



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

## **Cholekalcyferol (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek**

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

Raport nr: AOTMiT-OT-434-39/2015

Data ukończenia: 21 styczeń 2016 r.

**Wykaz skrótów**

**ACCF** – American College of Cardiology Foundation

**ACG** – American College of Gastroenterology

**AE** – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AHA** – American Heart Association

**AKL** – Analiza kliniczna leczenia

**AOTMiT, Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**ASA** – ang. *acetylsalicylic acid*, kwas acetylosalicylowy

**b.d.** – brak danych

**CAG** – The Canadian Association of Gastroenterology

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. *confidence interval*, przedział ufności

**CSNZ** - Cancer Society of New Zealand

**ELISA**- ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*, test immunoenzymatyczny lub immunoenzymosorbcyjny jest jednym z najpowszechniej stosowanych testów w badaniach diagnostycznych

**EMA** – European Medicines Agency

**ENETS** – Europe Neuroendocrine Tumour Society

**ESPGHAN** – European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**FDA** – U. S. Food and Drug Administration

**FIWP** – First International Working Party

**GERD** – ang. *Gastroesophageal Reflux Disease*, choroba refluksowa przełyku

**IS** – istotny statystycznie

**ITT** – ang. *intention- to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**H<sub>2</sub>RA** – ang. *H2 receptor antagonists*, antagoniści receptora H<sub>2</sub>

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**LPZ** – leki przeciwzapalne

**MHNZ** - Ministry of Health New Zealand

**NASPGHAN** – North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

**nd** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

**NLPZ** – niesterydowe leki przeciwzapalne

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**OR** – ang. *odds ratio*, iloraz szans

**PAN** – pantoprazol

**PPI** – ang. *proton pump inhibitors*, inhibitory pompy protonowej

**PTG** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

**QoL** – ang. *quality of life*, jakość życia

**RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą konterolną

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**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 opieki zdrowotnej** - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>7</b>
3.1. Interwencja oceniana .....	7
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	8
<b>4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>8</b>
4.1. Opinie eksperckie.....	9
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>	<b>10</b>
5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna.....	10
5.2. Bezpieczeństwo stosowania .....	11
<b>6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>	<b>12</b>
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	12
6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	13
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>13</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>16</b>
8.1. Wcześniejsze opracowania Agencji .....	16
8.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	16
8.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań .....	16
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>18</b>

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2015-12-29 PLA.4600.512.2015.2.ISU
---	---------------------------------------

### Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: Cholekalcyferol (witamina D3) we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.512.2015.2.ISU

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

### Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające Cholekalcyferol (witamina D3) dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 1 (poniżej).

Tabela 1. Zestawienie ocenianych produktów leczniczych wraz z zakresem wskazań - na podstawie wykazu załączonego do pisma z dnia 14.01.2015 r. znak PLA.4600.512.2015.4.ISU

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Colecalciferolum (vit. D3)			
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	5909991047818	„Przedsiębiorstwo produkcji farmaceutycznej HASCO-LEK” S.A. ul. Żmigrodzka 242E, 51-131 Wrocław
Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	10 ml	5909990260218	Medana Pharma SA, ul. Władysława Łokietka 10, 98-200 Sieradz,

### Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Zgodnie z załącznikiem do modyfikacji zlecenia otrzymanej pismem PLA.4600.512.2015.3.ISU), ocena substancji czynnej odnosi się do wskazań:

Substancja czynna	Postać	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Colecalciferolum (vit. D3)	doustna	przewlekła choroba nerek

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 29.12.2015 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.2.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące wydania w terminie do 21.01.2016 r. opinii Prezesa Agencji odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancje czynne Cholekalcyferol (witamina D3), we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Pismem z dnia 08.01.2016 r. znak PLA.4600.512.2015.3.ISU otrzymano modyfikację zlecenia z dnia 28.12.2015 r. ograniczającą realizację przedmiotowego zlecenia do przygotowania w terminie do 21.01.2015 r. wyłącznie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających substancje czynne wskazane w zmodyfikowanym załączniku do zlecenia.

