

Analiza Ekonomiczna

Detriol (kalcytriol)

u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę SUN-FARM Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 1 grudnia 2022 r.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie	6
ANALIZA EKONOMICZNA	9
1 Cel analizy.....	10
2 Problem decyzyjny	10
2.1 Populacja	11
2.2 Oceniana interwencja.....	11
2.3 Komparatory.....	12
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Detriol i wnioskowane warunki objęcia refundacją	18
3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	21
3.1 Metodyka.....	21
3.1.1 Cel	21
3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	21
3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych	22
3.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	23
3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	24
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	25
4.3 Perspektywa analizy.....	26
4.4 Horyzont czasowy	27
4.5 Dyskontowanie	27
5 Analiza kosztów	27
5.1 Koszt leczenia kalcytriolem	28
5.2 Koszt leczenia alfakalcydolem.....	32
6 Walidacja modelu.....	35
6.1 Walidacja wewnętrzna modelu	35
6.2 Walidacja konwergencji.....	36
6.3 Walidacja zewnętrzna.....	36

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

7	Zestawienie parametrów modelu	36
8	Wyniki analizy ekonomicznej.....	38
8.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	38
8.2	Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej.....	39
8.2.1	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).....	39
8.2.2	Perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	39
8.3	Analiza wrażliwości	40
8.3.1	Zestawienie założeń jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	41
8.3.2	Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P) 44	
8.3.3	Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa płatnika publicznego (PPP).....	45
9	Dyskusja	46
10	Ograniczenia analizy	48
11	Wnioski końcowe	48
12	Załączniki.....	49
12.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	49
12.2	Oszacowanie udziałów opakowań leku Alpha D3 i Decostriol	49
12.3	Koszt terapii kalcytriolem: produkt leczniczy Decostriol, Rocaltrol	50
	Spis Tabel	53
	Spis Wykresów	54
	Piśmiennictwo	55

Wykaz skrótów

AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów
CZN	Cena zbytu netto
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>prescribed daily dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PP	Perspektywa pacjenta
PPP	Perspektywa płatnika publicznego
PPP+P	Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Detriol (kalcytriol) u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Dokument stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Detriol, 0,25 µg x 90 kapsułek miękkich,
- Detriol, 0,5 µg x 90 kapsułek miękkich,

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy SUN-FARM Sp. z o.o.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (APD *Detriol* 2022), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową dla produktu leczniczego Detriol stanowią dorośli pacjenci z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek lub z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną przewlekłą.

Ocenianą interwencją jest kalcytriol, który jest najaktywniejszym znanym metabolitem witaminy D3 stymulującym transport wapnia w jeli-tach.

Jako komparator (C), czyli technologię opcjonalną dla wnioskowanej interwencji uwzględniono aktualnie (w sytuacji braku refundacji leku Detriol®) dostępne leczenie we wnioskowanej populacji: produkt leczniczy zawierających alfakalcydol – Alpha D3 0,50 µg x 30 kapsułek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 µg x 50 kapsułek miękkich. Aktualnie dostęp do tych leków jest zapewniany pacjentom za pełną odpłatnością na zasadzie importu interwencyjnego.

Na podstawie wniosków analizy klinicznej przyjęto, że porównywane produkty lecznicze nie różnią się pod względem skuteczności leczenia, w związku z czym do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów (CMA, z ang. *cost-minimization analysis*).

Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu w wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy. Jako główną przyjęto perspektywę wspólną płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców. Podejście takie jest uzasadnione

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

faktem, że dostęp do leków będących komparatorami w niniejszej analizie tj. produktu leczniczego Alpha D3 ma charakter importu interwencyjnego – oznacza to, że aktualnie w całości koszt tych leków pokrywa świadczeniobiorca.

Cenę kalcytriolu (leku Detriol wyznaczono w oparciu o informacje otrzymane od Wnioskodawcy. Przyjęto cenę zbytu netto opakowania jednostkowego leku:

- Detriol, 0,25 µg x 90 kapsułek miękkich: [REDACTED];
- Detriol, 0,5 µg x 90 kapsułek miękkich: [REDACTED].

Cena komparatora została ustalona na podstawie danych ze strony internetowej gdziepolek.pl

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających kalcytriol w ramach wnioskowanego wskazania.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców oszacowano na [REDACTED] (kalcytriol) oraz 2 742 zł (alfakalcydol). Koszt terapii produktem leczniczym Detriol jest [REDACTED] w porównaniu do leczenia preparatem Alpha D3. Progowe ceny zbytu netto produktu Detriol wynoszą [REDACTED] (Detriol 0,25 µg x 90 kaps.) i [REDACTED] (Detriol 0,50 µg x 90 kaps.) i są [REDACTED] od cen wnioskowanych.

Perspektywa płatnika publicznego

Średni roczny koszt leczenia z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowano na [REDACTED] (kalcytriol) oraz 0 zł (alfakalcydol) w przeliczeniu na jednego pacjenta. [REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości

Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy

Koszt produktu Detriol był [REDACTED] w jednym wariantcie

AW (dla porównania z kosztem produktu Decostriol). W pozostałych wariantach terapia produktem leczniczym Detriol była [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia z zastosowaniem przyjętych komparatorów.

Perspektywa płatnika publicznego

Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – z perspektywy płatnika publicznego w każdym wariantcie AW terapia produktem leczniczym Detriol była [REDAKTOWANE] w porównaniu do leczenia z zastosowaniem przyjętych komparatorów.

[REDAKTOWANE]

miny D. Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. obecnie występują problemy z zapewnieniem dostępności produktów leczniczych z tymi substancjami. Dostęp pacjentów do leczenia umożliwia jedynie import interwencyjny produktów leczniczych (Alpha D3, Alfacalcidol Kappler i Alfadiol (zawierających alfakalcydol) oraz produktu leczniczego Decostriol (zawierającego kalcytriol), ale jest on utrudniony (wymaga złożenia wniosku przez hurtownię, zgoda na import interwencyjny jest czasowa). W związku z czym brak dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia wspomnianymi preparatami zawierającymi analogi witaminy D stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną (APD Detriol 2022).

Wnioski końcowe

[REDAKTOWANE]

Należy zwrócić uwagę na szczególnie trudną sytuację w jakiej aktualnie znajdują się pacjenci z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek lub z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc. Obok leczenia przyczynowego, wszyscy ci pacjenci wymagają zastosowania leczenia objawowego polegającego na podawaniu m.in. analogów wita-

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Detriol (kalcytriol) u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy SUN-FARM Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Detriol, dostępnego w następujących prezentacjach:

- Detriol, 0,25 µg x 90 kapsułek miękkich,
- Detriol, 0,5 µg x 90 kapsułek miękkich,

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Detriol 2022*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana,
- Interwencja, rozważana do zastosowania,
- Komparatory, tzn. technologie opcjonalne obecnie dostępne dla pacjentów,
- Efekty zdrowotne, na których oparte będą rozważania ekonomiczne.

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Detriol ze środków publicznych.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Detriol stanowią dorośli pacjenci z:

- ciężką lub postępującą wtórną nadczynności przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną przewlekłą.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Detriol 2022*).

Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których kalcytriol jest zarejestrowany do stosowania na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Detriol 2022*).

2.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencją jest kalcytriol, który jest najaktywniejszym znanym metabolitem witaminy D3 stymulującym transport wapnia w jelitach. W biologicznych działaniach kalcytriolu pośredniczy receptor witaminy D. Receptor ten jest jądrowym receptorem hormonalnym obecnym w większości typów komórek i po związaniu się z określonym miejscem w DNA działa jako czynnik transkrypcyjny aktywowany przez ligand, który zmienia transkrypcję w genie docelowym. Dwa znane miejsca działania kalcytriolu w organizmie to jelita i kości. Wydaje się, że w błonie śluzowej jelit człowieka występuje białko wiążące receptory kalcytriolu. Ponadto istnieją dowody na to, że kalcytriol działa również bezpośrednio na nerki i gruczoły przytarczyczne.

Pacjenci z niewydolnością nerek nie są w stanie syntetyzować kalcytriolu z prekursorów witaminy D w wystarczających ilościach. Wynikająca z tego hiperkalcemia i wtórna nadczynność przytarczyc są głównymi przyczynami metabolicznej choroby kości w niewydolności nerek. Jednak pewną rolę mogą odgrywać również inne substancje toksyczne dla kości (np. glin), które gromadzą się w czasie mocznicy.

Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Nie ma pewności, czy kalcytriol niezależnie od tego będzie wykazywał inne korzystne działanie.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Kalcytriol (1,25(OH)₂D₃) jest jednym z najważniejszych aktywnych metabolitów witaminy D₃. Metabolit ten jest normalnie wytwarzany w nerkach ze swojego prekursora, 25-hydroksycholekalcyferolu (25-HCC). Kalcytriol wspomaga wchłanianie wapnia w jelitach i reguluje mineralizację kości. Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się przez 3 do 5 dni.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza przewlekle dializowanych, wytwarzanie endogenego kalcytriolu coraz bardziej się zmniejsza, a nawet może ulec całkowitemu zahamowaniu. Niedobór ten odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju osteodystrofii nerkowej.

