalcitol Teva nie jest refundowany;
- scenariusz nowy – w którym Paricalcitol Teva jest finansowany ze środków publicznych.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: podstawowy, minimalny oraz maksymalny. Oszacowania w tych wariantach oparte były na zmianach procentowego przejęcia przez PAR udziałów CIN w rynku. Założenia do analizowanych scenariuszy, zostały przedstawione w BIA wnioskodawcy, w *rozdziale 1.4.1.*

W scenariuszu istniejącym w BIA wnioskodawcy założono, iż płatnik ponosi koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów. Pacjenci z subpopulacji docelowej PChN 3.-4. oraz PChN 5 PD ponoszą pełne koszty związane z zakupem parykalcytolu w postaci doustnej, z uwagi na brak refundacji tych produktów leczniczych. Chorzy z subpopulacji PChN 5 HD uzyskują leczenie w ramach istniejących programów lekowych. W scenariuszu istniejącym, z uwagi na niewielką sprzedaż produktu Paricalcitol Teva (w okresie styczeń – czerwiec 2015 roku sprzedano 254 opakowania produktu), jego udział w rynku został przyjęty jako 0%, podobnie jak dla parykalcytolu i.v. dostępnego w ramach programu lekowego (na liście leków refundowanych od 1 marca 2015 r., i w związku z brakiem danych na temat liczby zrefundowanych opakowań leku w serwisie Ikar Pro, wnioskodawca założył 0% udział w rynku). Jednocześnie z uwagi na brak danych dotyczących sprzedaży poszczególnych opakowań parykalcytolu w formie doustnej w BIA wnioskodawcy przyjęto arbitralnie,

iz w istniejącym scenariuszu 50% stanowią dawki 1 mcg parykalcytolu (bez Paricalcitolu Teva), natomiast pozostałe 50% stanowią dawki 2 mcg parykalcytolu (bez Paricalcitolu Teva).

Scenariusz nowy przedstawiony w BIA wnioskodawcy zakłada, iż zarówno płatnik, jak i pacjenci ponoszą koszty związane z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach wnioskowanych wskazań. Natomiast koszty związane z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów ponosi płatnik. Pozostałe założenia pozostały bez zmian względem scenariusza istniejącego. Dodatkowo w modelu założono niezerowy udział w rynku refundowanego w ramach programu PAR i.v., który nie zmienia wyniku inkrementalnego, gdyż zgodnie z opinią eksperta klinicznego wnioskodawcy, wprowadzenie refundacji PAR nie powinno przyczynić się do przejścia udziałów w rynku produktu leczniczego podawanego drogą dożylną.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 5% oraz 15% udział w rynku Paricalcitolu Teva w populacji w 5. Stadium PChN hemodializowanych.

Wnioskodawca w BIA nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Podstawowe oszacowanie liczebności subpopulacji pacjentów w 3., 4. i 5. stadium PChN zostało przeprowadzone w oparciu m.in. o dane zawarte w publikacjach Grzegorzewska 2006 i Myśliwiec 2007 oraz na podstawie wniosku refundacyjnego leku Ketosteril (Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-28/2015). Natomiast liczba pacjentów dializowanych została oszacowana na podstawie danych z publikacji Załuska 2015 (suma liczby pacjentów dializowanych na koniec 2013 r. i liczby osób dializowanych, które zmarły w 2013 r.) serwisu Poltransplant dla roku 2013 (liczba pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep nerki). Na podstawie informacji przekazanej przez eksperta klinicznego wnioskodawcy przyjęto odsetek pacjentów hemodializowanych na poziomie 95% wszystkich dializowanych, natomiast odsetek pacjentów dializowanych otrzewnowo jako 5% wszystkich dializowanych.

Następnie dokonano oszacowania odsetka pacjentów z każdej subpopulacji, u którego występuje wtórna nadczynność przytarczyc, zdefiniowana jako iPTH > 65 pg/ml (na podstawie Levin 2007 i opracowania firmy AbbVie Inc). Zgodnie z wynikami powyższego badania WNP występuje u 34% pacjentów w 3. stadium PChN, 74% w 4. stadium PChN oraz około 90% pacjentów dializowanych w 5. stadium PChN.

Subpopulacja pacjentów w stadium 3.- 4. PChN

Zgodnie z danymi amerykańskimi (Saran 2015) jedynie 7,7% pacjentów w 3. stadium PChN i 52,8% w 4. stadium PChN jest świadomych swojej choroby. W związku z tym wnioskodawca przyjął powyższe ograniczenie w oszacowaniu populacji docelowej.

W BIA wnioskodawcy na podstawie opinii eksperta oraz wytycznych KDOQI z 2003 r. przyjęto, iż pacjenci w stadium 3. PChN, u których poziom iPTH jest wyższy niż 70 pg/ml powinni być diagnozowani w kierunku zaburzeń mineralnych i otrzymywać suplementację preparatami witaminy D. Na podstawie publikacji Levin 2007, w której wtórna nadczynność przytarczyc zdefiniowano jako poziom iPTH > 65 pg/ml stwierdzono, iż wszyscy pacjenci w stadium 3. PChN z WNP zostaną objęci leczeniem preparatami witaminy D.

W oparciu o wytyczne KDOQI z 2003 r. oraz na podstawie publikacji Levin 2007 oszacowano populację pacjentów z WNP w 4. stadium PChN, dla których stężenie iPTH jest wyższe od 110 pg/ml, na poziomie ok. 68,26%. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz zaleceniami KDOQI 2003 oszacowana populacja kwalifikuje się do objęcia leczeniem preparatami witaminy D. Zgodnie z sugestią eksperta klinicznego wnioskodawca przyjął, iż populacja ta stanowi pacjentów objętych leczeniem alfakalcydolem.

Na podstawie opinii eksperta klinicznego populację docelową określono jako odsetek chorych nieskutecznie leczonych alfakalcydolem: 5% pacjentów w 3. stadium PChN i 10% pacjentów w 4. stadium PChN.

