



**Stanowisko nr 9/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.
w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®)
w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych
ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwanie dializą**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwanie dializą.

Uzasadnienie rekomendacji

Cynakalcet skutecznie obniża poziom parathormonu, fosforanów i wapnia u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i w przypadku niemożności usunięcia przytarczyc jest jedyną opcją terapeutyczną. Jednakże jego stosowanie wymaga ścisłego przestrzegania wskazań oraz monitorowania, głównie ze względu na częste występowanie obniżonego poziomu wapnia we krwi i możliwość zbyt dużego spadku stężenia PTH we krwi.

Dostępne dowody naukowe nie wykazują efektywności leczenia cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Wpływ terapii na ryzyko zgonu był nieistotny statystycznie i klinicznie.

Przedstawiona analiza ekonomiczna jest niewiarygodna i nie pozwala na wyciągnięcie nawet szacunkowych wniosków na temat kosztowej efektywności terapii cynakalcetem.

Wobec powyższych zastrzeżeń finansowanie ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych jest nieuzasadnione.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-522-180/JO/08) z dnia 10 grudnia 2008r., na podstawie wniosku o umieszczenie w wykazach leków refundowanych złożonym w Ministerstwie Zdrowia.

Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność nerek (PNN) jest postępującą chorobą mięszu nerek, upośledzającą ich czynność wydalniczą i wydzielniczą. Choroba może rozwinąć się na podłożu schorzeń ogólnoustrojowych (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze) bądź patologii dotyczących pierwotnie mięszu (odmiedniczkowe zapalenie nerek). PNN prowadzi w konsekwencji do przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki. [1]

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



Uszkodzone nerki nie wydzielają w wystarczającej ilości witaminy D (cholekalcyferolu), co powoduje utratę wapnia z moczem z jednoczesnym zatrzymywaniem fosforu. Postępujące hipokalcemia i hiperfosfatemia, pobudzają przytarczycę do wydzielania parathormonu (PTH), który podwyższa poziom wapnia, obniża poziom fosforanów oraz stymuluje wydzielanie witaminy D. Długotrwała stymulacja przytarczyc w PNN doprowadza do autonomicznego wydzielania parathormonu, rozrostu guzkowego i stanu wtórnej nadczynności przytarczyc. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej mogą prowadzić do dystrofii kości, złamań, zwapnień w naczyniach krwionośnych, tężyczki oraz osłabienia mięśni szkieletowych. [1]

Brak jest wiarygodnych polskich danych epidemiologicznych szacujących liczebność populacji jaka mogłaby być objęta leczeniem cynakalcetem. Rozpowszechnienie PNN w Polsce szacuje się na ok. 16% populacji [2], ale tylko część z tych chorych wymaga dializoterapii, a jeszcze mniej wymaga leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc. Liczba pacjentów dializowanych w Polsce w 2007 r., niezależnie od rodzaju dializy, wynosiła wg NFZ 23 626 osób. Zdaniem ekspertów klinicznych, około 20% spośród pacjentów przewlekłe dializowanych może kwalifikować się do leczenia cynakalcetem.

Obecna standardowa terapia

Podstawą leczenia zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej u chorych z PNN jest zwiększenie stężenia wapnia we krwi za pomocą preparatów wapnia, witaminy D lub stosowanie leków wiążących fosforany. [3] Jest to leczenie objawowe, mające na celu zapobieganie powikłaniom zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej.

U pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby z wysokim poziomem PTH wykonuje się zabieg chirurgiczny usunięcia przytarczyc.

Proponowana terapia

Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy. Lek zarejestrowany jest w mono- jak i politerapii wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą oraz w leczeniu hiperkalcemii spowodowanej rakiem przytarczyc. Lek podawany jest doustnie w postaci tabletek zawierających 30 mg cynakalcetu. Terapię rozpoczyna się od dobowej dawki 30 mg dla dorosłych, następnie zwiększając ją co 2-4 tygodnie pod kontrolą poziomu PTH aż do maksymalnej dawki dobowej 180 mg. [4]

Eksperti [3], NICE i HAS wskazują, że docelowa populacja pacjentów powinna obejmować chorych dializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc, wysokim poziomem PTH oraz brakiem możliwości wykonania chirurgicznego usunięcia przytarczyc.