Doustne podawanie produktu leczniczego Detriol normalizuje wchłanianie wapnia w jelitach u pacjentów z osteodystrofią nerkową i przyczynia się do normalizacji lub zmniejszenia podwyższonego stężenia fosfatazy zasadowej w surowicy i zwiększonego stężenia parathormonu w surowicy. Zmniejsza bóle kostne i mięśniowe oraz koryguje zmiany histologiczne w przebiegu włóknistego zapalenia kości i innych zaburzeń mineralizacji.

U pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i rzekomą niedoczynnością przytarczyc, hipokalcemia i jej objawy kliniczne ulegają poprawie pod wpływem leczenia produktem leczniczym Detriol.

U pacjentów z HPDR, ze zmniejszonym stężeniem kalcytriolu w osoczu, leczenie kalcytriolem zmniejsza kanalikową eliminację fosforanów i normalizuje rozwój kości w połączeniu z równoczesnym leczeniem fosforanami (*ChPL Detriol 2022*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Populację docelową dla leku Detriol w ramach niniejszych analiz określono zgodnie z zakresem wskazań rejestracyjnego i stanowić ją będą osoby dorosłe z:

- ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjną, idiopatyczną i rzekomą niedoczynnością przytarczyc);
- dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną.

W przebiegu tych schorzeń dochodzi do zaburzenia gospodarki mineralnej wapniowo-fosforanowej kontrolowanej poprzez wydzielanie PTH oraz zmniejszenia metabolizmu witaminy D. Z tego względu we wszystkich tych jednostkach chorobowych pacjentom zaleca się przyjmowanie analogów witaminy D – kalcytriolu lub alfakalcydolu, co potwierdzają przeprowadzone wyszukiwania wytycznych klinicznych (*APD Detriol 2022*).

Zgodnie z opublikowanym w dniu 22 września 2022 r. komunikatem Ministra Zdrowia obecnie występują problemy z zapewnieniem dostępności produktów leczniczych z substancją *alfacalcidolum*, z uwagi na zaprzestanie produkcji leku Alfadiol przez podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline (MZ 22/09/2022). Z inicjatywy Ministra Zdrowia zostały podjęte działania, aby utrzymać produkcję leku w Polsce, w wyniku czego został podpisany w tej sprawie list intencyjny pomiędzy firmami GlaxoSmithKline i Zakładami Farmaceutycznymi Polpharma S.A. Obecnie produkty z substancją *alfacalcidolum* są sprowadzane do Polski i dystrybuowane przez hurtownie farmaceutyczne: InPharm (produkt: Alpha D3 kapsułki po 0,25 µg); Genesis Pharm (produkt: Alpha D3 kapsułki po 0,25 µg oraz 0,5 µg, Alfacalcidol Kappler kapsułki 0,25 µg, 0,5 µg oraz 0,1 µg) i PharmaVitae (produkt: Alfadiol, kapsułki miękkie po 0,25 µg oraz 1 µg). W komunikacie odnotowano również problemy z dostępnością produktów leczniczych z substancją czynną *calcitriolum*. Jak zaznaczono, do Polski sprowadzany jest produkt leczniczy Decostriol kapsułki po 0,25 µg oraz 0,5 µg dystrybuowany przez hurtownię Sun Farm (MZ 22/09/2022). Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu *gdziepolek.pl* w okresie po wydaniu komunikatu MZ, w polskich aptekach dostępne były produkty lecznicze Alpha D3 i Decostriol (odnotowano również sprzedaż pojedynczych opakowań wycofanego z produkcji leku Alfadiol). Należy jednak zauważyć, że dostęp do wskazanych w komunikacie Ministerstwa Zdrowia leków ma charakter importu interwencyjnego, a więc nie ma charakteru trwałego i powszechnego. W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii odnoszącej się do braku dostępności al-

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórną nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

fakalcydolu wskazał on, „*Choć w mediach przewijały się informacje o tym, że w przypadku braku dostępności leku należy zgłosić się do lekarza w celu wprowadzenia leków zamiennych, to realnie patrząc na problem, takiego zamiennika nie ma, nie licząc kalcytriolu*”. Opinia ta oraz odnalezione wytyczne wskazują również, że w ramach oceny efektywności leku Detriol, będącego aktywnym analogiem witaminy D nie jest zasadne rozważanie jako potencjalne komparatory innych postaci tej witaminy.

W 2015 r. Prezes AOTMiT wydał zgodę na import docelowy leku Rocaltrol (calcitriolum), we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod (AOTMiT REK 17/2015). Produkt ten wciąż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskie (RPL 2022); nie jest również ujęty w komunikacie MZ dotyczącym importu interwencyjnego (MZ 22/09/2022). Jednakże zgodnie polskimi danymi sprzedażowymi IMS dostarczonymi przez wnioskodawcę w latach 2019-2020 odnotowano w Polsce sprzedaż tego leku w prezentacjach: Rocaltrol, 0,25 µg x 100 kaps., Rocaltrol, 0,25 µg x 30 kaps. oraz Rocaltrol, 0,50 µg x 30 kaps.

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych dla pacjentów dorosłych z wtórną nadczynnością przytarczyc objęty jest również parykalcytol, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami (ICD-10: N25.8)” (MZ 20/10/2022). Należy jednak zauważyć, że do programu tego kwalifikowani są wyłącznie pacjenci długotrwale leczeni dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, z przeciwwskazaniami do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. paratyroidektomii) lub niewyrażający zgody na leczenie zabiegowe (w tym m.in. farmakologiczną i laserową paratyreidektolizę) lub z niepowodzeniem innych opcji terapeutycznych (np. paratyroidektomii) oraz z bardzo wysokim stężeniem iPTH > 500pg/ml. Chorych włączani do tego programu nie stanowią więc populacji docelowej dla leku Detriol, z uwagi na fakt, że doszło do nich do nieodwracalnych zmian w obrębie komórek przytarczyc, w których postępowanie farmakoterapeutyczne z zastosowaniem kalcytriolu nie będzie skuteczne.

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę aktualną sytuację chorych wymagających podawania analogów witaminy D i ograniczony dostęp do tej formy leczenia wydaje się zasadnym przyjęcie jako komparatora produktów leczniczych zawierających alfakalcydol – Alpha D3 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 µg x 50 kapsułek miękkich. W związku z zaprzestaniem produkcji leku Alfadiol przez podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline, nie został on uwzględniony w analizie ekonomicznej.

W analizie nie uwzględniono pozostałych produktów leczniczych zawierających substancję czynną alfakalcydol wskazanych w komunikacie Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktów leczniczych

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

z substancją Alfacalcidolum oraz Calcitriolum tj. leku Alfacalcidol Kappler kapsułki 0,25 µg, 0,5 µg oraz 0,1 µg. Lek ten nie jest wskazywany na liście produktów leczniczych, które były objęte importem docelowym w latach 2020-2021 oraz nie zostały przedstawione dla niego dane sprzedażowe na portalu *gdziepolek.pl* (MZ 23/12/2021, MZ 22/09/2022).

Dodatkowo uzupełniająco w ramach analizy wrażliwości przedstawiono porównanie produktu Detriol z innymi produktami leczniczymi zawierającymi substancję czynną kalcytriol (Decostriol, Rocaltrol).

Ponadto, w związku z rejestracją i obecnością na rynku innego preparatu kalcytriolu - produktu Detriol, nie będzie podstaw do dalszego wydawania zgód na import interwencyjny produktu Decostriol. Z kolei produkt leczniczy Rocaltrol wciąż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej; nie jest również ujęty w komunikacie MZ dotyczącym importu interwencyjnego; obecnie nie ma przesłanek pozwalających na stwierdzenie, że lek ten jest dostępny na terenie Polski. W związku z powyższym, porównanie z innymi preparatami kalcytriolu należy traktować jako hipotetyczne.

Szczegółowe uzasadnienie założeń analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.

2.4 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej podjęto próbę porównania kalcytriolu i alfakalcydolu pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w kontekście rozważanego wskazania. W celu identyfikacji badań klinicznych, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Detriol (lub innych preparatów kalcytriolu) u osób dorosłych w leczeniu: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, oraz porównania z alfakalcydolem, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w dużych bazach danych medycznych (Embase, Pubmed oraz Cochrane). Wykorzystana strategia wyszukiwania pozwoliła na identyfikację prób klinicznych bez względu na metodykę, w zakładanej populacji, oceniających kalcytriol i alfakalcydol. W poniższej tabeli przedstawiono główne wyniki dla porównania kalcytriolu i alfakalcydolu (AKL *Detriol* 2022).

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 1. Główne wyniki porównania skuteczności klinicznej kalcytriolu i alfacalcydolu (*Kiattisunthorn 2011, Moe 2008, Saha 2021*).