Subpopulacja pacjentów w 5. stadium PChN

Do oszacowania populacji pacjentów z PChN w stadium 5. hemodializowanych i dializowanych otrzewnowo po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem, wykorzystano dane NFZ z 2013 r. dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego cynakalcetem. Na podstawie powyższych danych oraz informacji dotyczącej

liczebności populacji pacjentów dializowanych obliczono odsetek pacjentów pozostających w programie jako 15,16%. W celu określenia liczebności populacji docelowej w dłuższym horyzoncie czasowym wykorzystano współczynnik 4,48% rocznego wzrostu liczebności populacji osób dializowanych na podstawie publikacji Załuska 2015.

Koszty

W BIA wnioskodawcy przyjęto następujące koszty bezpośrednie:

- koszt leku Paricalcitol Teva,
- koszty paricalcitolu i.v. oraz cynakalcetu (dostępnych w 2 programach lekowych),
- koszty monitorowania terapii WNP.

Koszty paricalcitolu i.v. (Paricalcitol Fresenius) oraz cynakalcetu (Mimpara) zostały przedstawione w rozdziale 3.5 niniejszej AWA.

Wnioskowane koszty Paricalcitolu Teva przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Ceny Paricalcitolu Teva uwzględnione w BIA wnioskodawcy

Prezentacja	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Paricalcitol Teva 1 mcg, 30 kapsulek	■	■	■	■
Paricalcitol Teva 2 mcg, 30 kapsulek	■	■	■	■

Średnie dawkowanie Paricalcitolu Teva w subpopulacjach chorych oszacowano na poziomie opisanym w AKL wnioskodawcy na podstawie badania Ross 2008 i NCT01224782. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu.

Dodatkowo zużycie leku w grupie pacjentów w 5. stadium PChN skorygowano o współczynnik *compliance*, wynoszący 46,84% (wyliczony na podstawie średniej liczby DDD cynakalcetu/ pacjenta/ 365 dni na podstawie danych NFZ dotyczących programu lekowego za 2014 r.).

Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem parykalcytolu w formie doustnej wyznaczono jako koszt wizyty specjalistycznej 2-go typu w oparciu o dane NFZ zamieszczone w informatorze o umowach NFZ – 64,19 zł.

W BIA wnioskodawcy przedstawiono również koszt jednostkowy przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu z zastosowaniem parykalcytolu i.v. lub cynakalcetu – 104,00 zł.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		2016	2017
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	WNP w PChN 3	2 270	2 372
	WNP w PChN 4	2 145	2 242
	WNP w PChN 5 HD	3 969	4 147
	WNP w PChN 5 PD	209	218
	Łącznie	8 594	8 979
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		98*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	WNP w PChN 3-4	4 416	4 614
	WNP w PChN 5 HD**	396	414
	WNP w PChN 5 PD	208	218
	Łącznie	5 020	5 246

*Na podstawie IMS w okresie styczeń-czerwiec 2015 r. sprzedano 254 opakowania produktu Paricalcitol Teva. Podana wartość stanowi liczbę oszacowaną w BIA wnioskodawcy.

**Przyjęte w BIA wnioskodawcy przejęcie udziałów w rynku cynakalcetu przez Paricalcitol Teva (wnioskodawca wskazał, iż większe przejęcie rynku jest wysoce prawdopodobne)

Wnioskodawca nie wskazał minimalnej i maksymalnej liczby pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oraz pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w nowym scenariuszu. W rozdziale 1.3.4. BIA podano szacunkową liczebność populacji pacjentów, u których Paricalcitol Teva mógłby być stosowany jako 1 763 373 pacjentów.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, wariant podstawowy, perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [zł]	
	2016	2017
Scenariusz istniejący		
Koszty Paricalcitolu Teva 1 µg	0	0
Koszty Paricalcitolu Teva 2 µg	0	0
Koszty pozostałe*	35 144 164	36 718 623
Koszty sumaryczne	35 144 164	36 718 623
Scenariusz nowy		
Koszty Paricalcitolu Teva 1 µg	██████████	██████████
Koszty Paricalcitolu Teva 2 µg	██████████	██████████
Koszty pozostałe **	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	34 534 520	36 081 666
Koszty inkrementalne		
Koszty Paricalcitolu Teva 1 µg	██████████	██████████
Koszty Paricalcitolu Teva 2 µg	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	- 609 644	- 636 957

* Koszty pozostałe – roczny koszt dla NFZ refundacji produktu leczniczego Mimpara oraz monitorowania leczenia produktem leczniczym Mimpara oraz parykalciolem w formie doustnej (bez Paricalcitolu Teva)

** Koszty pozostałe – roczny koszt dla NFZ refundacji produktu leczniczego Mimpara oraz monitorowania leczenia produktem leczniczym Mimpara oraz Paricalcitem Teva

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Paricalcitol Teva w perspektywie NFZ w wariantcie prawdopodobnym spowoduje oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości ok. 610 tys. PLN w pierwszym roku oraz ok. 637 tys. PLN w drugim roku finansowania.

Z perspektywy pacjenta realizacja scenariusza nowego spowoduje obniżenie wydatków o ok. 2,317 mln PLN w 2016 r. oraz ok. 2,421 mln PLN w 2017 r.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca przedstawił szczegółowe obliczenia liczebności populacji, jednakże w przypadku oszacowania populacji w 3. stadium PChN na podstawie publikacji Levin 2007 wykazał się brakiem konsekwencji względem przeprowadzonych oszacowań dla chorych w stadium 4. PChN. Wątpliwości budzi także oszacowanie populacji, w której parykalcytol podawany doustnie zastąpi cynakalceć podawany pacjentom hemodializowanym w ramach programu. Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą w <i>Ocenie modelu wnioskodawcy</i> .
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Przyjęto 2 letni horyzont, zgodny z wytycznymi Agencji, lecz nie podano uzasadnienia.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Z uwagi na brak dowodów naukowych wskazujących na różnice w efektywności klinicznej pomiędzy parykalcytolem a alfakalcydołem, zdaniem Agencji Paricalcitol Teva mógłby zostać zakwalifikowany do grupy limitowej, której podstawę wyznacza alfakalcydol. Szczegółowe uwagi zamieszczono w rozdziale 5.3.1. Ocena struktury i założeń modelu wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca uzasadnił zmiany rynku w odniesieniu do populacji osób hemodializowanych objętych programem lekowym w ramach, którego pacjenci otrzymują cynakalceć. Uzasadniono również brak wpływu refundacji parykalcytolu stosowanego doustnie na udział w rynku parykalcytolu stosowanego dożylnie w tej grupie chorych. Agencja pozostaje jednak przy stanowisku, iż zmiany w rynku leków obejmą również produkty zawierające w swym składzie substancję czynną alfakalcydol.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Uwagi dotyczące wyboru komparatora zamieszczono w rozdziale 4 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nd	Lek Paricalcitol Teva aktualnie nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	?	W przypadku objęcia refundacją leku Paricalcitol Teva, wnioskodawca założył finansowanie tej technologii w oddzielnej grupie limitowej. Opis znajduje się w rozdziale 6.1.1., natomiast komentarz Agencji zamieszczono w rozdziale 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W BIA przeprowadzono jedynie analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, dostępnych publikacji oraz danych z badań ankietowych.

