

Paricalcitol Fresenius[®] (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o. o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Fresenius Medical Care S.A.

Warszawa, 26 czerwca 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Przegląd systematyczny do innych analiz ekonomicznych; ⊕ Wnioski i dyskusja
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Przegląd systematyczny badań do analiz ekonomicznych; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o. o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Fresenius Medical Care S.A., która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	9
2. Strategia analityczna.....	10
3. Perspektywa	10
4. Horyzont czasowy	11
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	11
5.1. Skuteczność kliniczna	11
5.2. Profil bezpieczeństwa	12
6. Technika analityczna.....	12
7. Analiza kosztów.....	13
7.1. Koszt leków.....	14
7.1.1. Dawkowanie leków.....	15
7.1.2. Ceny leków	17
7.2. Całkowity koszt różniący	18
8. Modelowanie.....	19
8.1. Struktura kalkulacji kosztów	19
8.2. Założenia i dane wejściowe.....	20
8.3. Dyskontowanie.....	21
8.4. Walidacja modelu.....	21
9. Wyniki analizy.....	21
9.1. Analiza minimalizacji kosztów	21
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	22
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	24
11. Analiza progowa.....	27

12. Ograniczenia i założenia	29
13. Dyskusja	30
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	32
15. Załączniki	34
15.1. Wyniki badania ankietowego	34
15.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie <i>Programu lekowego</i> , uwzględniającym technologię wnioskowaną.....	39
16. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	39
16.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	39
16.2. Strategia wyszukiwania	40
16.3. Selekcja badań	41
16.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy.....	43
16.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	43
16.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	44
16.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	44
17. Spis tabel	48
18. Spis rysunków	50
19. Bibliografia.....	51

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	analiza wrażliwości
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CIN	cynakalceol
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUR	ang. <i>cost utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
GUS	Główny Urząd Statystyczny
iPTH	ang. <i>intact parathyroid hormone</i> – natywny hormon przytarczyc
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAR	parykalcytol
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PTH	ang. <i>parathyroid hormone</i> – hormon przytarczyc
■	■
SHPT	ang. <i>secondary hyperparathyroidism</i> – wtórna nadczynność przytarczyc
WHO	ang. <i>World Health Organisation</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WNP	wtórna nadczynność przytarczyc

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce parykalcytolu (Paricalcitol Fresenius®) w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego, tj. *Programu lekowego leczenia wtórnej nadciężności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)*.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta). Z uwagi na fakt, że pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z terapią, rozpatrywane w analizie perspektywy należy uznać za tożsame, a wszelkie wyniki za właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i dla perspektywy wspólnej.

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie porównano parykalcytol z komparatorem (cynakalcetem), wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Z uwagi na wykazanie braku istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów dla ocenianej interwencji i komparatora, przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania, wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w *Analizie klinicznej*, w ramach którego odnaleziono badanie *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012*), będące bezpośrednim porównaniem parykalcytolu z cynakalcetem.

Średnie zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler*

2012), treści projektu *Programu lekowego*, opinii ekspertów klinicznych oraz *Charakterystyki Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®* i *Charakterystyki Produktu Leczniczego Mimpara®*. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową parykalcytolu uzyskano od Podmiotu odpowiedzialnego.

[REDACTED]

W analizie uwzględniono istotne rodzaje kosztów różniących, tj. koszty bezpośrednie medyczne. W związku z tym oceniano wyłącznie koszt leków, jako jedyny koszt różniący.

Przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

Przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów. W związku z charakterem analizy nie było konieczności dyskontowania efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

Podkreślić należy, że finansowanie leku Paricalcitol Fresenius® przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce parykalcytolu (nazwa handlowa Paricalcitol Fresenius®) w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego (*Programu lekowego leczenia wtórnej nadciężności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)*, zwanego dalej *Programem lekowym*)¹. Obecnie parykalcytol nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na wtórną nadciężność przytarczyc z przewlekłą niewydolnością nerek, poddani hemodializie.

Interwencja:

- ⊕ parykalcytol (PAR).

Komparator:

- ⊕ cynakalcet (CIN).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie.