Dnia 14.01.2016 r. pismem znak PLA.4600.512.2015.4.ISU na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.) Agencja otrzymała zlecenie przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją produktów leczniczych wskazanych w załączniku do zlecenia przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo Farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Z uwagi na fakt, że wskazana w Rozdziale 1. technologia medyczna w podobnym problemie decyzyjnym była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji, oraz ze względu na wyznaczony termin realizacji zlecenia, zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania raportu nr AOTM-OT-434-37/2013, poprzez:

- weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kontem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań oraz działań niepożądanych;
- przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
- przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
- aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia otrzymanych w odpowiedzi na pismo MZ znak PLA.4600.512.2015.2.ISU.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

weryfikacja informacji dotyczących ocenianych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych <b>nie stwierdzono zmian</b> w zakresie zarejestrowanych wskazań, czy działań
---	--

technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	niepożądanych tych produktów, skutkujących koniecznością aktualizacji informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr AOTM-OT-434-37/2013
przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania <b>nie odnaleziono nowych wytycznych praktyki klinicznej</b> skutkujących koniecznością aktualizacji informacji w tym zakresie zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-37/2013. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania. Zastosowano taką samą strategię wyszukiwania jaka została zastosowana podczas systematycznego wyszukiwania 25.11.2013 r.
przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania włączono 1 przegląd systematyczny porównujący zastosowanie aktywnej formy witaminy D, z zastosowaniem nieaktywnej formy witaminy D. Wyniki omówiono w rozdziale 5. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4 niniejszego opracowania. <b>Włączenie publikacji nie skutkowało zmianą wniosków zawartych w opracowaniu nr AOTM-OT-434-37/2013.</b> Zastosowano taką samą strategię wyszukiwania jaka została zastosowana podczas systematycznego wyszukiwania w listopadzie 2013 r.
aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Ze względu na brak danych dla ocenianej technologii medycznej w piśmie z dnia 15 stycznia 2016 r., znak DGL.036.4.2016 W.01057.MB, <b>niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki</b> podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Interwencja oceniana

Ocenie podlegał cholekalcyferol (witamina D3).

Najważniejszą funkcją witaminy D jest regulowanie metabolizmu wapnia i fosforanów, wspólnie z kalcytoniną i parathormonem.

Witamina D3 jest czynnikiem przeciwkrzywicznym. Jest konieczna do prawidłowej czynności przytarczyc. Najważniejszymi narządami i układami, na które oddziałuje są jelito, nerki i układ kostny. Witamina D odgrywa zasadniczą rolę we wchłanianiu wapnia i fosforanów z jelit, transporcie soli mineralnych i procesie wapnienia kości, reguluje także wydalanie wapnia i fosforanów przez nerki. W jelicie witamina D pobudza wchłanianie Ca<sup>2+</sup> i fosforanów (w komórkach jelita pobudza syntezę białek wiążących Ca<sup>2+</sup> (CaBP) - białek tych nie stwierdza się w śluzówce jelit osób z niedoborem witaminy D, W nerkach pobudza wchłanianie zwrotne jonów a w kościach mobilizację i odkładanie soli mineralnych. Wszystkie te procesy sprzyjają utrzymaniu prawidłowego stężenia wapnia i fosforanów w osoczu. Stężenie jonów wapniowych oddziałuje na szereg ważnych procesów biochemicznych warunkujących utrzymanie właściwego napięcia mięśni, pobudzenia nerwowego i krzepnięcia krwi. Witamina D bierze udział w syntezie kwasu adenozyntrifosforowego, działa antagonistycznie do kortyzolu, hamującego wchłanianie wapnia.

Witamina D uczestniczy także w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego, wpływając na wytwarzanie limfokin. Nie wywołuje zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej. Niedobór witaminy D w pożywieniu, zaburzenie jej wchłaniania, niedobór wapnia, choroby wątroby oraz stosowanie niektórych leków a także brak ekspozycji na światło słoneczne prowadzi w okresie szybkiego wzrostu dziecka do krzywicy, zaś u dorosłych do osteomalacji. (**ChPL Devikap, Juvit**)

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących problemu zdrowotnego patrz raport nr AOTM-OT-434-37/2013.

#### Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości:

- Colecalciferolum (vit. D3), postać doustna w przewlekłej chorobie nerek, opinia pozytywna nr. 360/2013 z dnia 16.12.2013 r.

Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną coledalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów, powodujących krzywicę u dzieci, <u>zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej</u> , zmniejszenie odporności i wiele innych powikłań u dorosłych. <u>Szczególne znaczenie stosowania tej witaminy polega na zapobieganiu i leczeniu nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek</u>

- Colecalciferolum (vit. D3), postać doustna w przewlekłej chorobie nerek, opinia pozytywna nr. 392/2013 z dnia 30.12.2013 r.