W analizie w oszacowaniu populacji pacjentów bazowano m.in. na publikacji Levin 2007. Na podstawie tej publikacji oszacowano odsetek pacjentów w 4. stadium PChN, u których poziom iPTH >110 pg/ml, jako populacji pacjentów, w której rozpoczyna się leczenie witaminą D. Przyjęcie stężenia 110 pg/ml oparto na zaleceniach KDOQI z 2003 r. oraz opinii eksperta klinicznego wnioskodawcy. Wnioskodawca pomimo podobnych założeń i określenia przyjętych norm iPTH > 70 pg/ml w populacji pacjentów w 3. stadium PChN, nie dokonał oszacowania odsetka pacjentów na podstawie publikacji Levin 2007, pomimo iż było to możliwe. Przyjęto natomiast, iż wszyscy pacjenci w 3. stadium PChN zostaną objęci leczeniem preparatem witaminy D.

Wnioskodawca znacznie przeszacował liczebność chorych z WNP świadomych PChN w stadium 3.-4. objętych leczeniem alfakalcydolem. Według BIA w populacji tej znajduje się 63 994 pacjentów, co stanowi dwukrotnie większą populację w porównaniu do danych otrzymanych z NFZ, zgodnie z którymi liczebność populacji pacjentów przyjmujących alfakalcydol, ze zdiagnozowaną chorobą układu moczowego z rozpoznaniem N00-N29 według klasyfikacji ICD-10, bez podziału na stadia niewydolności nerek, w 2014 r. wynosiła 26 189 pacjentów.

Populację pacjentów, u których PAR zastąpi CIN zdaniem Agencji również oszacowano nieprawidłowo. Populację, która zrezygnuje z terapii CIN oszacowano na podstawie pracy Klipatric 2013, w której w okresie 6 miesięcy z leczenia CIN zrezygnowało 20% pacjentów, natomiast w okresie 12 miesięcy 30%. Tymczasem w badaniu IMPACT SHPT 2012 w okresie 28 tygodni z leczenia cynakalcetem zrezygnowało 24,3%, podczas gdy z leczenia parykalcytolem podawanym doustnie zrezygnowała zbliżona liczba pacjentów - 22,2%. W badaniu jednoramiennym Sanchez-Alvarez 2013, którego wyniki zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy odsetek pacjentów, którzy oprócz parykalcytolu przyjmowali również cynakalcet z 21% zmniejszył się do 16%.

Zauważyć należy, iż dane przekazane Agencji przez NFZ dotyczące liczby pacjentów przyjmujących cynakalcet nie są spójne z przedstawionymi przez wnioskodawcę danymi, zaczerpniętymi z Uchwały Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Dane otrzymane z NFZ wskazują, iż w 2014 r. cynakalcet w ramach programu lekowego przyjmowało 2 523 pacjentów, natomiast zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w BIA wnioskodawcy liczba pacjentów wynosiła w tym roku 3 767.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ w chwili obecnej produkty lecznicze zawierające parykalcytol w formie doustnej nie są refundowane. Zgodnie z danymi otrzymanymi z URPL, na podstawie kwartalnych raportów z obrotu produktami leczniczymi przekazywanych przez hurtownie farmaceutyczne dostępnych na polskim rynku było 354 produkty lecznicze zawierające parykalcytol, które były podawane doustnie. Tym samym brak jest podstaw dla twierdzenia, iż wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem przyjmują obecnie parykalcytol w formie doustnej. Według obliczeń wnioskodawcy lek ten otrzymywało 98 pacjentów w okresie styczeń – czerwiec 2015.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z NFZ w chwili obecnej produkty lecznicze zawierające parykalcytol w formie doustnej nie są refundowane. Dane uzyskane z URPL wskazują na niewielką liczbę pojedynczych opakowań produktu leczniczego Paricalcitol Teva pozostających w obrocie od I kwartału 2015 r. Ponadto zgodnie z informacją uzyskaną z URPL od 1 stycznia 2013 r. do bazy *Eudravigilance* (europejska baza zgłoszeń działań niepożądanych) z terenu Polski nie przekazano ani jednego zgłoszenia dla produktu leczniczego Zemplar (produkt leczniczy zawierający substancję czynną parykalcytol, w formie doustnej). Tym samym należy przypuszczać, iż od 2013 roku do chwili przygotowywania niniejszej analizy nieliczni pacjenci w 3.-4. stadium PChN oraz 5. stadium PD przyjmowali parykalcytol w formie doustnej.

W związku z powyższym założenie przez wnioskodawcę (w myśl opinii eksperta), iż obecnie wszyscy chorzy z subpopulacji w 3.-4. stadium PChN oraz 5. PChN PD przyjmują nier refundowany parykalcytol w formie doustnej jest mało wiarygodne. Prowadzi to do wniosku, iż skoro pacjenci w chwili obecnej ponoszą minimalny koszt finansowania terapii parykalcytolem w formie doustnej, objęcie leku refundacją nie będzie skutkowało powstaniem ewentualnych oszczędności po stronie pacjenta. Nadmienić również należy, iż w chwili obecnej NFZ nie ponosi kosztów związanych z monitorowaniem leczenia parykalcytolem w formie doustnej.

Agencja otrzymała 1 opinię od eksperta klinicznego, w której wskazano informacje na temat wielkości populacji pacjentów z PChN z zaburzeniami mineralno-kostnymi w Polsce:

- Profesor Alicja Dębska -Ślizień – Konsultant wojewódzki w dziedzinie nefrologii:

„W Polsce przewlekła choroba nerek występuje u 18% populacji (Król E., Rutkowski B.; NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 153-156) czyli u około 2,8 mln ludzi.