Skuteczność proponowanej terapii

Brak jest dowodów naukowych na skuteczność cynakalcetu w zakresie twardego punktu końcowego jakim jest ryzyko zgonu pacjenta, leczenie nie zmniejsza częstości wykonania chirurgicznego usunięcia przytarczyc oraz ryzyka wystąpienia osteodystrofii – wszystkie wyniki nie są istotne statystycznie i klinicznie. [5] Wnioskodawca natomiast przedstawił doniesienia o zmniejszeniu ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych RR 0,61 (95% CI 0,43-0,86) oraz zmniejszeniu ryzyka złamań RR 0,46 (95% CI 0,22-0,95), ale zmiana ryzyka hospitalizacji z wszystkich powodów była nieistotna statystycznie.

Leczenie cynakalcetem obniża poziom PTH, wapnia i fosforu oraz ułatwia osiągnięcie fizjologicznego poziomu PTH – RR 6,93 (95% CI 5,38-8,94).

Bezpieczeństwo terapii

Stosowanie cynakalcetu wiąże się, zgodnie z ChPL, z częstym (częstotliwość 1/10-1/100) występowaniem następujących działań niepożądanych: jadłowstręt, nudności, wymioty, zawroty

głowy, parestezje, wysypka, bóle mięśniowe oraz osłabienie. Ponadto, stosowanie cynakalcetu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hypokalcemii oraz napadów tężyczkowych i wymaga ścisłej kontroli poziomów wapnia w surowicy. [4]

Przegląd systematyczny Cochrane Collaboration wskazuje również na zwiększone ryzyko hipotonii u pacjentów leczonych cynakalcetem.

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Przedstawione analizy ekonomiczne i wpływu na budżet płatnika są obarczone wieloma wadami uniemożliwiającymi wiarygodną ocenę. Wskaźniki farmakoekonomiczne zawarte we wniosku są wielokrotnie niższe niż wyliczone przez NICE. Koszt jednego dodatkowego roku życia na poziomie około 58 tysięcy zł wydaje się całkowicie nieadekwatny w stosunku do uzyskanych przez NICE 62 tysięcy £. [6] W analizie przedstawionej australijskiemu PBAC, koszt jednego dodatkowego roku życia przy zastosowaniu cynakalcetu wyniósł ponad 200 tys. dolarów australijskich. [7]

Analiza wpływu na budżet sugeruje dodatkowy koszt około 28 mln zł, w horyzoncie 3-letnim przy pełnej refundacji cynakalcetu.

Dodatkowe uwagi Rady

Zdaniem Rady celowe mogłoby być rozważenie możliwości finansowania ze środków publicznych leczenia cynakalcetem w przypadkach, w których jest to jedyna opcja terapeutyczna, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewniłby ścisłe przestrzeganie wskazań oraz monitorowanie terapii.

Piśmiennictwo:

1. Steciwko A., Mastalerz-Migas A. Przewlekła choroba nerek i jej wpływ na choroby serca i naczyń. *Terapia* Nr 9, Z. 1 (183), wrzesień 2006
2. Czekalski S. Przewlekła choroba nerek – przewlekła niewydolność nerek w Polsce i na świecie *Przew Lek* 2007; 1: 10-16
3. Nowicki M., Rutkowski B., Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek . uaktualnienie 2007. *Nefrol. Dial. Pol.* 2007, 11, 45-52
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mimpara®
5. Strippoli GFM, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858.CD006254.
6. NICE TA 117; Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism In patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy.
7. PBAC Cinacalcet; Public Summary Document