Treść (meritum) opinii	uzasadnienie opinii
Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną coledalciferolum (witamina D3) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. w przewlekłej chorobie nerek, w profilaktyce	Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów, powodujących krzywicę u dzieci, <u>zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej</u> , zmniejszenie odporności i wiele innych powikłań u dorosłych. Szczególne znaczenie stosowania tej witaminy polega na zapobieganiu i <u>leczeniu nadczynności</u>

osteoporozy przy steroidoterapii - u dzieci do 18 roku życia; w profilaktyce osteoporozy posterydowej - zgodnie z zaleceniami EULAR i polskimi.	przytarczyć u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Polskie zalecenia z 2011 r. wskazują, iż preparaty wapnia i witaminy D3 są podstawą profilaktyki osteoporozy, w której podstawowymi lekami są preparaty witaminy D3.
---	--

### 3.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie nr AOTM-OT-434-37/2013 w PChN zaleca się w pierwszej kolejności ograniczanie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany, **suplementację wapnia i witaminy D, zaczynając od postaci nieaktywnych (cholekalcyferol); a dopiero w razie oporności na leczenie postaci aktywnej** (np. alfakalcydiol).

Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania tj. np. profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap), zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D, (Juvit D3) i biorąc pod uwagę fakt, że ***PChN jest schorzeniem przebiegającym z niedoborami witaminy D przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach zwykłej refundacji. Biorąc pod uwagę fakt, że w ChPL rozpisane jest szczegółowe dawkowanie dla dzieci również kryterium wiekowe nie jest wskazaniem off label.***

Ponadto, podczas opracowywania niniejszego raportu wystąpiono z prośbą o opinię do czterech ekspertów klinicznych. W odpowiedzi otrzymano 1 opinię ekspercką w której ekspert nie odniósł się do alternatywnej technologii. Zaznaczył jednak, że dostępne standardy leczenia chorych z PChN zawierają w sobie **suplementację witaminy D3** już od najwcześniejszych stadiów choroby (2-3), **a następnie wprowadzanie analogów witaminy D3 oraz ich aktywnych metabolitów.**

Dalsze informacje patrz raport nr AOTM-OT-434-37/2013

## 4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed,
- EMBASE,
- Cochrane Collaboration.

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji kierowano się następującymi kryteriami:

**Populacja:** poszukiwano wytycznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących leczenia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (*chronic kidney disease*).

**Interwencja:** cholekalcyferol (*cholecalciferol, colecalciferol*).

**Komparator:** nie ograniczono,

**Punkty końcowe:** nie ograniczono,

**Dodatkowe ograniczenia:**

Zastosowano filtry dotyczące typu publikacji dostępane w ramach przeglądarek baz danych.

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie przeglądy systematyczne oraz wytyczne kliniczne które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2013 roku tj. publikacje które ukazały się po ostatnim wyszukiwaniu (listopad 2013)



Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji.

Oprócz przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego przeszukano strony towarzystw zajmujących się przedmiotowym zagadnieniem oraz sprawdzono czy opisane w raporcie AOTM-OT-434-37/2013 wytyczne i rekomendacje kliniczne uległy aktualizacji. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje, które nie zostały opisane w raporcie AOTM-OT-434-37/2013. Stwierdzić należy, że  dodane rekomendacje nie zmieniają wnioskowania z poprzedniego opracowania, a jedynie podkreślają, że cholekalcyferol jest powszechnie rekomendowaną substancją w sytuacji ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy D.

<p><b>U. S. Preventive Services Task Force - Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force, 2015 [USPSTF_2015]</b></p>	<p>Doustne przyjmowanie witaminy D jest najpowszechniejszym leczeniem niedoborów witaminy D (m. in. w przewlekłej chorobie nerek, <i>przyp. analityka</i>); <u>dostępne formy obejmują witaminę D3 (cholekalcyferol) i D2 (ergokalcyferol)</u>. Inne metody obejmują wzbogacenie diety w wit. D lub ekspozycję na słońce. Jednak ekspozycja na promieniowanie słoneczne nie jest generalnie rekomendowana ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia raka skóry.</p>
--	---

Dalsze informacje patrz raport nr AOTM-OT-434-37/2013

#### 4.1. Opinie eksperckie

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinie do 4 ekspertów klinicznych. Uzyskano jedną odpowiedź.