W 4. stadium PChN około 70% osób ma powikłania mineralno-kostne, a w stadium 3. około 36%. Populacja pacjentów, którzy potencjalnie mogą wymagać leczenia w Polsce wynosi około 1,5 miliona osób. Koniec 2014 roku hemodializowano w Polsce około 19 000 chorych, a dializowano otrzewnowo ok 1 000. Większość dializowanych ma wtórna nadczynność przytarczyc. U chorych dializowanych w przypadku nieskuteczności alfacalcydolu (około 50%) można stosować dożylny parykalcytol lub cynacalcet (programy terapeutyczne). Parykalcytol w kapsułkach może znaleźć zastosowanie u chorych dializowanych otrzewnowo.”

Przedstawione oszacowania są dość ogólne, jednak zbliżone do wstępnych oszacowań wnioskodawcy.

Założenia wnioskodawcy dotyczące zmian w rynku leków po włączeniu leku Paricalcitol Teva do wykazu leków refundowanych są spójne zarówno z AKL, jak i AE wnioskodawcy. Jednakże ze względu na wybór wnioskowanej populacji nie stanowią wystarczającego uzasadnienia dla przedstawionych prognoz. Jak zaznaczano wielokrotnie we wcześniejszych rozdziałach niniejszej analizy, pominięcie ważnego komparatora nie pozwala na uznanie założeń wnioskodawcy za wiarygodne, gdyż w znacznym stopniu ograniczają one populację docelową, która w praktyce będzie mogła objąć również pacjentów leczonych alfacalcydolem, bez względu na brak powodzenia jego terapii.

Uwagi dotyczące sposobu limitowania finansowania wnioskowanego leku z uwzględnieniem przepisów art. 15 ustawy o refundacji zamieszczono w rozdziale 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również analizę wrażliwości polegającą na oszacowaniu wydatków płatnika publicznego w wariantach minimalnym i maksymalnym, które zostały określone w oparciu o warianty skrajne przejęcia udziałów CIN przez PAR:

- scenariusz minimalny zakłada przejęcie udziałów CIN przez PAR na poziomie 15%,
- scenariusz maksymalny zakłada przejęcie udziałów CIN przez PAR na poziomie 5%.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	2016	2017
Scenariusz minimalny		
Koszty Paricalcitolu Teva 1 µg		
Koszty Paricalcitolu Teva 2 µg		
Różnica w pozostałych kosztach w stosunku do scenariusza istniejącego	- 4 997 197	- 5 221 072
Całkowite wydatki/ oszczędności	- 2 106 932	- 2 201 323
Scenariusz maksymalny		
Koszty Paricalcitolu Teva 1 µg		
Koszty Paricalcitolu Teva 2 µg		
Różnica w pozostałych kosztach w stosunku do scenariusza istniejącego	- 1 665 732	- 1 740 357
Całkowite wydatki/ oszczędności	887 643	927 410

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Paricalcitol Teva w wariantach minimalnym analizy wykazano wzrost oszczędności płatnika publicznego w wysokości 2,1 mln PLN w 2016 r. i 2,2 mln PLN w 2017 r.

Scenariusz maksymalny wnioskodawcy zakłada wzrost wydatków płatnika w wysokości 888 tys. PLN w 2016 r. oraz 927 tys. w 2017 r. związane z przejściem 5% rynku CIN przez PAR.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż Agencja pozostaje przy stanowisku, iż wnioskowany lek przejmie udziały alfakalcydolu w rynku, czego nie uwzględniono w analizach wnioskodawcy, obliczenia własne dotyczące wnioskowanej (zawężonej) populacji nie zostały przeprowadzone. Ponadto należy zaznaczyć, iż dane uzyskane z NFZ ze względu na duży stopień ogólności nie pozwalają na określenie liczebności populacji pacjentów w różnych stadiach PChN.

Komentarz Agencji

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują na zmniejszenie kosztów po stronie płatnika publicznego na poziomie ok. 600 tys. PLN rocznie. Oszczędności te wynikają głównie z przejścia udziałów w rynku droższego leku, jakim jest cynakalcet. Wnioskodawca wskazał również na powstanie oszczędności po stronie pacjenta. Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące obecnej sytuacji na rynku leków stosowanych w powyższym wskazaniu nie pokrywają się jednak z danymi przekazanymi przez NFZ oraz URPL, stąd wskazane w BIA wnioskodawcy wartości są wysoce wątpliwe. Należy również zaznaczyć, iż wnioskodawca nie uzasadnił ograniczenia wskazania do stosowania Paricalcitolu Teva po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem, który zdaniem Agencji jest ważnym komparatorem dla wnioskowanej technologii i zgodnie z opinią eksperta Agencji zostanie częściowo przez tę technologię zastąpiony.

Tabela 40. Porównanie najważniejszych założeń i wyników analiz BIA Paricalcitol Fresenius, paricalcitol Teva i Mimpara

Parametr	Paricalcitol Fresenius (parykalcytol i.v.)	Paricalcitol Teva (parykalcytol p.o.)	Mimpara (cynakalcet)
Populacja	Liczebność populacji oszacowano na podstawie danych pochodzących z Polskiego Rejestru Nefrologicznego, badań epidemiologicznych i obserwacyjnych, stanowiska ekspertów klinicznych oraz danych historycznych dotyczących refundacji leków stosowanych w leczeniu WNP, dostępnych na stronie NFZ Wielkość populacji: pozytywne rozpatrzenie wniosku(min; maks.): <ul style="list-style-type: none"> • 2015 – 375 (370 - 440) • 2016 – 774 (759 - 988) • 2017 – 1191 (1160 - 1645) 	Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych, dostępnych publikacji oraz danych z badań ankietowych. Wielkość populacji: <ul style="list-style-type: none"> • 2016 – 5020 • 2017 – 5246 	Finansowanie preparatu cynakalcet w ramach wykazu leków refundowanych (w jednej z trzech kategorii refundacyjnych: 50%, 70% oraz 100%) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą. Beneficjentami mają być wszyscy chorzy z podwyższonym (>500 pg/ml) poziomem parathormonu (ok. 20-25% populacji dializowanych). Wielkość populacji: <ul style="list-style-type: none"> • 2400-3000 • 2560-3200 • 2720-3400
Horyzont czasowy	3 letni (2015-2017)	2 letni (2016-2017)	3 letni
Scenariusz istniejący	Wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana.	Wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana, płatnik ponosi wydatki związane z leczeniem w zakresie monitorowania terapii.	Wnioskowana technologia lekowa nie jest refundowana.

