



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Colecalciferolum

we wskazaniu:

przewlekła choroba nerek

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.4321.30.2018

Data ukończenia: 12 grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1. Przewlekła choroba nerek	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy	6
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	7
3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	7
3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	7
4. Źródła	8
5. Załączniki	9
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-OT-434-39/2015, na podstawie którego została wydana opinia Rady Przejrzystości nr 21/2016 z dnia 21 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną *colecalfiferolum*, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek. Poprzednio wydaną opinią była opinia Rady Przejrzystości nr 392/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: *colecalfiferolum* (vit. D3), we wskazaniach: przewlekła choroba nerek, profilaktyka osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; profilaktyka osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi. Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie: Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN),
- europejskie i/lub międzynarodowe: *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*, *Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)*, *European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dwie nowe wytyczne (PTN 2015, ESPN 2017) oraz jedną zaktualizowaną wytyczną USPSTF, dotyczącą przedmiotowego tematu, tj. zastosowania *colecalfiferolum* w przewlekłej chorobie nerek. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1 Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN), 2015¹ (Polska)</p>	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania witaminy D w przewlekłej chorobie nerek w 3 i 4 stadium.</p> <p>U osób bez niewydolności nerek należy stosować witaminę D3 i dążyć do osiągnięcia stężenia powyżej 30 ng/ml (75 nmol/l). Nie należy przekraczać stężeń 100–120 nmol/l, ponieważ istnieje zależność pomiędzy stężeniem 25(OH)D a śmiertelnością, która przybiera kształt litery U, czyli niekorzystne są zarówno duże, jak i małe stężenia.</p> <p>Ocenia się, że 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 zatem powyżej 1,5 miliona osób. Według zaleceń <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2009</i> [także <i>European Renal Best Practice (ERBP) 2010</i> i <i>Konsultanta Krajowego ds. Nefrologii 2010</i>] wskazane jest regularne oznaczanie stężenia PTH, wapnia całkowitego i fosforu w surowicy, począwszy od stadium 3. PChN. Stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być w granicach normy. Optymalne wartości PTH w stadiach 3. i 4. nie są znane, wydaje się, że powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej, nie powinny one przekraczać 120 pg/ml [6–8]. Terapię powikłań mineralno-kostnych PChN u chorych w 3.–5. stadium (nieodializowanych) należy rozpocząć od korygowania hiperfosfatemii, 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 wskazane jest, jeżeli stężenie PTH stale rośnie i utrzymuje się powyżej górnej granicy normy, pomimo wdrożenia powyższych strategii.</p>
<p>U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), 2018² (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Omawiana rekomendacja USPSTF jest aktualizacją wytycznych z 2015 r, które zostały opisane w poprzednim raporcie dotyczącym stosowania cholekalcyferolu we wskazaniu pozarejestrowym – leczenie przewlekłej choroby nerek (AOTMiT-OT-434-39/2015). Wnioski nie uległy zmianie.</p> <p>Doustne przyjmowanie witaminy D jest najpowszechniejszym leczeniem niedoborów witaminy D (m. in. w przewlekłej chorobie nerek, przyp. analityka); dostępne formy obejmują witaminę D3 (cholekalcyferol) i D2 (ergokalcyferol). Inne metody obejmują wzbogacenie diety w wit. D lub ekspozycję na słońce.</p>
<p>Populacja pediatryczna</p>	

¹ Durlik M., Klinger M., Małyszko J., (2015) Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. stadium. Stanowisko Ekspertów, Forum Nefrologiczne, vol 8, no 1, 43–48.

² Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Recommendation Statement (2018). U.S. Preventive Services Task Force. Pozyskano z: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-deficiency-screening>, dostęp z dnia: 30.11.2018 r.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
<p>European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), 2017³ (Europa)</p>	Tabela 2. Ocena dowodów naukowych				
	<p>Jakość dowodów</p>	<p>Wysoka</p>	<p>A</p>	<p>Siła rekomendacji</p>	<p>Poziom 1</p>
<p>Umiarkowana</p>	<p>B</p>	<p>Poziom 2</p>	<p>Odnosi się do słabej rekomendacji w skali GRADE. Sugerowane przez ESPN.</p>		
<p>Niska</p>	<p>C</p>				
<p>Bardzo niska</p>	<p>D</p>				
<p>Sugerowane jest stosowanie natywnych suplementów witaminy D w leczeniu niedoboru witaminy D u dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 2-5D, u których stężenie 25(OH)D wynosi poniżej 75 nMol/L. U dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 2-3, natywna witamina D może być suplementowana w celu zapobiegania i leczenia nadczynności przytarczyc (poziom rekomendacji 2B).</p>					
<p>Sugerowane jest stosowanie witaminy D2 (ergocalciferol) lub witaminy D3 (cholecalciferol) wśród dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stadiach 2-5D, w celu zwiększenia stężenia 25(OH)D do poziomu docelowego – 75 nMol/L (poziom rekomendacji 2D).</p>					
<p>Sugerowane jest zaprzestanie suplementowania witaminy D, gdy stężenie 25(OH)D osiągnie poziom powyżej 120nMol/L (poziom rekomendacji 2D).</p>					