Tabela 2. Opinia ekspercka, prof. nadzw. dr hab. n. med. Sylwester Prokurat, Konsultant woj. mazowieckiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej [Prokurat\_2015]

<p><b>Kluczowe przyczyny dla których Cholekalcyferol (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek powinien być finansowany:</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „W przebiegu przewlekłej choroby nerek ( PChN) dochodzi do szeregu zaburzeń związanych z gospodarką wapniowo-fosforanową, mineralizacją kości oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Zaburzenia są między innymi wynikiem spadku filtracji kłębuszkowej w nerkach oraz niedoboru witaminy D3 ( coledalciferolum). Dostępne standardy leczenia chorych z PChN zawierają w sobie suplementację witaminy D3 już od najwcześniejszych stadiów choroby ( 2-3), a następnie wprowadzanie analogów witaminy D3 oraz ich aktywnych metabolitów. (<i>KIDIGO Clinical Practice Guideline for diagnosis, Evaluation. Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)</i>). <i>Kidney Int.</i>2009:76 suppl 113”</li> </ul>
<p><b>Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych cholekalcyferolu (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek:</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy utrzymać refundację ze środków publicznych preparatu Colecalciferolum Wit D3 w przewlekłej chorobie nerek w związku z koniecznością suplementacji ww witaminy we wczesnym okresie PChN</li> </ul>
<p><b>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania cholekalcyferolu (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek:</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc z wysokimi stężeniami parathormonu ( PTH) jest czynnikiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z PChN i czynnikiem zwiększającym ich śmiertelność. Wczesne włączanie preparatu witaminy D3, jej analogów oraz aktywnych metabolitów zapobiega, spowalnia i leczy wtórną nadczynność przytarczyc</li> </ul>

W powyższej opinii przytoczono jedynie aspekty, które zostały opisane przez eksperta na podstawie przygotowanego przez Agencję formularza. Ekspert nie znalazł argumentów przemawiających za niefinansowaniem ze środków publicznych cholekalcyferolu (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek. Ponadto nie odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii, wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, nie wskazano alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 5.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna

Autor	Metodyka	Wyniki
<b>Zittermann 2015</b>	<p><b>Metodyka odnalezionego źródła opracowania:</b></p> <p>Przegląd systematyczny literatury z metaanalizą</p> <p><b>Cel opracowania:</b></p> <p>Analizowano wpływ podaży witaminy D w formie nieaktywnej lub aktywnej na aktywną formę 1,25(OH)<sub>2</sub>D krążącą we krwi.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b></p> <p>PubMed, Embase i ISI Web of Science w okresie: styczeń 1971 – październik 2014</p> <p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Do przeglądu włączono 55 badań RCT (38 forma nieaktywna witaminy D, oraz 13 dot. formy aktywnej witaminy D) w których porównywano zastosowanie witaminy D (w formie aktywnej lub nieaktywnej) z zastosowaniem placebo. Łącznie badania obejmowały 4796 osób, którym podawano nieaktywną formę witaminy D oraz</p>	<p>Autorzy przeglądu analizowali wpływ podaży witaminy D w formie aktywnej oraz nieaktywnej.</p> <p>Suplementacja nieaktywną formą witaminy D zwiększała stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D o 12,2 pmol/L [95% CI, 7.8 –16.5 pmol/L], a także o 18.8 pmol/L [95% CI, 9.2–28.4 pmol/L] w sytuacji gdy do analizybrane były pod uwagę jedynie badania o niskim ryzyku wystąpienia błędu (n=18). We włączonych do przeglądu badaniach wystąpiła duża heterogeniczność (Cohran's Q 374.1; P&lt;0.001, I<sup>2</sup>=91%). Większy efekt inkrementalny odnotowano gdy witamina D była podawana sama, niż w sytuacji gdy suplementacja następowała wraz z podażą Ca (18.6 pmol/L; 95% CI, 12.7–24.4 pmol/L vs 4.9 pmol/L; 95% CI,-0.4 to 10.2 pmol/L; P=0.001.) Z kolei zastosowanie aktywowanej witaminy D zwiększało stężenie 1,25(OH)<sub>2</sub>D o 20.5 pmol/L [95% CI, 8.3–32.7pmol/L; P =0.04]. Tutaj również odnotowano dużą heterogeniczność włączonych badań [Cochran Q = 85.4;P&lt;0.001; I<sup>2</sup>=87%). W podsumowaniu napisano, że podanie witaminy D zarówno w formie aktywnej i nieaktywnej skutkuje zwiększeniem stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D we krwi.</p> <p>W badaniu nie została wyodrębniona substancja cholekalcyferol – została ona potraktowana łącznie z innymi substancjami w formie nieaktywnej. Ponadto wyniki przeglądu odnoszą się do wszystkich osób, którym podawano witaminę D, a nie tylko i wyłącznie pacjentów z PChN w związku z tym wyniki należy traktować z ostrożnością. Poniżej przytoczono badania skupiające się na populacji osób z PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki dwóch metaanaliz badań obserwacyjnych pacjentów z PChN wskazują, że podawanie aktywnej formy witaminy D (alfacalcidol, calcitriol lub paricalcitol) może zmniejszyć ryzyko zgonu o około 25%. (Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies. <i>BMC Nephrol</i></li> </ul>