Parametr	Paricalcitol Fresenius (parykalcytol i.v.)	Paricalcitol Teva (parykalcytol p.o.)	Mimpara (cynakalceť)
Scenariusz nowy	Technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie w ramach projektu Programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializowanych (ICD-10 N 25.8). W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej.	Refundacja wnioskowanej technologii lekowej. Płatnik ponosi również wydatki związane z monitorowaniem stanu pacjenta.	Jeden ze scenariuszy zakładał 100% refundację.
Koszty	Za różnicujące uznano koszty leków podawanych w drugiej linii leczenia WNP. Jako koszty nieróżnicujące uznano wszystkie pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich.	Wnioskowany produkt leczniczy. Koszty monitorowania leczenia.	Wnioskowany produkt leczniczy.
Wyniki (koszty inkrementalne)*	<ul style="list-style-type: none"> • 1 rok – -119 792 PLN • 2 rok – -247 439 PLN • 3 rok – -380 565 PLN 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 rok – -609 644 zł • 2 rok – -636 957 zł 	W przypadku maksymalnej liczby chorych i 100% refundacji: <ul style="list-style-type: none"> • 1 rok – 19,57 mln PLN • 2 rok – 24,46 mln PLN • 3 rok – 20,87 mln PLN
Najważniejsze uwagi Agencji	Wiekość dawkowania jest niepewnym parametrem mającym duży wpływ na wyniki BIA.	Szczegółowo przedstawione w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA.	Brak uzasadnienia dla rocznego stosowania terapii cynakalceťem.

*Przedstawione wartości dotyczą wariantu podstawowego, bez uwzględnienia zaproponowanych RSS

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono rekomendacje z 3 krajów dotyczące finansowania i stosowania parykalcytolu u chorych na wtórna nadczynność przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek, w tym: 1 rekomendację walijską (AWMSG 2009), 2 australijskie (PBAC 2011 oraz 2009) i 2 szkockie (SMC 2008, 2006). Wszystkie wskazane rekomendacje są negatywne.

Agencja, w celu odnalezienia rekomendacji finansowych oraz odnalezienia aktualniejszych dokumentów dotyczących stosowania parykalcytolu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadziła dodatkowe wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.11.2015 przy zastosowaniu słowa paricalcitol. W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje z 3 krajów (wraz z poprzedzającymi je rekomendacjami z wcześniejszych lat) PBAC 2011 oraz 2009, 2008, 2007, AWMSG 2009, SMC 2008. Wszystkie rekomendacje były negatywne. Zwracano w nich głównie uwagę na brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność oraz brak efektywności kosztowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum)

Organizacja, rok	Wskazanie/Decyzja	Treść i uzasadnienie
PBAC 2011 oraz 2009, 2008, 2007	Negatywna	<p>Rok: 2011 <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie parykalcytolu w kapsułkach w leczeniu pacjentów z wtórna nadczynnością przytarczyc i niewydolnością nerek w sytuacji, gdy niewłaściwe jest podawanie kalcytriolu nie jest zasadne z uwagi na brak wystarczających dowodów na skuteczność kliniczną i efektywność kosztową.</p> <p>Rok: 2009, 2008, 2007 <u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie parykalcytolu w iniekcjach oraz kapsułkach u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (stadium 5.) z wtórna nadczynnością przytarczyc poddawanych dializom. PBAC odrzucił wnioski z powodu niskiej jakości dowodów naukowych na wyższość parykalcytolu nad kalcytriolem i opierającej się na wyn kach tego porównania niepewnej opłacalności.</p>
AWMSG 2009	Negatywna	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> Paricalcitol (Zemplar) w kapsułkach nie jest rekomendowany do stosowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu niewydolności nerek (stadium 3-4) oraz poddawanych hemodializie (stadium 5). Brak wystarczających dowodów przemawiających za skutecznością oraz kosztów-efektywnością.</p>
SMC 2008	Negatywna	<p><u>Zalecenie:</u> rekomendacja negatywna dla parykalcytol (Zemplar) <u>Uzasadnienie:</u> finansowanie parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie nie jest zasadne. Korzyści i działania niepożądane są zbliżone do innych analogów witaminy D, z którą był porównywany. Producent nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia wskazującego na efektywność ekonomiczną tego preparatu.</p>

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group, SMC – Scottish Medicines Consortium, PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	n/d	n/d	n/d
Belgia	n/d	n/d	n/d
Bułgaria	n/d	n/d	n/d
Chorwacja	brak informacji	brak informacji	brak informacji
Cypr	n/d	n/d	n/d
Czechy	n/d	n/d	n/d
Dania	n/d	n/d	n/d
Estonia	n/d	n/d	n/d
Finlandia	n/d	n/d	n/d
Francja	n/d	n/d	n/d
Grecja	100%	Pełna refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (zgodnie z ChPL)	NIE
Hiszpania	n/d	n/d	n/d
Holandia	n/d	n/d	n/d
Irlandia	n/d	n/d	n/d
Islandia	n/d	n/d	n/d
Liechtenstein	n/d	n/d	n/d
Litwa	n/d	n/d	n/d
Luksemburg	n/d	n/d	n/d
Łotwa	n/d	n/d	n/d
Malta	n/d	n/d	n/d
Niemcy**	100%	Pełna refundacja we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (zgodnie z ChPL)	NIE
Norwegia	n/d	n/d	n/d
Portugalia	n/d	n/d	n/d
Rumunia	n/d	n/d	n/d
Słowacja	n/d	n/d	n/d
Słowenia	n/d	n/d	n/d
Szwajcaria	n/d	n/d	n/d
Szwecja	n/d	n/d	n/d
Węgry	n/d	n/d	n/d
Wielka Brytania	n/d	n/d	n/d
Włochy	n/d	n/d	n/d

*pogrubiением czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB

**lek dostępny pod nazwą paricalcitol-ratiopharm

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Paricalcitol Teva jest obecnie refundowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 1 kraju o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁶ (Grecja). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi w tych krajach 100 %. W żadnym kraju nie jest

⁶ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

stosowany instrument dzielenia ryzyka. Wnioskodawca nie przekazał danych dotyczących Chorwacji, która jest krajem o zbliżonym do Polski poziomie PKB. Na uwagę zasługuje fakt, iż w obydwu krajach lek Paricalcitol Teva refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z ChPL, bez żadnych dodatkowych ograniczeń. Niezrozumiałym jest tym samym złożenie wniosku ograniczającego populację na polskim rynku.