Punkt końcowy	Kalcytriol vs alfacalcydol
Kiattisunthorn 2011	
Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]	31,2 (18,9) vs 41,8 (31,1), p = 0,33
Średnia zmiana procentowa stężenia PTH (SD) [p.p.]	-50,8 (31,8) vs -49,4 (32,5), p = 0,91
Liczba chorych ze stężeniem PTH 16-32 pmol/l przynajmniej raz w trakcie trwania badania (%)	14 (82,4%) vs 10 (66,7%), p = 0,44
Średnie stężenie wapnia skorygowanego o stężenie albuminy (SD) [mmol/l]	2,47 (0,22) vs 2,47 (0,20), p = 0,40
Średnia zmiana stężenia procentowego wapnia skorygowanego o stężenie albuminy (SD) [p.p.]	6,0 (7,2) vs 10,9 (6,5), p = 0,10
Średnie stężenie fosforu (SD) [mmol/l]	1,71 (0,39) vs 1,94 (0,74), p = 0,38
Średnia zmiana procentowego stężenia fosforu (SD) [%]	13,0 (29,4) vs 16,7 (57,2), p = 0,83
Średnie stężenie produktów Ca-P (SD) [mmol ² /l ²]	4,28 (1,09) vs 4,81 (1,71), p = 0,34
Średnia zawartość wapnia pierwiastkowego w lekach wiążących fosforany (SD) [mg/dobę]	1180 (741) vs 1422 (868), p = 0,36
Średnia dawka wodorotlenku glinu (SD) [mg/dobę]	400 (890) vs 808 (778), p = 0,39
Średnia znormalizowanego współczynnika katabolicznego białka (nPCR)	1,0 (0,2) vs 1,0 (0,2), p = 0,99
Moe 2008	
Średnie stężenie natywnego PTH (SD) [pmol/l]	5,44 (7,44) vs 13,7 (6,98), p = 0,009
Średnia redukcja stężenia natywnego PTH (95% CI) [pmol/l]	26,22 (14,9; 37,5) vs 6,12 (-21,05; 33,3), p = 0,13
Średnia zmiana stężenia 1,25 dihydroksywit. D ₃ (SD) [pmol/l]	2,20 (14,8) vs 16,4 (16,8), p = 0,23
Liczba chorych z terapeutycznym zakresem stężenia natywnego PTH (10-20 pmol/l) (%)	1 vs 2, p = 0,6
Saha 2021	
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	8,9 (0,4) vs 8,7 (0,4), p = 0,13
Średnie stężenie fosforanów (SD) [mg/dl]	4,9 (0,6) vs 5,0 (0,8), p = 0,75
Średnie stężenie 25(OH)D w surowicy (SD) [ng/ml]	47,0 (11,8) vs 44,0 (10,4), p = 0,40
Średnie stężenie 1,25(OH) ₂ D w surowicy (SD) [pg/ml]	32,3 (16,9) vs 35,3 (15,4), p = 0,51
Średni 24-godz. stosunek wapnia do kreatyniny (SD) [mg/mg]	0,28 (0,18) vs 0,23 (0,09), p = 0,26
Średnia 24-godz. zawartość wapnia w moczu (SD) [mg]	260 (123) vs 198 (99), p = 0,08
Średnia 24-godz. wydalanie sodu (SD) [mmol]	95 (39) vs 85 (41), p = 0,41
Średnie stężenie FGF23 w osoczu (SD) [pg/ml]	113 (57) vs 116 (68), p = 0,88

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 2. Główne wyniki porównania bezpieczeństwa kalcytriolu i alfakalcydolu (*Kiattisunthorn 2011*, *Moe 2008*, *Saha 2021*).

Punkt końcowy	Kalcytriol vs alfakalcydol
Kiattisunthorn 2011	
Hiperkalcemia (> 2,69 mmol/l), n (%)	2 (11,8%) vs 1 (6,7%), p = 0,31
Hiperfosfatemia (> 1,94 mmol/l), n (%)	11 (64,7%) vs 10 (66,7%), p = 0,78
Stężenie produktów Ca-P > 4,46 mmol ² /l ² , n (%)	10 (58,8%) vs 12 (80%), p = 0,53
Moe 2008	
Hiperkalcemia (> 2,5 mmol/l), n (%)	2 vs 1, p = 0,6
Hiperfosfatemia (> 1,8 mmol/l), n (%)	2 vs 2, p = 1,0
Stężenie produktów Ca-P > 4,8 mmol ² /l ² , n (%)	1 vs 2, p = 0,6
Chorzy wymagający zwiększenia dawki leków wiążących P, n (%)	2 vs 1, p = 0,6
Saha 2021	
Hiperfosfatemia, n (%):	20 (80%) vs 15 (75%), p = 0,73
Hiperkalciuria, n (%):	17 (68%) vs 13 (65%), p = 0,99
Stężenie wapnia w surowicy > 10,6 mg/dl, n	5 vs 2, p = 0,68
Ciężka hiperkalcemia, n	2 vs 1
Stwierdzanie stężenia wapnia w surowicy	U żadnego pacjenta nie stwierdzono stężenia wapnia w surowicy < 7,0 mg/dl ani konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach

Głównym wnioskiem z badania *Kiattisunthorn 2011* jest potwierdzenie, że alfakalcydol może być stosowany do kontroli wtórnej nadczynności przytarczyc w dawkach 1,5-2× większych niż kalcytriol. Oba leki mają równoważną skuteczność i prowadzą do podobnych zmian w zakresie stężenia wapnia i fosforu (*Kiattisunthorn 2011*). Natomiast zgodnie z wynikami badania *Moe 2008* równe dawki kalcytriolu i alfakalcydolu mogą wykazywać różnice w supresji natywnego PTH w ciągu pierwszych 6 tyg. dializ u pacjentów leczonych z powodu wtórnej nadczynności przytarczyc (*Moe 2008*). Zbliżony wniosek wykazano w badaniu *Saha 2021*, w którym kalcytriol i alfakalcydol mają podobną skuteczność w niedoczynności przytarczyc w utrzymaniu optymalnej kontroli kalcemii i zapewnieniu fizjologicznego poziomu 1,25(OH)₂D w surowicy (*Saha 2021*).

Podsumowując dostępne dane kliniczne można wnioskować, że kalcytriol jest efektywnym lekiem w leczeniu chorych z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemią spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną. Poza tym nie odnotowano istotnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności klinicznej między kalcytriolem i doustnym alfakalcydolem.

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Detriol i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Obecnie produkt leczniczy Detriol nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 20/10/2022).

Propozycja wnioskodawcy zakłada umieszczenie dwóch prezentacji produktu leczniczego Detriol:

- Detriol, 0,25 µg x 90 kapsułek miękkich,
- Detriol, 0,5 µg x 90 kapsułek miękkich,

w wykazie leków refundowanych, dostępnych „w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowane wskazania refundacyjne (ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc oraz dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna) są schorzeniami przewlekłymi, dlatego leczenie kalcytriolem, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, jest stosowane dłużej niż 30 dni [REDACTED]

[REDACTED]

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

[REDACTED]
[REDACTED]); zob.

Tabela 3.

Tabela 3. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Detriol

Poziom odpłatności	Kryterium kwalifikacji	Uzasadnienie spełnienia / niespełnienia kryterium
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowane warunki refundacji leku Detriol podsumowuje poniższa tabela.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 4. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Detriol.

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe leku Detriol	
	0,25 mikrograma x 90 kaps.	0,5 mikrograma x 90 kaps.
Substancja czynna	Kalcytriol	Kalcytriol
Dawka	0,25 mikrograma	0,5 mikrograma
Postać farmaceutyczna	Kapsułki miękkie	Kapsułki miękkie
Zawartość opakowania jednostkowego	90 kapsulek	90 kapsulek
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę	
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■
Cena detaliczna ⁴⁾	■	■
Grupa limitowa	■	
■	■	
■	■	
■	■	
Podstawa limitu	■	■
DDD ⁵⁾ / PDD ⁶⁾	1 µg / 0,67 µg	1 µg / 0,67 µg
Liczba DDD / PDD w opakowaniu	22,5 / 33,6	45 / 67,2
Cena hurtowa za DDD / PDD	■	■
Wysokość limitu finansowania ⁷⁾	■	■
Poziom odpłatności	■	■
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁷⁾	■	■
Refundacja NFZ ⁷⁾	■	■
Koszt dziennej terapii ⁸⁾	■	■
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	■	

1) Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto;

2) Wnioskowana urzędowa cena zbytu;

3) Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu);

4) Cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną obliczoną zgodnie z zapisami *Ustawa 2011*, art. 7, ust. 4., przy założeniu, że podstawę limitu wyznacza CHB produktu Detriol, 90 kaps. a 0,5 µg

5) W oparciu o *ChPL Detriol 2022*;

6) 0,67 µg/dzień na podstawie *Kiattisunthorn 2011 x Saha 2021*

7) ■

8) Według ceny zbytu netto;

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w ramach walidacji konwergencji przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

3.1 Metodyka

3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.1.2 Kryteria włączenia i wyłączenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań

- Populacja: osoby dorosłe z:
 - a) ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężkiej przewlekłą niewydolnością nerek,
 - b) hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjną, idiopatyczną i rzekomą niedoczynnością przytarczyc),
 - c) dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną,
- Interwencja: kalcytriol,
- Komparator: alfakalcydol,
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, hiszpańskim i włoskim.