	668, którym podawano aktywną formę.	<p>2013;14:199 i Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daure`s JP, Argile`s A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Nephrol</i> 2013;37:239 – 48.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyniki omawianego przeglądu sugerują p[onadto, że największy wzrost stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D we krwi występował u osób z PChN oraz po zastosowaniu aktywnej formy witaminy D. Autorzy przeglądu tłumaczą jednak ten fakt tym, że w porównaniu z innymi pacjentami choroby PChN mieli znamienne niższą wartość wyjściową 1,25(OH)<sub>2</sub>D przed zastosowaniem interwencji.</li> </ul>
--	-------------------------------------	---

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

Tabela 3. Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL: Devikap i Juvit D<sub>3</sub>

Produkt leczniczy	Działania niepożądane	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania
Devikap	<p>Praktycznie <b>nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach.</b> W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D3 lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca;</li> <li>- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg;</li> <li>- zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt;</li> <li>- zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia;</li> <li>- zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz;</li> <li>- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe;</li> <li>- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki;</li> <li>- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;</li> </ul>	<p>Produkt należy stosować zgodnie z podanym dawkowaniem, należy zachować ostrożność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli pacjent jest nieruchomiony;</li> <li>• jeśli pacjent przyjmuje tiazydowe leki moczopędne;</li> <li>• jeśli pacjent ma kamicęerkową;</li> <li>• jeśli pacjent ma choroby serca;</li> <li>• jeśli pacjent przyjmuje glikozydy naparstnicy;</li> <li>• jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią;</li> <li>• jeśli równocześnie pacjent przyjmuje duże dawki wapnia. Dobowe zapotrzebowanie i sposób podawania witaminy D u dzieci powinny być ustalone indywidualnie i weryfikowane każdorazowo podczas badań okresowych, zwłaszcza w pierwszych miesiącach życia;</li> <li>• u niemowląt u których stwierdza się od urodzenia małe wymiary ciemienia przedniego.</li> </ul> <p>Zbyt duże, długo stosowane dawki witaminy D3, lub dawki uderzeniowe</p>

	<p>- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry;</p> <p>- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz;</p> <p>- zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychotyczne.</p> <p>Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek.</p>	<p>mogą być przyczyną przewlekłej hiperwitaminozy.</p> <p>Podczas stosowania produktu zaleca się okresowo kontrolować stężenie wapnia i fosforanów we krwi i moczu.</p> <p>Ze względu na obecność alkoholu benzylowego (15 mg/ml) produkt może powodować reakcje anafilaktoidalne.</p> <p>Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.</p>
<b>JUVIT D<sub>3</sub></b>	<p><b><u>Działania niepożądane nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach.</u></b> Przyjmowanie witaminy D3 w większych dawkach powoduje hiperwitaminozę oraz hiperkalcemię i związane z tym objawy:</p> <p>Zaburzenia rytmu serca: uszkodzenia mięśnia sercowego</p> <p>Zaburzenia układu nerwowego: ból głowy</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, biegunka</p> <p>Zaburzenia nerek i dróg moczowych: hiperkalciuria, uszkodzenie nerek, wielomocz</p> <p>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni i stawów</p> <p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zwapnienia ektopowe, uczucie suchości w jamie ustnej.</p>	<p>Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego Juvit D3 z innymi produktami leczniczymi lub spożywczymi zawierającymi witaminę D (np. złożone preparaty witaminowo-mineralne) może prowadzić do przedawkowania. Podczas stosowania witaminy D3 przez długi okres lub w dawkach większych niż 1000 j.m. na dobę należy monitorować stężenie wapnia w surowicy. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów leczonych tiazydowymi środkami moczopędnymi, a także w okresie ciąży:</p>

#### **Dodatkowe dane o bezpieczeństwie:**

W odniesieniu do innych zagadnień dotyczących bezpieczeństwa – patrz raport AOTM-OT-434-37/2013.