Wnioskodawca w prawie wszystkich rubrykach tabeli zawarł informację - „nie dotyczy”. W opinii Agencji taka informacja nie pozwala na dokonanie oceny w zakresie dostępności leku na terenie państw UE i EFTA. Uniemożliwia ona bowiem ocenę czy wnioskowany lek na dzień złożenia wniosku był dostępny, ale nie był refundowany czy też nie został zarejestrowany.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

10.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 2 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii parykalcytalem we wnioskowanych wskazaniach.

Przedstawiciel organizacji	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant wojewódzki w dziedzinie nefrologii</p>	<p><i>Parykalcitol jest jedynym dostępnym w Europie antagonistą VDR nowej generacji. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. Lek ten jest alternatywą do stosowanego obecnie innego analogu witaminy D- alfakalcydolu. Nie ma dowodów naukowych, że jest bardziej skuteczny niż alfakalcydol.</i></p>	<p><i>Mimo, że parykalcitol skutecznie obniża stężenie iPTH, nie wywołuje istotnej hiperkalcemii i hiperfosfatemii, zmniejsza biąkomocz, to jednak nie udowodniono przewagi nad innymi agonistami receptora witaminy D oraz danych dotyczących korzystnego wpływu na „twarde” punkty końcowe jak przeżywalność chorych, śmiertelność sercowo-naczyniowa, progresja choroby nerek. W żadnym badaniu randomizowanym nie porównano parykalcytolu z alfakalcydolem u chorych w 3 i 4 stadium PChN. Lekiem porównawczym był kalcitriol lub placebo, czyli nie mamy dowodu EBM, że parykalcitol jest bardziej skuteczny niż alfakalcydol. U chorych dializowanych w badaniu Hansen 2011 skuteczność parykalcytolu i alfakalcydolu była podobna.</i></p>	<p><i>Uważam, że lek nie powinien być finansowany ze środków publicznych. Uzasadnienie przedstawiono w pozostałych kolumnach.</i></p>
<p>Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii</p>	<p><i>Paricalcitol jest syntetycznym analogiem kalcitriolu. Poprzez wybiórczy agonistyczny wpływ na receptory VDR w przytarczycach oraz zwiększenie wrażliwości CaSR w przytarczycach zmniejsza stężenie iPTH, nie wywołując istotnego wzrostu stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Celem terapii przy wykorzystaniu paricalcitolu jest obniżenie iPTH u pacjentów dializowanych.</i></p>	<p><i>Brak</i></p>	<p><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 - paricalcitolum, który ma hamować wydzielanie iPTH z przytarczyc przy jednoczesnym zmniejszonym wpływie na przewod pokarmowy jest bardzo obiecujące. Ponieważ liczba osób hemodializowanych rośnie, znalezienie optymalnej terapii powinno być głównym celem systemu opieki zdrowotnej; w tym ujęciu lek ten powinien być współfinansowany przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</i></p>

10.2. **Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.10.2015 r., znak PLR.4600.2688.2015.HM (data wpływu do AOTMiT 20.10.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609,
- Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: utworzenie nowej grupy limitowej oraz dostępność za odpłatnością 30% limitu finansowania. Wnioskowaną ceną zbytu netto jest ■ PLN za opakowanie zawierające 1 mcg paricalcitolu i ■ PLN za opakowanie zawierające 2 mcg paricalcitolu. Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie parykalcytolu do nowej grupy limitowej. Propozycja ta budzi wątpliwości w związku z brakiem przedłożenia analiz zawierających badania bezpośrednio porównujące skuteczność technologii wnioskowanej z alfakalcydolem, który jest lekiem refundowanym obecnie w ocenianej populacji chorych (grupa limitowa Witamina D i jej analogi). Utworzenie odrębnej grupy limitowej byłoby uzasadnione w momencie gdy nie istniałaby grupa limitowa dla preparatów, które miałyby te same wskazania, zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności (art. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej).

Problem zdrowotny

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to przeważnie odwracalne zaburzenie wydzielania parathormonu (iPTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy, polegające na jego zwiększonej sekrecji. Stan ten występuje wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc spowodowanego obniżeniem stężenia tego jonu w surowicy krwi. Wtórna nadczynność przytarczyc jest najczęściej spotykana u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (PChN). Liczba chorych na PChN w Polsce wynosi około 4–5 mln, w tym tylko w 3. stadium PChN - 1,5–2 mln. Według Polskiego Rejestru Nefrologicznego około 30% pacjentów ma istotnie podwyższone wartości parathormonu (>500 pg/ml), wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc.

Leczenie obejmuje stosowanie: węgla wapnia lub octanu wapnia (nieдоступny w Polsce), aktywnych metabolitów witaminy D lub jej analogów, niewapniowych związków chelatujących fosforany, kalcymimetyków. W przypadku hiperkalcemii i hiperfosfatemii w pierwszej kolejności stosuje się kalcymimetyk. Istnieje możliwość jednoczesnego stosowania analogów witaminy D i kalcymimetyków.

Alternatywne technologie medyczne

W AKL wnioskodawcy jako technologie alternatywne dla parykalcytolu podawanego doustnie w zależności od stadium choroby wskazano: leczenie wspomagające (3.- 4. stopień PChN oraz 5. stopień PChN - dializa otrzewnowa), cynakalcet podawany doustnie oraz parykalcytol podawany dożylnie (5. stopień PChN – hemodializa).

Dokonany przez wnioskodawcę wybór komparatorów budzi wątpliwości w zakresie odzwierciedlenia aktualnej praktyki klinicznej oraz aktualnych zasad refundacji. Agencja uważa, że określenie populacji docelowej jako „po zastosowaniu alfakalcydolu” i nie uwzględnienie alfakalcydolu jako technologii alternatywnej dla parykalcytolu jest poważnym ograniczeniem wiarygodności raportu. Alfakalcydol stanowi bowiem standard leczenia w przypadku zdiagnozowania wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek.