¹ Obecnie chorzy leczeni są w ramach *Programu lekowego*. Niniejsza analiza odnosi się do projektu *Programu lekowego*, zgodnego z wnioskiem.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [6]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku parykalcytolu wskazano cynakalcet.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na kalkulacji kosztów. Obliczenia oparto na badaniu odnalezionym w ramach *Analizy klinicznej* [6]. Model ten jest zgodny z polską praktyką kliniczną.

Wnioskiem wypływającym z *Analizy klinicznej* [6] jest brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy terapią parykalcytolem a terapią cynakalcetem w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. W związku z tym, oprócz analizy kosztów-konsekwencji, wykonano także analizę minimalizacji kosztów.

Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

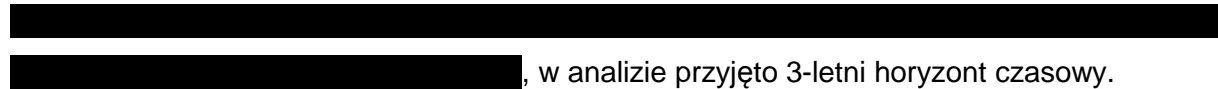
Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona:*

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [16])
 - ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [12].
-

Z uwagi na fakt, że koszty różniące terapii w całości pokrywa płatnik publiczny (chorzy nie ponoszą kosztów), całkowita ich wartość jest taka sama w obu rozpatrywanych perspektywach analizy. Przyjęto, że efekty zdrowotne związane z podjęciem terapii są takie same niezależnie od perspektywy. W związku z powyższym, wszystkie przedstawione w niniejszej analizie wyniki należy traktować jako właściwe zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i dla perspektywy wspólnej. Dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są perspektywami tożsamymi.

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1]* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [12]*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

, w analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W porównaniu bezpośrednim parykalcytolu z komparatorem skuteczność terapii była oceniana na podstawie badania klinicznego *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012*) [7] dla następujących punktów końcowych:

- ⊕ odsetek pacjentów, u których poziom iPTH mieścił się w zakresie 150-300 pg/ml;
- ⊕ odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o $\geq 30\%$;
- ⊕ odsetek pacjentów, u których poziom iPTH uległ obniżeniu o $\geq 50\%$;
- ⊕ zmiana poziomu iPTH we krwi;
- ⊕ zmiana poziomu wapnia we krwi;
- ⊕ zmiana poziomu fosforu we krwi;
- ⊕ zmiana poziomu Ca x P we krwi;
- ⊕ odsetek pacjentów stosujących związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym;

- ⊗ odsetek pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia;
- ⊗ odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkalcemia;
- ⊗ zmiana poziomu markerów obrotu kostnego;
- ⊗ działania niepożądane (ogółem, związane z leczeniem);
- ⊗ ciężkie i poważne działania niepożądane;
- ⊗ prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- ⊗ prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- ⊗ częstość przeprowadzania paratyroidektomii.

Spośród powyższych, pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom iPTH w granicach 150 – 300 pg/ml w trakcie 21-28 tygodni, który okazał się istotnie statystycznym punktem różniącym porównywane interwencje.

Zgodnie z wnioskami z badań klinicznych analizowane punkty końcowe to surogaty, na podstawie których nie jest możliwe wnioskowanie o czasie przeżycia chorych ani jakości ich życia. W związku z tym w zanalizie przyjęto konserwatywny schemat postępowania i założono bark różnic pomiędzy badanymi technologiami.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [6] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy parykalcytolem a cynakalcetem. Na tej podstawie założono, że obie substancje mają w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializowanych porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na założenie o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost-minimisation analysis*).

Takie podejście analityczne należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* [12].

W odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego do *Analyzy klinicznej* badanie randomizowane, w którym oceniane punkty końcowe to surogaty, wykazano, że dla surogatów skuteczność PAR jest udowodniona. W związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*. Ponieważ jednak surogatów nie można przełożyć na jakość życia lub przeżycie chorych, konserwatywnie wykonano analizę minimalizacji kosztów. Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie *Brancaccio 2011* [2], w którym nie wykazano różnic w przeżyciu chorych leczonych parykalcytolem i cynakalcetem, a pomimo ograniczeń metodologicznych jego wyniki mogą stanowić uzupełnienie analizy. W związku z tym zastosowanie metody CMA jest zasadne.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [12], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz *Wytycznymi AOTM* [1], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

[REDACTED]

W analizie uwzględniono istotne koszty, związane ze zużyciem zasobów będących następstwem zastosowania terapii parykalcytolem oraz cynakalcetem w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Koszty analizowano w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej.