## **6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

### **6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnego sposobu finansowania przedmiotowych świadczeń, dla których źródłem jest Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta [zł]
Colecalciferolum (vit. D3)	Juivit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	18.2, Witamina D i jej metabolity	4,00	5,84	5,73	przewlekła choroba nerek; osteoporoza posterydowa - profilaktyka	ryczałt	3,31
	Devikap, płyn doustny, 15000 j.m./ml	colecalkyferol i kalcyfediol	2,92	4,30	4,30		ryczałt	3,20

## 6.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na brak danych niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. W piśmie od Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15.01.2016 r. znak DGL.036.4.2016, W.01057.MB nie odniesiono się do Colecalciferolum (vit. D3).

## 7. Podsumowanie

### Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymujące się > 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia. Zachorowalność roczna na PChN wynosi ok. 150/mln. W USA PChN występuje u ok. 11 % osób dorosłych, a PNN (przewlekła niewydolność nerek) u ok. 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln.

Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN cechuje się występowaniem jednego lub kilku z następujących zaburzeń: nieprawidłowości metabolizmu wapnia, fosforu, witaminy D i wydzielania PTH, osteodystrofii nerkowej oraz zwapnienia naczyń lub innych tkanek miękkich.

Niedobór witaminy D wynika z malejącej liczby komórek wykazujących aktywność 1 $\alpha$ -hydroksylazy, przekształcającej 25-hydroksy witaminę D do aktywnego metabolitu 1,25-dihydroksy witaminy D (kalcitriolu). Początkowo wzrastające stężenia PTH w osoczu stymulują wytwarzanie kalcitriolu, umożliwiając utrzymanie prawidłowych stężeń w osoczu, które są jednak nieproporcjonalnie niskie w porównaniu do podwyższonych stężeń PTH. Progresywne zmniejszanie się czynnego miąższu nerek prowadzi do bezwzględnego niedoboru kalcitriolu, który uczestniczy w patogenezie wtórnej nadczynności przytarczyc. Działanie bezpośrednie obejmuje: zniesienie hamującego wpływu kalcitriolu na transkrypcję genu pre-pro-PTH (co nasila sekrecję PTH przez przytarczycę), zmniejszenie zawartości receptorów witaminy D (VDR) w komórkach przytarczyc (co ułatwia proliferację tych komórek), zmniejszenie wrażliwości komórek przytarczyc na stężenia zjonizowanego wapnia hamującego wydzielanie PTH i prawdopodobnie zmniejszenie liczby receptorów wapniowych w komórkach przytarczyc. Działanie pośrednie niedoboru kalcitriolu zachodzi na dwóch drogach: zmniejszenia wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego (co sprzyja hipokalcemii stymulującej wydzielanie PTH) i rozwoju oporności kośćca na mobilizujące wapń działanie PTH, co również sprzyja hipokalcemii.

1. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadczynność przytarczyc pojawiają się gdy GFR < 45ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i nasilają się w miarę dalszego upośledzenia czynności nerek. Główną nieprawidłowością jest hiperfosfatemia, będąca wynikiem upośledzonego wydalania

fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH. Hipokalcemia jest następstwem hiperfosfatemii, oporności kości na działanie PTH oraz niedoboru i zaburzonego metabolizmu wit. D. W przypadku stwierdzanego niedoboru wit. D należy je wyrównać zgodnie z zaleceniami dla populacji ogólnej (**np. cholekalcyferol 1000-2000 IU/dz**).