³ Shroff R., Wan M., Nagler EV., et al. (2017) Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1098–1113.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Przewlekła choroba nerek

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających *colecalfiferolum* w przewlekłej chorobie nerek. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.11.2018 r. w bazie medycznej *Medline* (via *PubMed*), *EMBASE* (via *Ovid*) oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.01.2016 r. tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr AOTMiT-OT-434-39/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: przewlekła choroba nerek

Interwencja: *colecalfiferolum*

Komparator: dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *colecalfiferolum* w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej wykorzystano wyłącznie dowody naukowe o najwyższej wiarygodności spośród wszystkich zidentyfikowanych opracowań dla danego problemu zdrowotnego.

Do niniejszego opracowania włączono metaanalizę randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT). Metaanaliza Lu 2017 dotyczyła ocena wpływu terapii witaminą D (VD) w kontekście współczynnika umieralności ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Charakterystykę ww. metaanalizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Włączono również zaktualizowane wytyczne USPSTF 2018 oraz nowe – PTN 2015, ESPN 2017.

Tabela 3 Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Wyniki
Lu 2017 ⁴	<p>Cel: ocena wpływu terapii witaminą D (VD) w kontekście współczynnika umieralności ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN).</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: ...-22.02.2016</p> <p>Populacja: osoby dorosłe z przewlekłą chorobą nerek</p> <p>Interwencja: leczenie przy pomocy VD</p> <p>Komparatory: leczenie bez VD</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Kryteria włączenia stanowiły: pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek w stadium I-V, wiek powyżej 18 lat, współczynnik umieralności gdzie stosowano leczenie przy użyciu VD vs. terapia bez VD, badania RCT lub obserwacyjne. Wyszukiwanie było prowadzone niezależnie przez 2 badaczy. Nie stosowano ograniczeń językowych.</p> <p>Ryzyko błędów badań RCT było określane na podstawie klasyfikacji Cochrane, natomiast badania obserwacyjne – skalą Newcastle-Ottawa. Do metaanalizy włączono 38 badań obejmujących 223 429 pacjentów (17 RCT, n = 1819 i 21 obserwacyjnych, n = 221610).</p> <p>Ograniczenia włączonych badań:</p> <p>W 17 włączonych badaniach RCT, populacje były niezbyt liczne. Ograniczeniem był również wysoki poziom heterogeniczności włączonych badań obserwacyjnych. Stwierdzono również różne wysokości dawek VD stosowanych w badaniach.</p>

⁴ Lu, R. J., Zhu, S. M., Tang, F. L., Zhu, X. S., Fan, Z. D., Wang, G. L., ... & Zhang, Y. (2017). Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*, 71(6), 683.

	<p>Punkty końcowe: współczynnik umieralności ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z przewlekłą chorobą nerek</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny/metaanaliza</p>	<p>Kluczowe wyniki i wnioski:</p> <p><u>Wpływ leczenia VD w porównaniu z leczeniem niezwiązanym z VD w przypadku współczynnika umieralności ogółem:</u></p> <p>W 17 badaniach RCT łączny RR w przypadku współczynnika umieralności ogółem w leczeniu VD w porównaniu z leczeniem niezwiązanym z VD wynosił 1,26 (95% CI, 0,77-2,05; P = 0,365). Na podstawie włączonych badań obserwacyjnych stwierdzono, że leczenie pacjentów z PChN wykorzystaniem VD było istotnie statystycznie związane ze zmniejszeniem umieralności ogółem o 38% (RR, 0,62, 95% CI, 0,52-0,72; P>0,001). Obserwowano wysoki poziom heterogeniczności badań obserwacyjnych.</p> <p><u>Wpływ leczenia VD w porównaniu z leczeniem niezwiązanym z VD w przypadku współczynnika umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych:</u></p> <p>W sześciu badaniach RCT analizowano punkt końcowy związany z umieralnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono istotnie statystycznego efektu terapeutycznego przy stosowaniu VD na punkt końcowy związany z chorobami sercowo-naczyniowymi (RR=0,93; 95% CI, 0,36-2,44). W 10 włączonych badaniach obserwacyjnych, leczenie VD wiązało się z 45% istotnym zmniejszeniem umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR=0,55, 95% CI, 0,34-0,77; P>0,001). Obserwowano wysoki poziom heterogeniczności badań obserwacyjnych.</p> <p>Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono, że leczenie pacjentów z PChN przy wykorzystaniu VD wpływało na obniżenie umieralności zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Wyniki były istotne statystycznie. W przypadku badań RCT nie stwierdzono silnego związku pomiędzy przyjmowaniem VD a obniżeniem współczynnika umieralności. Włączone badania RCT nie dostarczają wystarczających dowodów na to, że suplementacja VD wpływa na umieralność pacjentów z PChN. Sugeruje się prowadzenie w przyszłości badań RCT obejmujących duże populacje, aby móc ocenić potencjalne różnice w wartościach współczynników.</p>
--	--	---