[REDACTED]

[REDACTED] Nie stwierdzono różnic w wysokości kosztów w zależności od perspektywy, więc zdecydowano się przedstawiać wyniki bez podziału na perspektywy. Interpretując wszystkie wyniki, należy mieć na uwadze, że w rozpatrywanym problemie zdrowotnym perspektywy są tożsame, a przedstawione wyniki są właściwe dla obu rozpatrywanych perspektyw jednocześnie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów bezpośrednich różniących oceniane technologie medyczne.

Dokładna analiza kosztów terapii parykalcytolem i cynakalcetem w warunkach polskiej praktyki klinicznej wskazała zasadność uwzględnienia jedynie kosztu leków.

Analiza wyników badań klinicznych wykorzystanych w modelu pozwoliła na wykluczenie występowania istotnych statystycznie różnic w występowaniu wymagających leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych dla porównywanych terapii. Z tego powodu różnica w kosztach leczenia ciężkich działań i zdarzeń niepożądanych nie występuje, a ta kategoria kosztowa została wykluczona z rozważań.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność ich kwalifikacji do tej kategorii.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt związany z diagnostyką i kwalifikacją do <i>Programu lekowego</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Pacjenci regularnie odwiedzają szpital w celu wykonania hemodializy, finansowaną poprzez świadczenia z <i>Katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie</i> [18], nie istnieje więc potrzeba rozliczania dodatkowych wizyt lekarskich.
Koszt podania leku	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Parykalcytol podawany jest w trakcie wykonywania dializ, cynakalcet podawany jest doustnie, bez konieczności hospitalizacji.
Koszt monitorowania	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości. Monitorowanie stanu zdrowia pacjentów jest rozliczane w ramach finansowania hemodializ.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [6] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Źródło: opracowanie własne

7.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było uwzględnienie schematów dawkowania oraz cen produktów.

7.1.1. Dawkowanie leków

PARYKALCYTOL

Na podstawie *ChPL Paricalcitol Fresenius®* [3] określono, że u dorosłych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc parykalcytol, roztwór do wstrzykiwań, podawany jest przez dostęp naczyniowy do hemodializy w dawce początkowej obliczonej ze wzoru:

$$\text{Dawka początkowa (mikrogramy)} = \frac{\text{Początkowe stężenie natywnego PTH (iPTH) w } \frac{\text{pmol}}{\text{l}}}{8}$$

lub

$$\text{Dawka początkowa (mikrogramy)} = \frac{\text{Początkowe stężenie natywnego PTH (iPTH) w } \frac{\text{pg}}{\text{ml}}}{80}$$

i podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie podczas dializy. Dawka ta jest spójna z projektem *Programu lekowego*. Zgodnie z tym przyjęto, że parykalcytol podawany będzie co 2 dni w trakcie hemodializ, co daje ok. 183 podania w ciągu roku.

[REDACTED]

[REDACTED]², [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]³, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]⁴, [REDACTED]

[REDACTED]

2 [REDACTED]
3 [REDACTED]
4 [REDACTED]

CYNAKALCET

Zgodnie z *ChPL Mimpara*® [3] zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu *Mimpara*® należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście inaktywnego PTH (iPTH). Zmienność dawki przyjęto na podstawie badania *IMPACT SHPT*⁵ (publikacja *Ketteler 2012* [7]), włączonego do *Analizy klinicznej* [6], w którym w 24 tygodniu leczenia średnia dawka cynakalcetu wynosiła 61,6 mg. Jest to podejście konserwatywne, gdyż pacjenci biorący udział w tym badaniu znajdują się w lepszym stanie (mają niższe średnie stężenie PTH) niż grupa pacjentów, na podstawie której ujęto dawkowanie parykalcytolu. Jednorazowe zwiększenie dawki w 4-tygodniowym cyklu (zgodnie z *ChPL Mimpara*® [1]) wyniosło 7,9 mg. [REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie leków, uwzględnione w analizie.