2. Osteodystrofia nerkowa obejmuje zaburzenia morfologiczne w obrębie kości o różnej patogenezie, które występują u osób z PChN i GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Obraz kliniczny to: ból kości i stawów, samoistne złamania kości i zerwania ścięgien, osłabienie mięśni, głównie bliższych, zwapnienia tkanek miękkich. Zwapnienia, głównie błony środkowej tętnic, utrudniają przepływ krwi zmniejszając podatność błony naczyniowej ściany naczyniowej. Złogi wapniowe w zastawkach serca są przyczyną ich dysfunkcji.
3. Kalcyfilaksja – odkładanie się związków wapnia w małych naczyniach skóry i tkanki podskórnej, z martwicą niedokrwionych tkanek. Leczenie zachowawcze jest zwykle mało skuteczną, często dochodzi do zakażenia z koniecznością interwencji chirurgicznej.

### **Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych**

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych oraz przeglądów systematycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej.

Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania Ze względu na ograniczenia czasowe do opisanego w ramach niniejszego opracowania wybierano jedynie przeglądy systematyczne oraz wytyczne kliniczne które ukazały się po czasie oceny przedmiotowej technologii medycznej w 2013 roku tj. publikacje które ukazały się po ostatnim wyszukiwaniu dowodów naukowych w listopadzie 2013 r.

Na podstawie odnalezionych źródeł należy stwierdzić, że wszystkie one rekomendują suplementację preparatami witaminy D w przypadku jej niedoborów.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczącej przedmiotowej technologii medycznej.

### **Prognoza wydatków NFZ**

Ze względu na brak danych niemożliwe było oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. W piśmie od Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15.01.2016 r. znak DGL.036.4.2016, W.01057.MB nie odniesiono się do Colecalciferolum (vit. D3).

### **Stanowiska eksperckie**

Konsultant województwa mazowieckiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej pozytywnie wypowiedział się odnośnie finansowania cholekalcyferolu (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek. Zaznaczył przy tym, że w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) dochodzi do szeregu zaburzeń związanych z gospodarką wapniowo-fosforanową, mineralizacją kości oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Zaburzenia są między innymi wynikiem spadku filtracji kłębuszkowej w nerkach oraz niedoboru witaminy D3 (*colecalfiferolum*). Dostępne standardy leczenia chorych z PChN zawierają w sobie **suplementację witaminy D3 już od najwcześniejszych stadiów choroby (2-3)**, a dopiero następnie wprowadzanie analogów witaminy D3 oraz ich aktywnych metabolitów.

### **Uwagi**

Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania tj. np. profilaktyka i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap), zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru

witaminy D, (Juvit D3) i **biorąc pod uwagę fakt, że PChN jest schorzeniem przebiegającym z niedoborami witaminy D przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach zwykłej refundacji. Biorąc pod uwagę fakt, że w ChPL rozpisane jest szczegółowe dawkowanie dla dzieci również kryterium wiekowe nie jest wskazaniem *off label*. Ten fakt poruszony był we wszystkich poprzednich opracowaniach przygotowanych przez Agencję dotyczących Cholekalcyferolu (witamina D3) w przewlekłej chorobie nerek.**

Przewlekła choroba nerek przebiega bowiem z niedoborem witaminy wynikającym z malejącej liczby komórek wykazujących aktywność  $1\alpha$ -hydroksylazy, przekształcającej 25-hydroksy witaminę D do aktywnego metabolitu 1,25-dihydroksy witaminy D (kalcitriolu).

## 8. Załączniki

### 8.1. Wczesniejsze opracowania Agencji

1. Raport AOTM-OT-434-37/2013

### 8.2. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 4. Strategia wyszukiwania - baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 11.01.2016 r.**

#1	Search "Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh]	89780
#2	Search "Cholekalciferol"[Mesh]	23224
#3	Search #1 AND #2	1227
#4	Search (Renal Insufficiency, Chronic[MeSH Terms]) AND Cholekalciferol[MeSH Terms] Filters: Guideline; Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews	8
#5	Search (Renal Insufficiency, Chronic[MeSH Terms]) AND Cholekalciferol[MeSH Terms] Filters: Guideline; Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Publication date from 2013/11/23 to 2016/12/31	0