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Na podstawie badań obserwacyjnych stwierdzono, że leczenie pacjentów z PChN przy wykorzystaniu VD wpływało na obniżenie umieralności zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Wyniki były istotne statystycznie. W przypadku badań RCT nie stwierdzono silnego związku pomiędzy przyjmowaniem VD, a obniżeniem współczynnika umieralności. Włączone badania RCT nie dostarczają wystarczających dowodów na to, że suplementacja VD wpływa na umieralność pacjentów z PChN. Sugeruje się prowadzenie w przyszłości badań RCT obejmujących duże populacje, aby móc ocenić potencjalne różnice w wartościach współczynników.

3.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dowodów naukowych w przedmiotowym zakresie.

Szczegółowe zapisy dotyczące bezpieczeństwa innych produktów leczniczych zawierających colecalciferolum refundowanych w Polsce – patrz ich Charakterystyki Produktów Leczniczych.

3.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W odniesieniu do wskazania przewlekła choroba nerek, w wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną metaanalizę Lu 2017 dotyczącą oceny wpływu terapii witaminą D (VD) w kontekście współczynnika umieralności ogółem oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Wyniki włączonych badań obserwacyjnych wskazują, że leczenie pacjentów z PChN przy wykorzystaniu VD wpływało na obniżenie umieralności zarówno z przyczyn ogólnych, jak i sercowo-naczyniowych. Autorzy metaanalizy stwierdzili, że brak jest silnego związku pomiędzy przyjmowaniem VD, a obniżeniem współczynnika umieralności. Jednym z ograniczeń było małe liczebności badań RCT włączonych do niniejszej metaanalizy. Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono innych badań odnoszących się do określonego wskazania z datą publikacji po opublikowaniu metaanalizy Lu 2017.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Lu 2017 Lu, R. J., Zhu, S. M., Tang, F. L., Zhu, X. S., Fan, Z. D., Wang, G. L., ... & Zhang, Y. (2017). Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *European journal of clinical nutrition*, 71(6), 683.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- ESPN 2017 Shroff R., Wan M., Nagler EV., et al. (2017) Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 32: 1098–1113.
- PTN 2015 Durlik M., Klinger M., Małyszko J., (2015) Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.–4. stadium. *Stanowisko Ekspertów, Forum Nefrologiczne*, vol 8, no 1, 43–48.
- USPSTF 2018 Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Recommendation Statement (2018). U.S. Preventive Services Task Force. Pozyskano z: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-deficiency-screening>, dostęp z dnia: 30.11.2018 r.

Pozostałe publikacje

- ChPL Juvit D3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Juvit D3, 20 000 j.m/ml, krople doustne, roztwór (05.2014)

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
18.2, Witamina D i jej metabolity - colecalciferol i kalcyfediol								
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	4,86	5,10	7,13	7,13	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	105171
#2	Search "Cholecalciferol"[Mesh]	25428
#3	Search #1 AND #2	1332
#4	Search (Renal Insufficiency, Chronic[MeSH Terms]) AND Cholecalciferol[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2016/01/12 to 2018/11/30	77

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Cholecalciferol.mp. OR exp coledalciferol/	14265
#2	exp chronic kidney disease/	56593
#3	#1 AND #2	312
#4	3 limit to yr="2015 - 2018"	109

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Cholecalcifero] explode all trees	2541
#2	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	5732
#3	#1 AND #2 Online Publication Date from Feb 2016 to Nov 2018	62