Tabela 2.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku według WHO (mg)	Średnia dawka na podanie leku (mg)	Dawka roczna (mg)
Parykalcytol	0,002	[REDACTED]	[REDACTED]
Cynakalcet	60,00	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Mimpara*® [3] oraz badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012*) [7]

⁵ SHPT – ang. *secondary hyperparathyroidism* – wtórna nadczynność przytarczyc

W analizie nie uwzględniono podawania cynakalcetu w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących parykalcytol. Słuszność tego założenia argumentuje się brakiem stosownych zapisów w projekcie *Programu lekowego*.

7.1.2. Ceny leków

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w ramach projektu *Programu lekowego*.

[REDACTED]
[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową leku [17].

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 3.
Charakterystyka kosztowa parykalcytolu uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego [5]

CYNAKALCET

Cynakalcet jest obecnie finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych* i wydawany jest pacjentom bezpłatnie [10]. Wyznaczone na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* średnią cenę za miligram substancji, ważoną wielkością udziałów poszczególnych opakowań w wielkości refundacji DDD w okresie lipiec 2012 – styczeń 2014, wysokość opłaty świadczeniobiorcy oraz limit finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.

Charakterystyka kosztowa cynakalcetu uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Nazwa leku	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu	Średnia cena hurtowa brutto za miligram	Odpłatność pacjenta
Cynakalcet	Mimpara, tabl. powl., 30 mg, 28 tabl.	596,00	675,86	675,86	0,803	Bezpłatnie
	Mimpara, tabl. powl., 60 mg, 28 tabl.	1 187,00	1 346,06	1 346,06		Bezpłatnie
	Mimpara, tabl. powl., 90 mg, 28 tabl.	1 782,00	2 020,79	2 020,79		Bezpłatnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. [10]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Źródło: opracowanie własne

7.2. Całkowity koszt różniący

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego oraz tożsamej z nią perspektywy wspólnej [redacted] w ujęciu rocznym zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej

Źródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania parykalcytolu względem cynakalcetu w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono kalkulację kosztów, uwzględniając dyskontowanie w czasie. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [6] założono, że nie ma różnic w skuteczności stosowania obu substancji w analizowanym wskazaniu. W związku z tym nie było potrzeby modelowania efektów zdrowotnych.

8.1. Struktura kalkulacji kosztów

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Na tej podstawie ustalono, że horyzont czasowy analizy wyniesie właśnie 3 lata.

⁶

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

8.2. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr analizy podstawowej	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	Wytyczne AOTM [1]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

8.3. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% [1]. Z uwagi na zastosowaną technikę analityczną, w kalkulacji nie brano pod uwagę efektów zdrowotnych.

8.4. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

Z uwagi na brak wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów**. [REDACTED]

9.1. Analiza minimalizacji kosztów

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartość całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne oraz kosztu inkrementalnego przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Całkowite koszty różniące stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta są tożsame z perspektywą płatnika publicznego.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki modelowania w postaci zestawienia kosztów i konsekwencji.

W związku z wnioskami płynącymi z *Analizy klinicznej* [6] poniżej przedstawiono efekty zdrowotne.

Tabela 9.
Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Parykalcytol	Cynakalcet	Różnica średnich (90% przedział ufności)	Istotność statystyczna
		Średnia (odchylenie)	Średnia (odchylenie)		
IMPACT SHPT (Ketteler 2012)	Zmiana stężenia iPTH (pg/ml)	-244,2 (281,95)	-78,4 (281,95)	-165,80 (-266,69; -64,91)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Za koszty przyjęto całkowite koszty różniące, ponoszone w następstwie stosowanych terapii. Otrzymane wyniki zdyskontowano.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu

Tabela 10.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania parykalcytolu z cynakalcetem

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów,

Tabela 12.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania parykalcytol vs. cynakalcet w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – ██████████ w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

██████████	██████████	██████████	██████████		+	██████████		██████████
			██████████	██████████		██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