Kryteria wyłączenia badań

Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,

Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań,

Komparator: brak ograniczeń,

Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

3.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 10 listopada 2022 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed*, *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol we wskazaniu refundacyjnym – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Calcitriol	23 133
#2	Alfacalcidol OR Alphacalcidol	1 416
#3	Cost* OR economic	1 758 681
#4	#1 AND #2 AND #3	18
Data przeszukania: 10.11.2022 r.		

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol we wskazaniu refundacyjnym – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	Calcitriol	1 983
#2	Alfacalcidol OR Alphacalcidol	465
#3	Cost* OR economic	103 681
#4	#1 AND #2 AND #3	16
Data przeszukania: 10.11.2022		

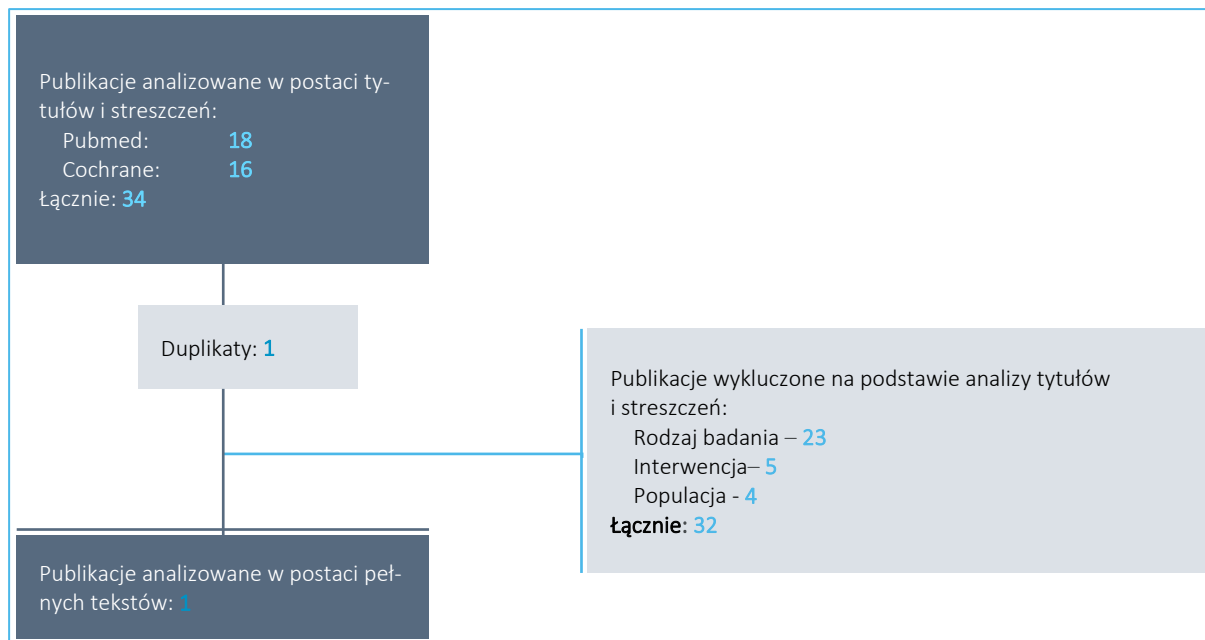
W wyniku wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 34 publikacji, które zostały podane analizie.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

3.2.1 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 1 pełną publikację (*Rosery 2006*), spełniającą zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu. W poniższej tabeli zestawiono podstawowe elementy metodyki oraz wyniki analizy ekonomicznej.

Tabela 7. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>Rosery 2006</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Kraj: Niemcy • Populacja: Chorzy z wtórną nadczynnością przytarczyc, w trakcie hemodializy • Sposób modelowania: bd. • Typ analizy: koszty-konsekwencji, koszty-efektywności, koszty-użyteczności • Perspektywa: Niemcy, koszty w € • Horyzont: 1 rok • Dyskontowanie: brak • Użyteczności: oszacowanie na podstawie danych literaturowych • Próg opłacalności: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> • parykalcytol* vs alfakalcydol/kalcytriol 	<ul style="list-style-type: none"> • alfakalcydol i.v. vs kalcytriol • Inkrementalne koszty leków: 2 103 € • Inkrementalne koszty hospitalizacji: 0 € • Inkrementalne koszty leczenia: 2 103 €

* parykalcytol nie stanowi komparatora w przeprowadzanej analizie, z tego względu został pominięty.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

W publikacji *Rosery 2006* przeprowadzono analizę kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności dla parakalcytolu w porównaniu z alfa-kalcydolem podawanym w formie dożylniej i kalcytriolem. Jako że parakalcytol nie jest komparatorem w przeprowadzanej analizie ekonomicznej (zob. Rozdział 2.3), opublikowane wyniki przeliczono dla porównania alfa-kalcydolu z kalcytriolem. Jednoroczne przeżycie jak i wartość użyteczności w obu ramionach miały jednakowe wartości (kolejno 0,80 i 0,348), z tego względu obliczenia ograniczono do porównania kosztów. Koszt leczenia kalcytriolem był o 2 103 € niższy od terapii z zastosowaniem dożylnego alfa-kalcydolu.

3.3 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA.

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Detriol we wnioskowanym wskazaniu, uwzględniono w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Detriol 2022*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji nie odnaleziono dokumentów zawierających opis oceny farmakoekonomicznej substancji czynnej kalcytriol w rozważanym wskazaniu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Detriol 2022*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kalcytriolu w populacji chorych z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek lub hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną (*AKL Detriol 2022*).

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona *de novo* w oparciu o wnioski z wcześniej przygotowanych analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej. Model został wykonany w skrószycie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy. Zadbano by model ekonomiczny był edytowalny pod względem danych wejściowych.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

W równoległej przeprowadzonej analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności kalcytriolu i komparatora (alfakalcydol) w zakresie skuteczności klinicznej dla wnioskowanych wskazań (zob. Rozdział 2.4, *AKL Detriol 2022*). Biorąc pod uwagę profil skuteczności i bezpieczeństwa leku Detriol oraz komparatorów – przyjęto, że wyniki zdrowotne dla stosowania porównywanych interwencji są sobie równe - do wykonania analizy ekonomicznej wybrano technikę minimalizacji kosztów

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

(CMA, z ang. *cost-minimization analysis*). Ze względu na przyjęte założenia w modelu uwzględniono jedynie koszty porównywanych interwencji.

Podsumowując, zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. Analiza podstawowa zawiera:

- zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (lek Detriol) oraz technologii opcjonalnych (leki zawierające substancje czynne alfacalcydol: Alpha D3),
- oszacowanie różnicy kosztów stosowania wnioskowanej technologii (lek Detriol) oraz technologii opcjonalnych (leki zawierające substancje czynne alfacalcydol: Alpha D3).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu (szczegółowy opis analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego produktu leczniczego Detriol w następujących prezentacjach:

- Detriol, 0,25 mikrograma x 90 kapsułek miękkich,
- Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsułek miękkich,

przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero (*MZ 08/01/2021*).

Ze względu na brak technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych należy uznać, że **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy.**

4.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finan-

sowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), a także z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Jako główną perspektywę przyjęto perspektywę wspólną płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców. Podejście takie jest uzasadnione współpłacaniem pacjentów za wnioskowaną technologię oraz faktem, że dostęp do leków będących komparatorami w niniejszej analizie tj. produktu leczniczego Alpha D3 ma charakter importu interwencyjnego – oznacza to, że aktualnie w całości koszt tych leków pokrywa świadczeniobiorca.

4.4 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016), horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami zdrowotnymi i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Ponieważ porównywane opcje terapeutyczne nie różnią się pod względem skuteczności, ich wpływ na losy pacjenta jest taki sam i zgodnie z przyjętą techniką analityczną nie jest konieczna ocena i modelowanie w ujęciu długookresowym. Z tego względu w wykonanej analizie minimalizacji kosztów przyjęto jednostkowy (roczny) horyzont czasowy.

4.5 Dyskontowanie

Ponieważ horyzont analizy ekonomicznej nie przekracza okresu jednego roku, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów.