**Tabela 5. Strategia wyszukiwania – baza The Cochrane Library (Wiley Online Library) data wyszukiwania: 11.01.2016 r.**

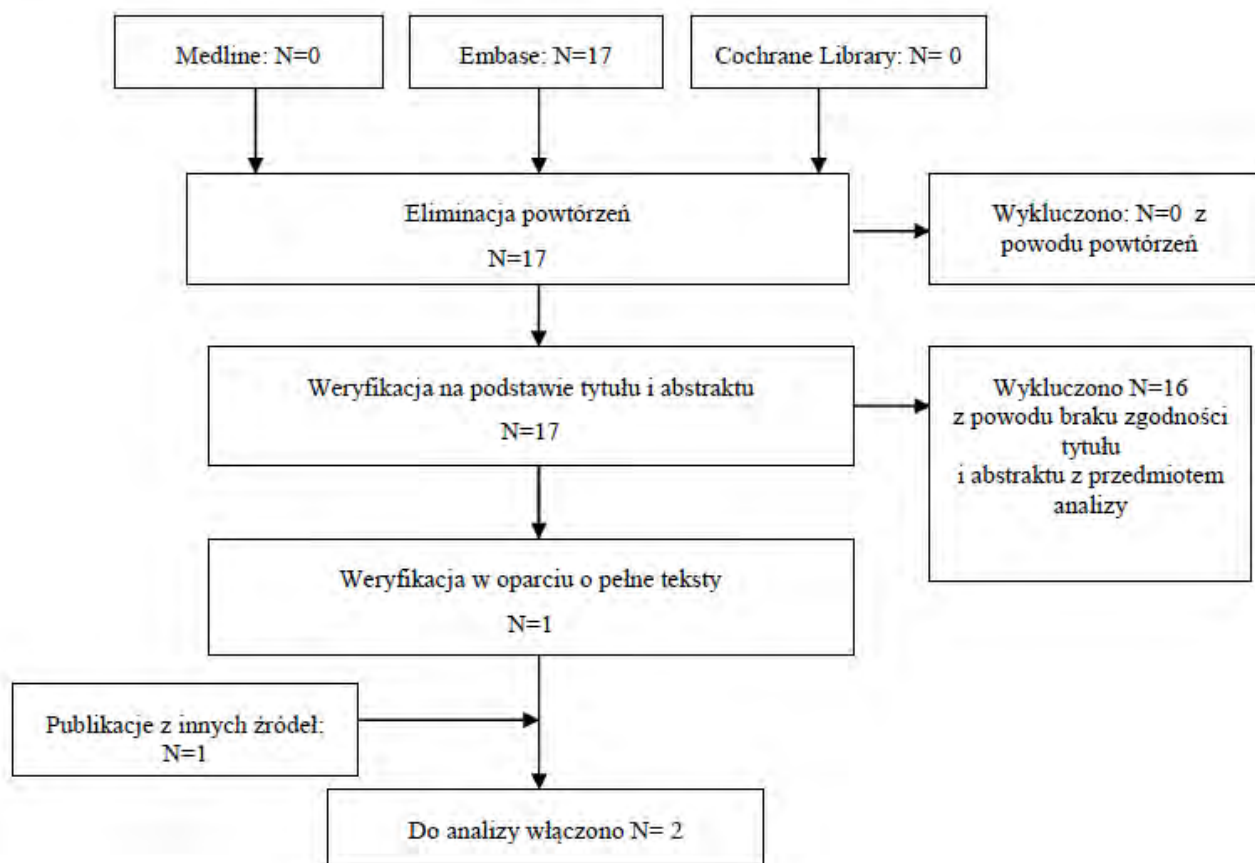
#1	MeSH descriptor: [Cholekalciferol] explode all trees	1397
#2	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	3894
#3	#1 AND #2 Online Publication Date from Nov 2013 to Jan 2016	0

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania – baza Embase (OvidSP), data wyszukiwania: 11.01.2016 r.**

#1	Cholekalciferol.mp. OR exp colekalciferol/	10405
#2	exp chronic kidney disease/	41753
#3	#1 AND #2	379
#4	3 AND 2013:2016.(sa_year).	138
#5	limit #4 to evidence based medicine or consensus development or meta analysis or "systematic review").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	17

### 8.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań





Rycina 1. Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji

## 9. Piśmiennictwo

<b>Zittermann 2015</b>	Zittermann i wsp. Effect of Vitamin D or Activated Vitamin D on Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin D Concentrations: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials, <i>Clinical Chemistry</i> 61:12 1484–1494 (2015)
<b>Prokurat 2015</b>	Opinia ekspercka prof. nadzw. dr hab. n. med. Sylwester Prokurat Konsultant woj. mazowieckiego w dziedzinie nefrologii dziecięcej z dnia 18.01.2015 r.
<b>USPSTF 2015</b>	Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force, 2015. <a href="http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-deficiency-screening">http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/vitamin-d-deficiency-screening</a>