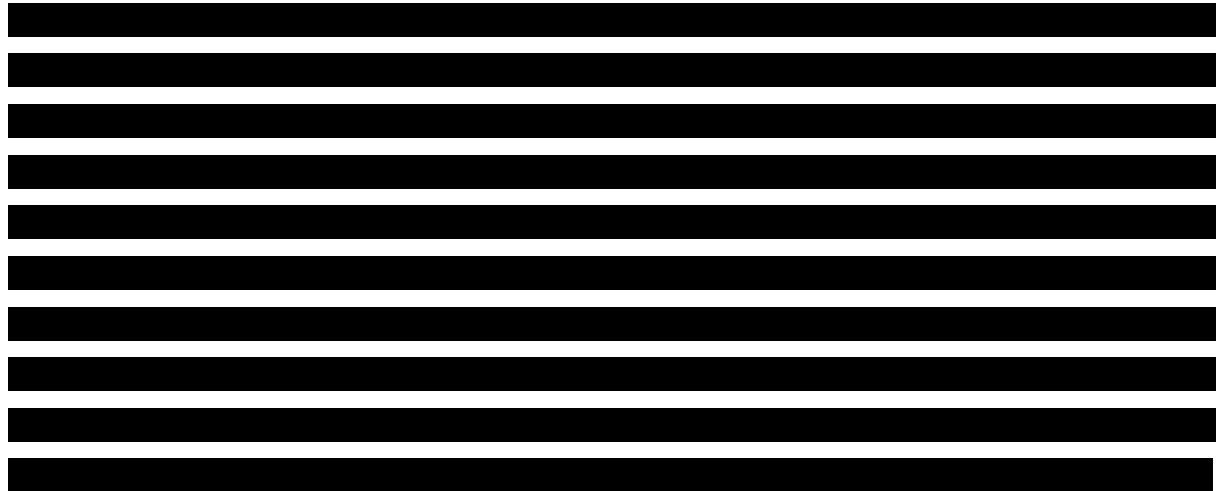
Źródło: opracowanie własne

Tabela 13.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania parykalcytol vs. cynakalcet w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zródło: opracowanie własne



11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [12] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników minimalizacji kosztów w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

Tabela 15.
Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

[REDACTED]

Założono także, iż parykalcytol będzie podawany co 2 dni w trakcie hemodializ [4], co daje ok. 182 podania w roku.

Schemat dawkowania cynakalcetu ustalono na podstawie *ChPL Mimpara*® [1], w którym określono dawkę początkową wynoszącą 30 mg oraz badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012*) [7], w którym w 24 tygodniu leczenia średnia dawka cynakalcetu wynosiła 61,60 mg. [REDACTED]

W analizie nie uwzględniono podawania cynakalcetu w przypadku wystąpienia hiperkalcemii u pacjentów stosujących parykalcytol. Słuszność tego założenia argumentuje się brakiem stosownych zapisów w projekcie *Programu lekowego*.

3-letni horyzont czasowy przyjęto w analizie na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]

Do kosztów różniących zaliczono jedynie koszt leku. Pozostałe kategorie kosztów uznano za koszty nieróżniące. Wiąże się to bezpośrednio ze sposobem rozliczania chorych leczonych w *Programie lekowym leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych*. W związku z tym, że pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc są poddawani hemodializie, główną rozliczaną jednostką chorobową jest niewydolność nerek, finansowana poprzez świadczenia z *Katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie*, regulowanych *Zarządzeniem Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie* [18]. Wszystkie badania związane z diagnostyką, kwalifikacją do programu lekowego, podaniem leków oraz monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów są rozliczane w ramach finansowania hemodializoterapii, o czym może świadczyć brak ryczału za diagnostykę w przypadku *Programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych*. Pacjenci regularnie odwiedzają szpital w celu wykonania hemodializy, nie istnieje więc potrzeba rozliczania dodatkowych wizyt lekarskich. W badaniach odnalezionych we wstępnej analizie klinicznej nie wykazano różnic w czasie przeżycia całkowitego chorych leczonych wnioskowaną interwencją i komparatorem, w związku z czym żadne koszty poza kosztami samych leków nie są kosztami różniącymi.



W analizie założono, że objęcie refundacją parykalcytolu może nastąpić w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Paricalcitol Fresenius® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*. Lek Paricalcitol Fresenius® 5 mcg/ml, 5 fiolek roztwór do wstrzykiwań będzie stanowił podstawę limitu w nowej grupie.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

13. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania

technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Sharma 2014* [14].