5 Analiza kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych z:

- ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną przewlekłą.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

W celu ich oszacowania, w analizie podstawowej przyjęto następujące założenia:

- analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),
- w analizie podstawowej uwzględniono koszty następujących leków:
 - Detriol, 0,25 mikrograma x 90 kapsułek miękkich,
 - Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsułek miękkich,
 - Alpha D3, 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich,
 - Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich,
- warunki finansowania leku Detriol oparto na propozycji cenowej wnioskodawcy (szczegóły: Rozdział 2.5),
- w analizie podstawowej koszty komparatorów zostały ustalone na podstawie danych dotyczących przeciętnej ceny produktów leczniczych Alpha D3 0,50 µg x 30 kapsułek miękkich, Alpha D3 0,25 µg x 50 kapsułek miękkich) opublikowanych na portalu *gdziepolek.pl*,
- zużycie leków ustalono na podstawie badań klinicznych: *Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*,
- przyjęto założenie o równych udziałach (po 50%) terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leków Detriol i Alpha D3.

5.1 Koszt leczenia kalcytriolem

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki finansowania leku Detriol dostarczone przez wnioskodawcę (szczegółowy opis wnioskowanych warunków refundacji przedstawiono w patrz: Rozdziale 2.5)

Tabela 8. Wnioskowane ceny jednostkowe produktu Detriol.

Prezentacja leku	Cena zbytu netto	Cena hurtowa	Cena detaliczna	Dopłata NFZ ¹	Dopłata świadczeniobiorcy ¹
Detriol 0,25 µg x 90 kaps.	■	■	■	■	■
Detriol 0,50 µg x 90 kaps.	■	■	■	■	■

1 – ■ (patrz: Rozdział 2.5)

Podsumowanie cen za jednostkę (1 µg i 1 kaps.) produktu Detriol z obu perspektyw (PPP+P i PPP) przedstawiono w tabeli poniżej.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Wskazanie rejestracyjne	Dawka początkowa	Brak zadowalającej odpowiedzi
	U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 µg co drugi dzień	
Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc	Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 µg na dobę.	Dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.
Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna	Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 µg kalcytriolu na dobę, którą należy dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej.	-

Skuteczność leczenia zależy częściowo od odpowiedniego dobowego spożycia wapnia, które w razie potrzeby powinno być uzupełnione poprzez zmianę diety lub suplementację. Podczas leczenia należy regularnie kontrolować stężenie wapnia w surowicy i w moczu. Jeśli stężenie wapnia w surowicy zwiększy się do 1 mg/100 mL (0,250 mmol/L) powyżej normy (9 do 11 mg/100 mL lub 2,25-2,75 mmol/L), leczenie kalcytriolem należy natychmiast przerwać do czasu osiągnięcia normokalcemii. Zgodnie z *ChPL Detriol 2022* we wnioskowanych wskazaniach nie można jednoznacznie wskazać stałej dawki kalcytriolu. Dawkowanie kalcytriolu jest indywidualnie dostosowywane do stanu pacjenta i różni się w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby (zob. Tabela 10). W związku z czym zużycie kalcytriolu przyjęto na podstawie średniego zużycia z badań klinicznych. Dane dotyczące dawki kalcytriolu zidentyfikowano w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją porównujących kalcytriol z alfakalcydolem i włączonych do analizy klinicznej: *Kiattisunthorn 2011*, *Saha 2021*.

Tabela 11. Charakterystyka chorych przyjmujących kalcytriol w badaniach klinicznych *Kiattisunthorn 2011*, *Saha 2021*.

Charakterystyka badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<i>Saha 2021</i>
Kraj	Tajlandia (1 ośrodek)	Indie (2 ośrodki)
Liczba pacjentów otrzymująca kalcytriol	17	25
Średni wiek (SD) [lata]	56,2 (14,7)	41 (16)
Liczba mężczyzn	8	-
Średni okres obserwacji	23,1 (2,6) tyg.	6 mies.
Jednostka chorobowa i główne kryteria włączenia	Wtórna nadczynność przytarczyc, regularne hemodializy od 3 miesięcy i stężenie natywnego PTH ≥ 32 pmol/l	Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc (w oparciu o obecność hipokalcemii lub niskie bądź nieprawidłowe stężenie natywnego PTH), wcześniejsza terapia ALFA, optymalne stężenie wapnia w surowicy podczas terapii ALFA w ciągu 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 mies.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Charakterystyka badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<i>Saha 2021</i>
Dawkowanie kalcytriolu	Kalcytriol w dawce początkowej 1-2 µg/tydz. u chorych z wyjściowym PTH 23-53 pmol/l lub 1,5-3 µg/tydz. u chorych z PTH >53 pmol/l	Kalcytriol otrzymali go w dawce stanowiącej połowę dawki stosowanego ALFA ¹ (µg na µg) – minimalna dawka na kapsułkę wynosiła 0,25 µg
Dawka kalcytriolu	Średnia (SD): 4,07 (1,93) µg/tydz.; 0,58 µg/dzień	Mediana dziennej dawki (IQR): 0,75 (0,5; 1,0) µg

¹ opis dawkowania alfa-kalcydolu z badania *Saha 2021* przedstawiono w Tabeli 16

Dzienna dawka kalcytriolu w badaniach klinicznych *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021* wyniosła 0,58 µg/dzień oraz 0,75 µg/dzień (mediana). Różnice w dawkach kalcytriolu między badaniami mogą częściowo wynikać ze sposobu prezentacji danych, w badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano średnią, a w badaniu *Saha 2021* medianę – należy jednak zaznaczyć, że stosunek dawki kalcytriolu i alfa-kalcydolu w obu badaniach był względnie zbliżony: 0,4-0,6. Szczegółowy opis dawkowania alfa-kalcydolu z badań klinicznych *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021* przedstawiono w Rozdziale 5.2.

Ze względu na różnice w dawkach kalcytriolu w obydwu badaniach klinicznych na potrzeby analizy podstawowej oszacowano średnią dawkę kalcytriolu równą: 0,67 µg/dzień (w przeliczeniu na miesiąc: 20,26 µg/miesiąc). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z założeniem średniej dawki z badania *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021* (zob. Rozdział 8.3.).

Tabela 12. Dawkowanie kalcytriolu w analizie podstawowej (*Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*).

Prezentacja leku Detriol	Średnia dzienna dawka kalcytriolu	Średnia miesięczna dawka kalcytriolu	Średnia roczna dawka kalcytriolu
Detriol 0,25 µg x 90 kaps.	0,67 µg/ dzień	20,26 µg/ miesiąc (0,90 opak.)	243,15 µg/ rok (10,81 opak.)
Detriol 0,50 µg x 90 kaps.		20,26 µg/ miesiąc (0,45 opak.)	243,15 µg/ rok (5,40 opak.)

Na podstawie danych o cenie leku Detriol, udziałach poszczególnych prezentacji opakowań oraz zużyciu kalcytriolu oszacowano średni roczny koszt terapii lekiem Detriol.

Tabela 13. Roczny koszt terapii lekiem Detriol.

Prezentacja leku	Cena za µg		Zużycie roczne	Koszt roczny terapii		Udział	Średni koszt roczny	
	PPP	PPP+P		PPP	PPP+P		PPP	PPP+P
Detriol 0,25 µg x 90 kaps.	■	■	243,15 µg/ rok	■	■	50%	■	■
Detriol 0,50 µg x 90 kaps.	■	■		■	■		■	■

Średni roczny koszt terapii kalcytriolem wynosi ■ z perspektywy płatnika publicznego oraz ■ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

5.2 Koszt leczenia alfakalcydołem

Ceny produktu leczniczego Alpha D3 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich zawierających substancję czynną alfakalcydol zostały ustalone na podstawie przeglądu statystyk ze strony internetowej *gdziepolek.pl*. Aktualnie produkty lecznicze Alpha D3 nie znajdują się na wykazie leków refundowanych w Polsce (MZ 20/10/2022), a dostęp do tych leków jest zapewniany pacjentom na zasadzie importu interwencyjnego. Procedura ta jest wprowadzana w przypadku leków deficytowych – Ministerstwo Zdrowia na wniosek hurtowni farmaceutycznych może wydać zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu i import z zagranicy większych ilości preparatu, który może zastąpić brakujący lek. Lek sprowadzony importem interwencyjnym z hurtowni trafia do aptek, które wydają je wszystkim pacjentom na podstawie posiadanej recepty. W przypadku leków zawierających substancję czynną alfakalcydol odpłatność w aptece dla pacjenta wynosi 100%. W dniu 7 listopada 2022 roku wykonano przegląd produktów leczniczych zawierających alfakalcydol, dla których odnotowano sprzedaż w ramach importu interwencyjnego w ostatnich miesiącach w statystykach raportowanych w witrynie *gdziepolek.pl*.

W wyniku przeglądu witryny zidentyfikowano następujące produkty lecznicze zawierające alfakalcydol dostępne w aptekach w ramach importu interwencyjnego w Polsce w okresie od sierpnia do listopada 2022 r.:

- o Alpha D3, 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich,
- o Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich.

Dodatkowo na portalu *gdziepolek.pl* odnotowano szcątkową sprzedaż produktu leczniczego Alfadiol - ostatnia odnotowana sprzedaż w październiku 2022 oraz pojedyncze opakowania we wrześniu 2022 r. Lek ten nie został uwzględniony w analizie, ponieważ zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia jego produkcja nie jest kontynuowana (MZ 22/09/2022).