Wnioskodawca nie uwzględnił alfakalcydolu jako technologii alternatywnej w populacji docelowej, pomimo że lek ten jest obecnie dostępny i refundowany w analizowanym problemie zdrowotnym. Aktualnie alfakalcydol stanowi aktualną praktykę kliniczną w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek i powinien być traktowany jako refundowana technologia opcjonalna w grupie pacjentów w 3.- 4. stadium PChN oraz w 5. stadium PChN.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem, jednakże cel ten nie został zrealizowany z uwagi na brak badań przeprowadzonych we wskazanej populacji docelowej.

We wniosku wnioskodawca wskazuje ograniczenie populacji „...po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydolem”, 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.

W związku z faktem, iż nie odnaleziono badań dla populacji docelowej wyniki przedstawione w AKL nie mają wpływu na wnioskowanie w zakresie skuteczności stosowania parykalcytolu podawanego doustnie w populacji pacjentów z PChN zdefiniowanej we wniosku.

Analiza bezpieczeństwa

Wykazano zbliżony profil bezpieczeństwa w grupie chorych otrzymujących PAR vs PLC, hiperkalcemię zaobserwowano jedynie w pojedynczych przypadkach (w grupie PAR). W populacji badanej parykalcytol w porównaniu z placebo istotnie statystycznie częściej wpływał na zmniejszenie białkomoczu u pacjentów.

W porównaniu z cynakalcetem podawanie parykalcytolu częściej prowadzi do hiperkalcemii. W badaniu IMPACT SHPT 2012 w grupie PAR w odróżnieniu do grupy otrzymującej CIN nie odnotowano występowania zaparć, nudności, czy skurczy mięśni związanych z leczeniem.

W badaniach jednoramiennych wśród populacji stosujących PAR raportowano wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, chronicznej niewydolności nerek, konieczność rozpoczęcia hemodializ, nadciśnienie oraz nudności. W badaniu NCT01224782 u jednego pacjenta rozważano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem.

Zgodnie z ChPL do częstych działań niepożądanych ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva należą: dolegliwości żołądkowe, wysypka, hiperkalcemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, biegunka, choroba refleksowa przełyku, trądzik, tkliwość piersi, niedoczynność przytarczyc, bóle głowy, zaburzenia smaku oraz świąd.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wiarygodność otrzymanych wyników jest w dużym stopniu ograniczona ze względu na oparcie analizy na wynikach badań klinicznych przeprowadzonych w populacji innej niż wnioskowana i wynikach dotyczących surogatów, których związek z istotnymi klinicznie zdarzeniami nie jest w pełni ustalony. Ponadto model wykorzystany w analizie nie odpowiada w pełni warunkom polskim.

W praktyce skutkuje to przeprowadzeniem analizy dla szerszej populacji z pominięciem refundowanego komparatora stanowiącego najbardziej równorzędną opcję terapeutyczną dla wnioskowanej technologii – alfakalcydolu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podstawowe źródło niepewności wyników analizy to zdaniem Agencji pominięcie kosztów terapii z zastosowaniem alfakalcydolu.

Aktualnie Paricalcitol Teva nie jest refundowany. W scenariuszu nowym wnioskodawca założył, iż wszyscy pacjenci z subpopulacji w 3., 4. stopniu PChN i 5. stopniu PChN dializowani otrzewnowo dotychczas stosujący parykalcytol nierefundowany, uzyskają dostęp do technologii w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z URPL, na podstawie kwartalnych raportów z obrotu produktami leczniczymi przekazywanych przez hurtownie farmaceutyczne dostępnych na polskim rynku było 354 produkty lecznicze zawierające paryklacitol, które były podawane doustnie. Tym samym brak jest podstaw dla twierdzenia, iż wszyscy pacjenci po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem przyjmują obecnie paryklacitol w formie doustnej. Według obliczeń wnioskodawcy lek ten otrzymywało 98 pacjentów w okresie styczeń – czerwiec 2015.

Wnioskowanie na podstawie BIA wnioskodawcy jest ograniczone, także z uwagi na sposób oszacowania populacji pacjentów, u których PAR zastąpi CIN – brak wytarczającego uzasadnienia co do przyjęcia 10% rynku przez PAR po wprowadzeniu go do refundacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje negatywne wydane w 3 krajach (wraz z poprzedzającymi je rekomendacjami z wcześniejszych lat): PBAC 2011 oraz 2009,2008,2007, AWMSG 2009, SMC 2008. W rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność oraz brak efektywności kosztowej.

Uwagi dodatkowe

Ograniczenie przez wnioskodawcę wskazania refundacyjnego dla leku Paricalcitol Teva, w opinii Agencji ma na celu wykluczenie alfakalcydolu jako podstawowego komparatora. Zdaniem Agencji postępowanie takie jest niezgodne z dobrą praktyką kliniczną, tym samym w opinii Agencji pominięcie alfakalcydolu jako podstawowego komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej jest bezzasadne.