Analiza została wykonana w rocznym horyzoncie czasowym, wykorzystując dane z badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012*) wśród dorosłych pacjentów w 5 stadium przewlekłej niewydolności nerek leczonych hemodializami przez co najmniej 3 miesiące. Wynikami analizy była różnica w całkowitych kosztach terapii parykalcytolem i cynakalcetem wynosząca -5 814 USD. W grupie stosującej parykalcytol całkowity koszt wyniósł 10 153 USD, zaś w grupie otrzymującej cynakalcet 15 967 USD. Efekt zdrowotny stanowi odsetek chorych, którzy utrzymywali stężenie iPTH w granicach 150-300 pg/ml (pierwszorzędny punkt końcowy) w 21-28 tygodniu badania.

Tabela 16.
Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej

Technologia medyczna	Koszt inkrementalny (PLN)	Inkrementalny efekt zdrowotny ⁷	Współczynnik kosztów-efektywności (PLN)
Parykalcytol vs. cynakalcet	- 17 556	0,23	- 76 665

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 06.05.2014 r. publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,0196 PLN

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Sharma 2014* [14]

W przypadku porównania parykalcytolu z cynakalcetem analiza ekonomiczna (z uwagi na założenie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie wyników porównania bezpośredniego) została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Ze względu na to nie przedstawiono oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – postępowanie należy uznać za zgodne z punktem 5.3. *Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*. W punkcie tym wskazano, że w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, dopuszcza się przedstawienie różnicy w kosztach stosowania technologii wnioskowanej i komparatora zamiast inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Podejście zastosowane w analizie ekonomicznej jest ponadto zgodne z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane

⁷ Różnica w odsetkach pacjentów, którzy ukończyli badanie pomiędzy ramieniem parykalcytolu a cynakalcetu.

badanie kliniczne, umożliwiające bezpośrednie porównanie technologii wnioskowanej z refundowaną technologią opcjonalną, dowodzące ponadto skuteczności technologii wnioskowanej w uwzględnianym wskazaniu. Na podstawie tego badania możliwe jest porównanie technologii wnioskowanej z refundowanym komparatorem.

W przypadku, gdy istnieje możliwość bezpośredniego porównania technologii medycznych, zestawienie wartości CUR (ang. *cost utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności) nie wnosi żadnej merytorycznej wartości do analizy i nie dostarcza żadnych dodatkowych informacji dla decydenta.

Ze względu na wykonaną minimalizację kosztów w przypadku porównania PAR vs. CIN uznano, iż nie jest konieczne przedstawienie współczynników CUR zwłaszcza, że wyliczona w analizie cena progowa PAR spełnia art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* i w związku z założeniem braku różnic w skuteczności dla PAR i CIN jest ona niezależna od efektów zdrowotnych uwzględnianych technologii medycznych (w tym także efektów zdrowotnych wyrażonych jako lata życia skorygowane o jakość).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich równowagę w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie płatnika publicznego (i tożsamej z nią perspektywie wspólnej) koszt inkrementalny jest równy zero wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Paricalcitol Fresenius® jest niższa niż:

⊕

[REDACTED]

⊕

[REDACTED]

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie parykalcytolu zamiast cynakalcetu generuje niższe koszty terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślić należy, że finansowanie leku Paricalcitol Fresenius® przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych.

[Redacted content]

15. Załączniki

15.1. Wyniki badania ankietowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie leczenia wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych osób z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie, wskazano w poniższej tabeli.

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]								

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

b/a – parykalcytol nie byłby alternatywą dla wskazanego leku

* węglan wapnia

**chlorowodorek sevelameru

***węglan lantanu

Źródło: opracowanie własne

15.2. Kryteria włączenia i wykluczenia chorych w projekcie Programu lekowego, uwzględniającym technologię wnioskowaną

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ [REDACTED]

16. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

16.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializowani;
- ⊕ **interwencja:** parykalcytol;
- ⊕ **komparator:** cynakalcet;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 18.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	1
■	[REDACTED]	1
■	[REDACTED]	1