W poniższej tabeli przedstawiono średnie ceny leku Alpha D3 z okresu ostatnich 7 dni (1.11-7.11.2022 r.). W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie najniższych i najwyższych cen za opakowanie z okresu 10.08-07.11.2022 r. odnotowanych w statystykach na stronie internetowej *gdziepolek.pl* (zob. Rozdział 8.3).

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 14. Ceny produktów leczniczych zawierających alfakalcydol z perspektywy PPP+P/PP (*gdziepolek.pl*).

Produkt leczniczy	Średnia cena za opakowanie ¹	Cena jednostkowa za µg	Cena jednostkowa za kapsułkę
Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.	86,49 zł	5,77 zł/µg	2,88 zł/kaps.
Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.	53,96 zł	4,32 zł/µg	1,08 zł/kaps.

¹ - z okresu 1-7.11.2022

Podobnie jak w przypadku kalcytriolu, leczenie alfakalcydolem może być realizowane z zastosowaniem mniejszych i większych kapsułek. W analizie podstawowej do oszacowania średniego kosztu terapii przyjęto arbitralnie założenie 50% udziałów obu prezentacji leku (0,25 µg i 0,50 µg) w liczbie dni terapii przeciętnego pacjenta.

Przy tak przyjętych udziałach w liczbie dni terapii, udział poszczególnych prezentacji w liczbie zużytych opakowań wynosi 55% (0,25 µg)/45% (0,50 µg). Na portalu *gdziepolek.pl* zidentyfikowane dane sprzedażowe leku Alpha D3 zawierającego substancję czynną alfakalcydol. Oszacowane na podstawie odnalezionych danych sprzedażowych udziały poszczególnych prezentacji leku Alpha D3 są zbliżone do otrzymanych w analizie podstawowej: 60% opakowań mniejszych oraz 40% opakowań większych. Udziały te testowano w ramach analizy wrażliwości (zob. Rozdział 8.3).

Podobnie jak w przypadku leku Detriol leczenie alfakalcydolem powinno być ściśle zindywidualizowane oraz odpowiednie do stanu chorego (*Ulotka Alpha D3 2022, ChPL Alfadiol 2021*). W związku z czym średnie zużycie alfakalcydolu, przyjęto – analogicznie jak dla kalcytriolu (zob. Rozdział 5.1) – na podstawie badań klinicznych *Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*.

Tabela 15. Charakterystyka chorych przyjmujących alfakalcydol w badaniach klinicznych *Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*.

Charakterystyka badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<i>Saha 2021</i>
Kraj	Tajlandia (1 ośrodek)	Indie (2 ośrodki)
Liczba pacjentów otrzymująca alfakalcydol	15	20
Średni wiek (SD) [lata]	46,7 (14,2)	43 (15)
Liczba mężczyzn	10	-
Średni okres obserwacji	23,1 (2,6) tyg.	6 mies.
Jednostka chorobowa i główne kryteria włączenia	Wtórna nadczynność przytarczyc, regularne hemodializy od 3 miesięcy i stężenie natywnego PTH ≥ 32 pmol/l	Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc (w oparciu o obecność hipokalcemii lub niskie bądź nieprawidłowe stężenie natywnego PTH), wcześniejsza terapia ALFA, optymalne stężenie wapnia w surowicy podczas terapii

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Charakterystyka badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<i>Saha 2021</i>
		ALFA w ciągu 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 mies.
Dawkowanie alfakalcydolu	ALFA w dawce początkowej 2-4 µg/tydz. u chorych z wyjściowym PTH 23-53 pmol/l lub 3-5 µg/tydz. u chorych z PTH >53 pmol/l	ALFA w dziennej dawce od 0,5-1,0 µg na podstawie nasilenia hipokalcemii do 1,0-2,0 g wapnia pierwiastkowego w postaci soli węglanowej (każda kapsułka zawierała 500 mg wapnia pierwiastkowego i 250 IU cholekalcyferolu). Dawka ALFA została dostosowana podczas obserwacji maksymalnie do 3,0 µg/dobę, by osiągnąć optymalną kontrolę kalcemiczną Pacjenci randomizowani do ALFA kontynuowali ich dotychczasowe leczenie
Dawka alfakalcydolu	Średnia (SD): 6,85 (2,78 µg/tydz.); 0,98 µg/dzień	Mediana dziennej dawki (IQR): 2,0 (1,0; 2,5) µg/dzień

Dzienna dawka alfakalcydolu w badaniach klinicznych *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021* wyniosła 0,98 µg/dzień oraz 2,00 µg/dzień (mediana). Różnice w dawkach alfakalcydolu między badaniami mogą częściowo wynikać ze sposobu prezentacji danych – w badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano średnią, a w badaniu *Saha 2021* medianę – należy jednak zaznaczyć, że stosunek dawek kalcytriolu i alfakalcydolu w obydwu badaniach jest zbliżony: 0,4-0,6.

Ze względu na różnice w dawkach alfakalcydolu w obydwu badaniach klinicznych na potrzeby analizy podstawowej oszacowano średnią dawkę alfakalcydolu równą: 1,49 µg/dzień (w przeliczeniu na miesiąc: 45,33 µg/miesiąc). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano warianty z dawką z badania *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021*.

Tabela 16. Dawkowanie alfakalcydolu w analizie podstawowej (*Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*).

Produkt leczniczy	Średnia dzienna dawka kalcytriolu	Średnia miesięczna dawka kalcytriolu	Średnia roczna dawka kalcytriolu
Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.	1,49 µg/ dzień	45,33 µg/ miesiąc (3,02 opak.)	543,96 µg/ rok (36,26 opak.)
Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.		45,33 µg/ miesiąc (3,63 opak.)	543,96 µg/ rok (43,52 opak.)

Na podstawie danych o cenach produktu leczniczego Alpha D3, udziałach poszczególnych prezentacji opakowań oraz zużyciu alfakalcydolu oszacowano średni roczny koszt terapii alfakalcydolem.

Tabela 17. Roczny koszt terapii alfakalcydolem (PPP+P/PP).

Produkt leczniczy	Cena za µg	Zużycie roczne	Koszt roczny terapii [zł]	Udział	Roczny koszt terapii
Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.	■	543,96 µg/ rok	■	50%	■

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Produkt leczniczy	Cena za µg	Zużycie roczne	Koszt roczny terapii [zł]	Udział	Roczny koszt terapii
Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.	██████████		██████████	50%	

Średni roczny koszt terapii alfakalcydołem wynosi ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

6 Walidacja modelu

6.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;
- analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2019);
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów dotyczących zużycie leków prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 8.3.1.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

6.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania kalcytriolu dorosłych w leczeniu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) lub dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. (Rozdział 3). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 9).

6.3 Walidacja zewnętrzna

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (*AOTMiT 2016*).

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, w której oszacowano koszty, natomiast nie szacowano wyników zdrowotnych (np. liczba lat życia, liczba lat życia skorygowanych o jakość). Wobec powyższego walidacja zewnętrzna mogłaby dotyczyć jedynie wyników wyrażonych w kosztach.

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową kalcytriolu stosowanego u chorych z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub chorych z ciężką przewlekłą niewydolnością nerek lub hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjną, idiopatyczną i rzekomą niedoczynnością przytarczyc) lub chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie dostarczył polskich danych empirycznych, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

7 Zestawienie parametrów modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w wariancie podstawowym analizy.

Detriol (kalcytriol)	w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej
-----------------------------	---

Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz
Parametry ogólne		
Populacja	Populacja dorosłych osób z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; ▪ hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (poodperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); ▪ dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną 	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Detriol
Oceniana interwencja	Produkt leczniczy Detriol (kalcytriol) w następujących prezentacjach: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Detriol, 0,25 mikrograma x 90 kapsułek miękkich ▪ Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsułek miękkich 	Zgodna z wnioskiem refundacyjnym dotyczącym leku Detriol (zob. Rozdział 2.2)
Komparator	Preparaty doustnego alfafalkydołu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich ▪ Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich 	Szczegółowy opis doboru komputerów przedstawiono w <i>APD Detriol 2022</i> (zob. Rozdział 2.3)
Perspektywa analizy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perspektywa płatnika publicznego (PPP) ▪ Perspektywa wspólna płatnika oraz świadczeniobiorców (PPP+P) 	Zgodnie z <i>MZ 08/01/2021</i>
Horyzont czasowy	1 rok	Horyzont jednostkowy (np. roczny) rekomendowany przez wytyczne <i>AOTMiT 2016</i>
Dyskontowanie	Brak dyskontowania	<i>AOTMiT 2016</i> (horyzont nie przekracza 1 roku)
Zużycie leków		
Zużycie codzienne kalcytriolu	0,67 µg/ dzień	Średnia z dawek raportowanych w badaniach RCT, porównujących <i>head-to-head</i> kalcytriol i alfafalkydoł, włączonych do AKL (<i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i>)
Zużycie codzienne alfafalkydołu	1,49 µg/ dzień	
Udział dawek 0,25 µg / 0,50 µg w łącznej terapii kalcytriolem	50% / 50%	Założenie własne (potwierdzone danymi sprzedażowymi dostępnymi w portalu <i>gdziepolek</i>)
Udział dawek 0,25 µg / 0,50 µg w łącznej terapii alfafalkydołem	50% / 50%	