W związku z powyższym wyniki analiz dostarczonych przez wnioskodawcę nie spełniają wymagań prawnych wynikających z rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych oraz nie odpowiadają podstawowym zasadom w zakresie przeprowadzania oceny technologii medycznej, dlatego też nie mogą stanowić podstawy do wnioskowania na temat zasadności objęcia refundacją leku Paricalcitol Teva we wnioskowanych wskazaniach.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Abboud 2006	Abboud H., Coyne d., Smolenski O. et al., A Comparison of Dosing Regimens of Paricalcitol Capsule for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in CKD Stages 3 and 4, <i>Am J Nephrol</i> 2006; 26: 105-114
Agarwal 2005	Agarwal R., Acharya M., Tian J., Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease, <i>Kidney International</i> , vol. 68 (2005), 2823-2828
Coyne 2006	Coyne D, Charya M, Qiu P, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2006;47:263–76
Cozzolino 2014 (IMPACT SHPT)	Cozzolino M., Ketteler M., Martin K. J., Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study, <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2014) 29: 899–905
Hadjiyannakos 2013	Hadjiyannakos D., Filiopoulos V., Trompouki S., Treatment with oral paricalcitol in daily clinical practice for patients with chronic kidney disease stage 3–4: a preliminary study, <i>Clin Kidney J</i> , 2013, 6: 164–168
Kettler 2012a (IMPACT SHPT)	Ketteler M., Martin K.J., Cozzolino M., Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study, <i>Nephrol Dial Transplant</i> , 2012, 27: 1942–1949
Kettler 2012b (IMPACT SHPT)	Markus Ketteler, Kevin J. Martin, Myles Wolf, Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study, <i>Nephrol Dial Transplant</i> , 2012, 27: 3270–3278
Martinez-Fernandez 2015	Martinez-Fernandez I., Saracho R., Effects of paricalcitol on urinary calcium in patients with chronic kidney disease stages 2 – 4, <i>Clinical Nephrology</i> , 2015, 83, 4, 201-207
Milanova 2014	Milovanova I.Y., Dobrosmyslov I.A., Milovanov Y.S, Experience with active vitamin D metabolites in phosphorus-calcium metabolic disorders in patients with predialysis chronic kidney disease, <i>Terapevticheski arkhiv</i> 08, 2015; 87(6):10-6
Ross 2008	Ross E.A., Tian J., Abboud H., Oral Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients on Hemodialysis or Peritoneal Dialysis, <i>Am J Nephrol</i> 2008, 28:97–106
Sánchez-Álvarez 2013	Sánchez-Álvarez J.E., Rodríguez-Suárez C., Coronel-Aguilar D., Paricalcitol reduces proteinuria but does not modify peritoneal protein loss in patients on peritoneal dialysis, <i>Nefrologia</i> 2013,33, 1, 70-6

Publikacje – analiza ekonomiczna

Garside 2007	Garside R., Pitt M., Anderson R., 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, <i>Nephrol Dial Transplant</i> , 2007, 22, 1428–1436
Gonzalez 2003	Gonzalez E.A., Qiu P., Silberzweig J., Paricalcitol (Zemlar®) Capsule Reduces iPTH in CKD Stage 5 Patients with Severe (iPTH>1000) Secondary Hyperparathyroidism, <i>J Am Soc nephrol</i> 2003, 14
Hallan 2012	Hallan S., Matsushita K., Sang Y., Age and Association of Kidney Measures With Mortality and End-stage Renal Disease, <i>JAMA</i> , 2012, 308, 22, , 2349-2360
Kirsch 2013	Kirsch I, The placebo effect revisited: lessons learned to date, <i>Complement Ther Med</i> , 2013, Apr;21(2),102-4
Llach 2001	Llach F., Yudd M., Paricalcitol in Dialysis Patients With Calcitriol-Resistant Secondary Hyperparathyroidism, <i>American Journal of Kidney Disease</i> , vol 38, 5, 5, 2001, S45-S50
Nuijten 2010	Nuijten M, Andress D.L., Marx S.E., Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a Non-Selective Vitamin D Receptor Activator for Secondary Hyperparathyroidism in the UK A Chronic Kidney Disease Markov Model, <i>Clin Drug Investig</i> 2010; 30 (8): 545-557
Ray 2008	Ray J.A., Borker R., Barber B., Cost-Effectiveness of Early versus Late Cinacalcet Treatment in Addition to Standard Care for Secondary Renal Hyperparathyroidism in the USA, <i>Value in Health</i> , 2008, 11, 5
Zaluska 2015	Zaluska W, Klinger M., Kuształ M., i wsp., Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczące kryteriów jakości leczenia dializami pacjentów z pwoodu schyłkowej niewydolności nerek, <i>Nefrol. Dial. Pol.</i> , 2015, 19, 6-11

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2009	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Report: Paricalcitol (Zemlar®) capsules for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency
JSDT 2008	Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy, Therapeutic Apheresis and Dialysis, 2008, 12(6):514–525

KDIGO 2009	KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), Kidney International, 2009, 76, 113
KK (Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii) 2013	Nowicki M, Rutkowski B., Myśliwiec M., i wsp., Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powłkań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK), 2013
NICE 2007	NICE. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. https://www.nice.org.uk/guidance/ta117 (dostęp 5.01.2015 r.)
NKF KDOQI 2005	National Kidney Foundation, KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease, The Official Journal of the National Kidney Foundation , 2005, 46, 4, 1
NKF KDOQI 2003	National Kidney Foundation, KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, The Official Journal of the National Kidney Foundation , 2003, 42, 2, 3
PBAC 2011	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, capsule, 1 microgram and 2 micrograms, Zemplar®; March 2011
PBAC 2009	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, injection, 2 micrograms in 1 mL and 5 micrograms in 1 mL; capsules, 1 microgram, 2 micrograms, Zemplar®, March 2009
PBAC 2008	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®, March 2008
PBAC 2007	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®, July 2007
SMC 2008	Scottish Medicines Consortium; Paricalcitol, capsules 1,2 and 4 micrograms (Zemplar®); No. (478/08); 06 June 2008
Stanowisko Ekspertów 2015	Durlik M., Klinger M., Małyżko J, i wsp., Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. stadium. Stanowisko Ekspertów, Forum Nefrologiczne, 2015, tom 8, nr 1, 43–48
Pozostałe publikacje	
ChPL Lek Paricalcitol Teva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Paricalcitol Teva (07.2015)
Analiza weryfikacyjna	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-33/2014z dnia 11.12.2014 r. dotycząca Wniosku o objęcie refundacją Leku Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego.
Rekomendacje i stanowiska:	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 117/2012 z dnia 19 listopada 2012 r. Stanowisko RP nr 368/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r.; Rekomendacja Prezesa nr 262/2014 z dnia 22 grudnia 2014 r. Stanowisko RK nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r., Stanowisko RK nr 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r., Uchwała RK nr 38/10/2008 z dnia 21 lipca 2008 r.

13. Załączniki

- Zał. 1. Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Kraków, 2015
- Zał. 2. Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], Kraków, 2015
- Zał. 3. Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza ekonomiczna, [REDACTED], Kraków, 2015
- Zał. 4. Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza wpływu na system ochrony, [REDACTED], Kraków, 2015
- Zał. 5. Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.2688.2015.5.HM
- Zał. 6. Uzupelnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Paricalcitol Teva® w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak PLR.4600.2688.2015.7.HM