Data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

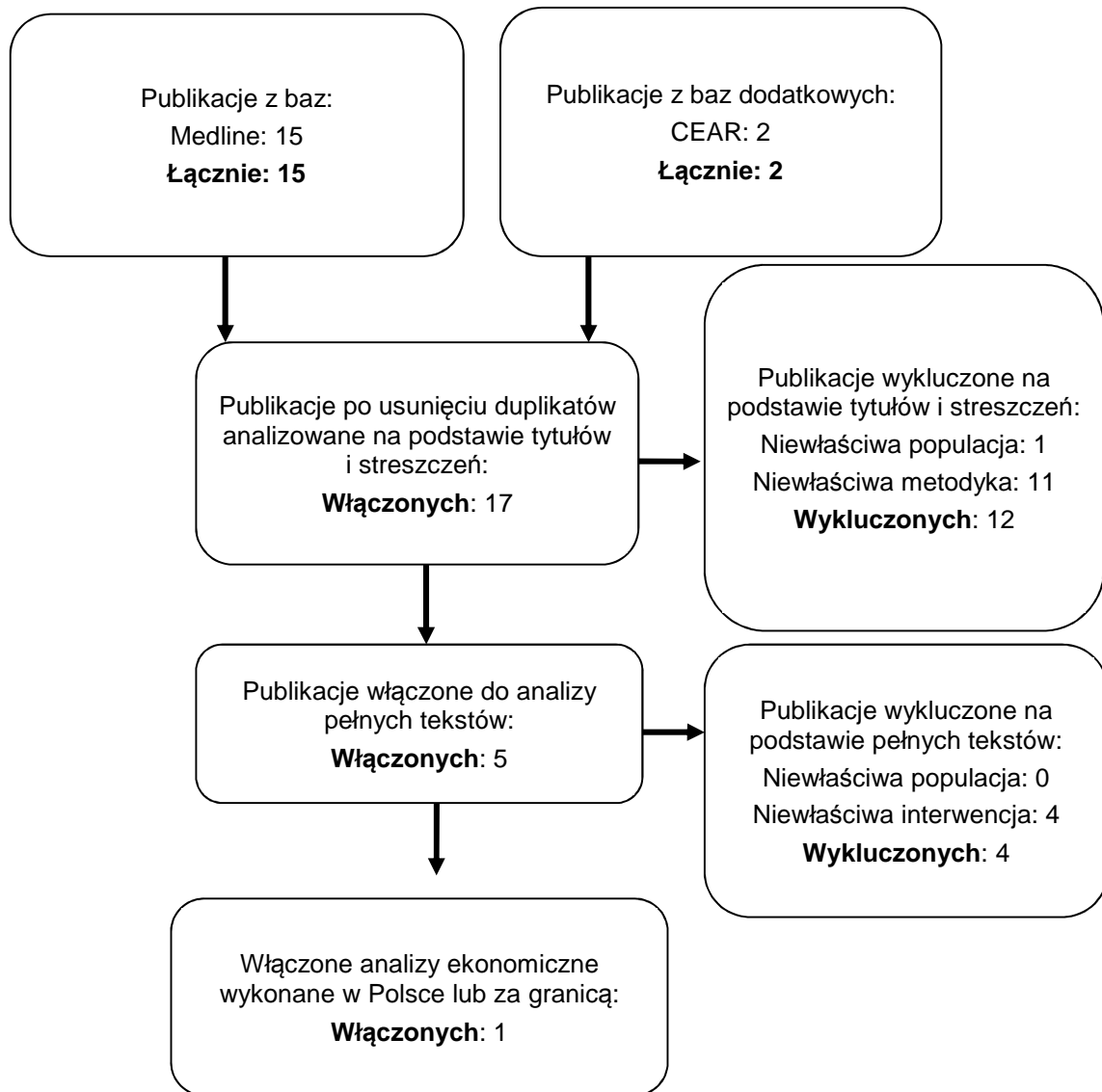
16.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [11]

16.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 17 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 15 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację *Sharma 2014*, prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym, wykonanej w Stanach Zjednoczonych.

16.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania parykalcytolu w porównaniu z cynakalcetem w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek hemodializowanych.

Zgodnie z Wytycznymi AOTM, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 13).

16.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [17] należy stwierdzić, że leku Paricalcitol Fresenius® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [10]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń.

Objęcie refundacją parykalcytolu może nastąpić w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Paricalcitol Fresenius® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia, nazwę międzynarodową oraz sposób działania i skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Lek Paricalcitol Fresenius® 5 mcg/ml (5 fiolek) roztwór do wstrzykiwań będzie stanowił podstawę limitu w nowej grupie.