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Parametr	Wartość	Źródło/komentarz	
Parametry kosztowe			
Koszt opakowania jednostkowego Detriol, 0,25 mikrograma x 90 kapsułek miękkich	Perspektywa płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]	Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5)	
	Perspektywa wspólna: [REDAKTOWANE]		
Koszt opakowania jednostkowego Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsułek miękkich	Perspektywa płatnika publicznego: [REDAKTOWANE]		
	Perspektywa wspólna: [REDAKTOWANE]		
Instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]		Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zob. Rozdział 2.5)
Koszt opakowania jednostkowego Alpha D3, 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich	Perspektywa płatnika publicznego: 0 zł		Dane z portalu <i>gdziepolek.pl</i> (zob. Rozdział 5)
	Perspektywa wspólna: 86,49 zł		
Koszt opakowania jednostkowego Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich	Perspektywa płatnika publicznego: 0 zł	Dane z portalu <i>gdziepolek.pl</i> (zob. Rozdział 5)	
	Perspektywa wspólna: 53,96 zł		

8 Wyniki analizy ekonomicznej

Analizę przeprowadzono z perspektyw płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniającej dodatkowo wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta. W ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawione wyniki dotyczą horyzontu jednorocznego.

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

8.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie rocznym. Ze względu na metodykę niniejszej analizy ekonomicznej wyniki zdrowotne nie zostały uwzględnione.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 19. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia.

Porównywane terapie	Koszt roczny terapii	
	PPP+P	PPP
Detriol (kalcytriol)	■	■
Alpha D3 (alfakalcydol)	2 742,30 zł	0,00 zł

Roczne koszty leczenia kalcytriolem i alfakalcydolem wynoszą odpowiednio ■ oraz 2 742,30 zł w przeliczeniu na chorego z wnioskowanej populacji z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

8.2 Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy progowej

8.2.1 Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kalcytriolu (produkt leczniczy Detriol) i alfakalcydolu (produkt leczniczy Alpha D3), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna (PPP+P).

Produkty lecznicze	Średni koszt [zł]	Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Detriol *	
			0,25 µg x 90 kaps.	0,5 µg x 90 kaps.
Detriol (kalcytriol)	■	■	■	■
Alpha D3 (alfakalcydol)	2 742,30 zł	-	-	-

* w kalkulacji cen progowych założono, że stosunek cen prezentacji o większej (0,50 µg) i mniejszej (0,25 µg) mocy będzie taki jak dla cen wnioskowanych (2:1).

Średni roczny koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorców oszacowano na ■ (kalcytriol) oraz 2 742 zł (alfakalcydol) w przeliczeniu na jednego pacjenta. Koszt terapii produktem leczniczym Detriol jest ■ w porównaniu do leczenia preparatem Alpha D3. Progowe ceny zbytu netto produktu Detriol wynoszą ■ (Detriol 0,25 µg x 90 kaps.) i ■ (Detriol 0,50 µg x 90 kaps.) i są ■.

8.2.2 Perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania kalcytriolu (produkt leczniczy Detriol) i alfakalcydolu (produkt leczniczy Alpha D3), z perspektywy płatnika publicznego, zamieszczono w tabeli poniżej.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

8.3.1 Zestawienie założeń jednokierunkowej analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 22. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
Zużycie kalcytriolu i alfakalcydolu	Średnia ze zużycia leków w badaniach klinicznych: <i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalcytriol: 0,67 µg/dzień ▪ Alfakalcydol: 1,49 µg/dzień (Rozdział 5.1, Rozdział 5.2)	<u>Wariant I:</u> Zużycie leków z badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalcytriol: 0,58 µg/dzień ▪ Alfakalcydol: 0,98 µg/dzień (Rozdział 5.1, Rozdział 5.2)
		<u>Wariant II</u> Zużycie leków z badania <i>Saha 2021</i> : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kalcytriol: 0,75 µg/dzień ▪ Alfakalcydol: 2,00 µg/dzień (Rozdział 5.1, Rozdział 5.2)
Cena jednostkowa komparatora	Przyjęto średnią cenę z okresu 1-7.11.2022 r dla każdego opakowania odnotowaną w statystykach na stronie internetowej <i>gdzieolek.pl</i> (PPP+P/PP): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 86,49 zł ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 53,96 zł (Rozdział 5.2)	<u>Wariant III:</u> Przyjęto minimalną odnotowaną w statystykach na stronie internetowej <i>gdziepolek.pl</i> cenę z okresu 10.08.2022-7.11.2022 r dla każdego opakowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 79,91 zł ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 51,22 zł Szczegółowy wykaz cen został przedstawiony w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Ceny leków z aptek”
		<u>Wariant IV:</u> Przyjęto maksymalną odnotowaną w statystykach na stronie internetowej <i>gdzieolek.pl</i> cenę z okresu 10.08.2022-7.11.2022 r dla każdego opakowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 93,26 zł ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 60,36 zł Szczegółowy wykaz cen został przedstawiony w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Ceny leków z aptek”
		<u>Wariant VI:</u> Ceny leków przyjęto na poziomie tańszych prezentacji za jednostkę: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 53,96 zł

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości (Rozdział 5.2)
Udziały mniejszych i większych opakowań leków	<p>Detriol: udziały terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leku Detriol:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Detriol 0,25 µg x 90 kaps: 50% ▪ Detriol 0,50 µg x 90 kaps: 50% <p>Alpha D3: udziały terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kapsulek miękkich: 50% ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kapsulek miękkich: 50% <p>Przy tak przyjętych udziałach terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leku Alpha D3 udział mniejszych/większych opakowań leku wynosi 55%/45%</p>	<p>Detriol: [redacted]</p> <p>Wówczas udziały terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leku Detriol:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Detriol, 0,25 µg x 90 kaps: 44% ▪ Detriol, 0,50 µg x 90 kaps: 56% <p>Alpha D3: udziały mniejszych i większych opakowań produktu leczniczego Alpha D3 oszacowano na podstawie danych o sprzedaży ilościowej opakowań w aptekach z portalu gdziepolek.pl z okresu 10.08.2022-7.11.2022 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 40% ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 60% <p>Wówczas udziały terapii realizowanych poszczególnymi prezentacjami leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha D3, 0,50 µg x 30 kapsulek miękkich: 44% ▪ Alpha D3, 0,25 µg x 50 kapsulek miękkich: 56% <p>(Szczegółowe dane zostały przedstawione w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Sprzedaż leków z aptek” oraz w Rozdział 12.2)</p>
	Podstawa limitu	<p>Założono, że podstawą limitu będzie produkt leczniczy Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsulek miękkich.</p> <p>Cena detaliczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Detriol, 0,25 µg x 90 kaps: [redacted] ▪ Detriol, 0,50 µg x 90 kaps: [redacted] <p>Dopłata NFZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Detriol, 0,25 µg x 90 kaps: [redacted] ▪ Detriol, 0,50 µg x 90 kaps: [redacted] <p>(Rozdział 2.5)</p>

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Zmienna modelu	Źródło / uzasadnienie wartości przyjętej w AW	
	Założenia analizy podstawowej	Założenia analizy wrażliwości
		refundacją nastąpi zmiana leku będącego podstawą limitu
		Dodatkowo przedstawiono porównanie z produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu w Polsce, zawierającym substancję czynną kalcytriol tj. lekiem Decostriol oraz z lekiem Rocaltrol, którego sprzedaż odnotowano w ramach danych IMS Polska dostarczonych przez wnioskodawcę. Dla leku Decostriol odnotowano sprzedaż w okresie od 25.10.2022 zgodnie z danymi <i>gdziepolek.pl</i> . Cena leku Decostriol została zaczerpnięta z portalu <i>gdziepolek.pl</i> , a cena leku Rocaltrol została dostarczona przez wnioskodawcę (dane IMS Polska).
Dobór komparatora	<p>Komparator: alfakalcydol (produkt leczniczy Alpha D3: 0,50 µg x 30 kaps. i Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.)</p> <p>Udziały w oszacowaniu kosztu terapii:</p> <p>Koszt terapii alfakalcydołem: 2 742,30 zł (Rozdział 5.1)</p>	<p><u>Wariant IX:</u></p> <p>Alpha D3 vs kalcytriol (średnia z Decostriol i Rocaltrol – udziały realizowanych terapii po 50%)</p> <p>Koszt terapii kalcytriol (średnia z Decostriol i Rocaltrol) (PPP+P): ██████████</p> <p><u>Wariant X:</u></p> <p>Alpha D3 vs Decostriol</p> <p>Koszt terapii lekiem Decostriol (PPP+P): 519,38 zł/rok (Rozdział 12.2)</p> <p><u>Wariant XI</u></p> <p>Alpha D3 vs Rocaltrol</p> <p>Koszt terapii lekiem Rocaltrol (PPP+P): ██████████ ██████████</p> <p>(Rozdział 12.2)</p>

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

Analiza podstawowa

- I. Zużycie leków z badania *Kiattisunthorn 2011*,
- II. Zużycie leków z badania *Saha 2021*,
- III. Minimalne ceny jednostkowe komparatora,
- IV. Maksymalne ceny jednostkowe komparatora,
- V. Udziały mniejszych/większych opakowań wg sprzedaży Alpha D3, Decostriol,
- VI. Koszt terapii na podst. tańszych prezentacji (za jednostkę),
- VII. Koszt terapii na podst. droższych prezentacji (za jednostkę),
- VIII. ██████████,

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

- IX. Komparator: kalcytriol (średnia z Decostriol i Rocaltrol),
- X. Komparator: Decostriol (kalcytriol),
- XI. Komparator: Rocaltrol (kalcytriol).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej (PPP+P), z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii (Detriol (kalcytriol)), komparator
- inkrementalnego kosztu terapii lekiem Detriol vs komparator,
- jeśli było to możliwe, to oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Detriol, przy której różnica kosztów wnioskowanej technologii i komparatora wynosi 0.