16.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 20.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	n/d
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 9.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 11.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.2.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK (dla kosztów) n/d (dla wyników zdrowotnych)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [12]

17. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	14
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	16
Tabela 3. Charakterystyka kosztowa parykalcytolu uwzględnione w analizie (PLN)	17
Tabela 4. Charakterystyka kosztowa cynakalcetu uwzględnione w analizie (PLN)	18
Tabela 5. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	18
Tabela 6. Całkowite oraz z podziałem na kategorie kosztowe roczne koszty różniące, z perspektywy płatnika publicznego i tożsamej z nią perspektywy wspólnej	19
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	20
Tabela 8. Całkowite koszty różniące stosowania ocenianej interwencji i komparatora oraz koszt inkrementalny, w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)	22
Tabela 9. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012</i>)	23
Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania parykalcytolu z cynaklacetem	23
Tabela 11. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	24

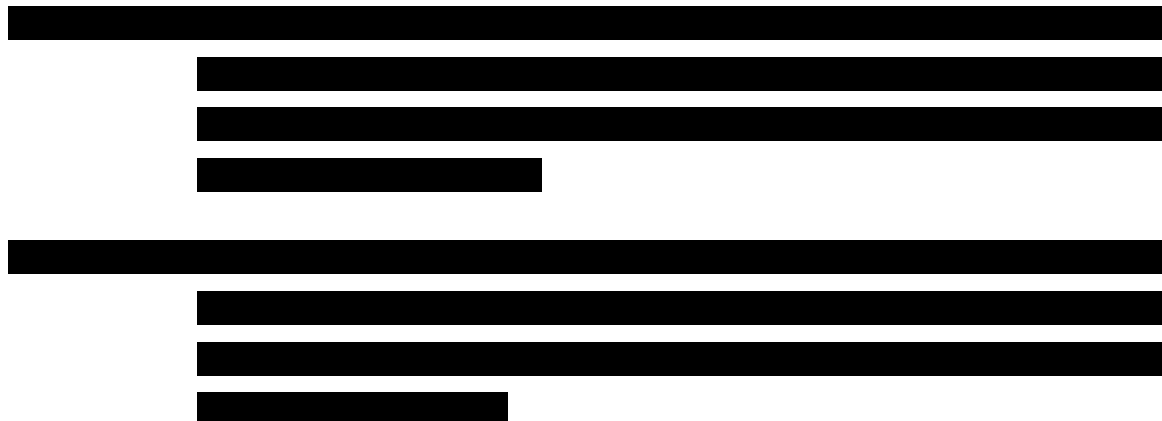



Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	27
Tabela 15. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem	28
Tabela 16. Wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej.....	31
Tabela 17. Odpowiedzi ekspertów klinicznych brane pod uwagę o oszacowaniu populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana	35
Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	40
Tabela 19. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	41
Tabela 20. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	44

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą42

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G., *Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality*, Blood Purification 2011; 32(2): 124-132
 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara® zatwierdzona przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius® zatwierdzona przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.
 5. Dane dostarczone przez Podmiot odpowiedzialny
 6.  *Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych – analiza kliniczna*
 7. Ketteler M., Martin K.J, Wolf M. i.in., *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*, Nephrology Dialysis Transplantation 2012, 27(8): 3270-3278
 8. Mitsopoulos E., Zanos S., Ginikopoulou E. i in., *Initial Dosing of Paricalcitol Based on PTH Levels in Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism*, American Journal of Kidney Diseases 2006, 48(1): 114-121
 9. Nowicki M., *Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc*, Forum Nefrologiczne 2009, 2(4): 222–226
 10. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
-

11. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.04.2014 r.)
 12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (data dostępu 29.04.2014 r.)
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf
 13. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i in., *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009* (data dostępu: 18.05.2014) <http://www.nephroquest.eu/files/deliverable/D15%20%206.4%20WP6%20PTN%20Poland%20Annual%20Registry%20Report%202009.pdf>
 14. Sharma A., Marshall T.S., Khan S.S. i in., *Cost Effectiveness of Paricalcitol Versus Cinacalcet with Low-Dose Vitamin D for Management of Secondary Hyperparathyroidism in Haemodialysis Patients in the USA*, Clin Drug Investig (2014) 34:107-115.
 15. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 16. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 17. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 18. Zarządzenie Nr 88/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
-