8.3.2 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania kalcytriolu (produkt leczniczy Detriol) i komparatora (w zależności od scenariusza: alfakalcydol [Alpha D3], kalcytriol [Decostriol, Rocaltrol]), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz pacjenta, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna (PPP+P).

Scenariusz	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Detriol	
	Detriol	Komparator		0,25 µg x 90 kaps.	0,5 µg x 90 kaps.
Wariant podstawowy	██████	2 742,30 zł	██████	██████	██████
AW 1: Zużycie leków z badania <i>Kiattisunthorn 2011</i>	██████	1 801,89 zł	██████	██████	██████
AW 2: Zużycie leków z badania <i>Saha 2021</i>	██████	3 682,70 zł	██████	██████	██████
AW 3: Minimalne ceny jednostkowe komparatora	██████	2 563,40 zł	██████	██████	██████
AW 4: Maksymalne ceny jednostkowe komparatora	██████	3 004,34 zł	██████	██████	██████
AW 5: Udziały mniejszych/większych opakowań wg sprzedaży Alpha D3 i Decostriol	██████	2 698,52 zł	██████	██████	██████
AW 6: Koszt terapii na podst. tańszych prezentacji (za jednostkę)	██████	2 348,30 zł	██████	██████	██████
AW 7: Koszt terapii na podst. droższych prezentacji (za jednostkę)	██████	3 136,30 zł	██████	██████	██████

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Scenariusz	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Detriol	
	Detriol	Komparator		0,25 µg x 90 kaps.	0,5 µg x 90 kaps.
AW 8: ██████████	██████	2 742,30 zł	██████	██████	██████
AW 9: Komparator: kalcytriol (średnia z Decostriol i Rocaltrol)	██████	██████	██████	██████	██████
AW 10: Komparator: Decostriol (kalcytriol)	██████	519,38 zł	██████	██████	██████
AW 11: Komparator: Rocaltrol (kalcytriol)	██████	██████	██████	██████	██████

8.3.3 Wyniki analizy wrażliwości: perspektywa płatnika publicznego (PPP)

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania kalcytriolu (produkt leczniczy Detriol) i komparatora (w zależności od scenariusza: alfakalcydol [Alpha D3], kalcytriol [Decostriol, Rocaltrol]), z perspektywy płatnika publicznego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego (PPP).

Scenariusz	Średni koszt [zł]		Różnica kosztów [zł]	Progowa CZN Detriol	
	Detriol	Komparator		0,25 µg x 90 kaps.	0,5 µg x 90 kaps.
Wariant podstawowy	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 1: Zużycie leków z badania <i>Kiattisunthorn 2011</i>	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 2: Zużycie leków z badania <i>Saha 2021</i>	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 3: Minimalne ceny jednostkowe komparatora	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 4: Maksymalne ceny jednostkowe komparatora	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 5: Udziały mniejszych/większych opakowań wg sprzedaży Alpha D3 i Decostriol	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 6: Koszt terapii na podst. tańszych prezentacji (za jednostkę)	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 7: Koszt terapii na podst. droższych prezentacji (za jednostkę)	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 8: ██████████	██████	0,00 zł	██████	██████	██████
AW 9: Komparator: kalcytriol (średnia z Decostriol i Rocaltrol)	██████	██████	██████	██████	██████

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

wskazań i przeznaczeń, lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”. Wnioskowane warunki refundacji leku Detriol zostały dostarczone przez wnioskodawcę. Natomiast koszt komparatora został ustalony na podstawie przeglądu statystyk ze strony internetowej *gdziepolek.pl*.

W dużej mierze dawkowanie kalcytriolu jak i alfakalcydolu jest indywidualnie dostosowywane do stanu pacjenta, i różni się w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby. W związku z czym zużycie tych leków przyjęto na podstawie zużycia z badań klinicznych (*Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*).

W niniejszej analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy zastosowanie leku Detriol wygeneruje w skali 1 roku [REDACTED]. Natomiast z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oszacowano, że średni roczny koszt leczenia pacjenta w zakresie wskazań rejestracyjnych kalcytriolem wynosi [REDACTED]. W związku z założeniem braku refundacji ze środków publicznych komparatora (lek Alpha D3) koszt terapii alfakalcydolem jest równy 0 zł oraz [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę na szczególnie trudną sytuację w jakiej aktualnie znajdują się pacjenci z ciężką lub postępującą wtórną nadczynnością przytarczyc prowadzącą do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek lub z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc. Obok leczenia przyczynowego, wszyscy ci pacjenci wymagają zastosowania leczenia objawowego polegającego na podawaniu m.in. analogów witaminy D. Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. obecnie występują problemy z zapewnieniem dostępności produktów leczniczych z tymi substancjami. Dostęp pacjentów do leczenia umożliwia jedynie import interwencyjny produktów leczniczych (Alpha D3, Alfacalcidol Kappler i Alfadiol (zawierających alfakalcydol) oraz produktu leczniczego Decostriol (zawierającego kalcytriol), ale jest on utrudniony (wymaga złożenia wniosku przez hurtownię, a zgoda na import interwencyjny jest czasowa). W związku z czym brak dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia wspomnianymi preparatami zawierającymi analogi witaminy D stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną (*APD Detriol 2022*).

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

10 Ograniczenia analizy

Ceny jednostkowe komparatorów

Ze względu na brak innych źródeł, średnią cenę jednostkową alfacalcydolu (Alpha D3) i kalcytriolu (Dectriol) oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe poszczególnych prezentacji, odnalezione na portalu *gdziepolek.pl*. Oszacowanie to obarczone jest niepewnością ze względu na brak innego, bardziej rzetelnego źródła informacji. Ponadto, wyliczenia udostępnione przez portal *gdziepolek.pl* przeprowadzone są w oparciu o dane sprzedaży ilościowej z aptek zarejestrowanych na portalu (w tym aptek, które nie miały produktu), co powoduje ograniczenie w przełożeniu oszacowania cen w/w leków na całą Polskę.

11 Wnioski końcowe

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, zastosowanie leku Dectriol wygeneruje w skali 1 roku oszczędności w wysokości [REDACTED]/pacjenta. Ponieważ terapia lekiem Dectriol jest [REDACTED] od komparatora, otrzymana cena progowa dla leku Dectriol jest [REDACTED] od wnioskowanej. Progowa cena zbytu netto produktu Dectriol 0,25 µg x 90 kaps. wynosi [REDACTED], natomiast Dectriol 0,5 µg x 90 kaps. [REDACTED].

Z perspektywy płatnika publicznego oszacowano, że średni roczny koszt leczenia pacjenta w zakresie wskazań rejestracyjnych kalcytriolem wynosi [REDACTED]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Brak dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia wspomnianymi preparatami zawierającymi analogi witaminy D stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów w Polsce.

Dectriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

12 Załączniki

12.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 25. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

12.2 Oszacowanie udziałów opakowań leku Alpha D3 i Decostriol

Na portalu gdziepolek.pl zidentyfikowano dane dotyczące sprzedaży ilościowej opakowań w przeliczeniu na aptekę (średnia obejmuje także apteki, które nie miały produktu) dla następujących prezentacji leków Alpha D3 oraz Decostriol:

- Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.;
- Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.;
- Decostriol, 0,5 µg x 100 kaps.;
- Decostriol, 0,25 µg x 100 kaps.

Dostępne dane obejmowały okres od 10 sierpnia do 7 listopada 2022 r. (data ekstrakcji danych: 7 listopada 2022 r.). W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie udziałów poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Alpha D3 oraz Decostriol w sprzedaży aptecznej dla całego okresu, dla którego były dostępne.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Dla zachowania przejrzystości opisu w poniższej tabeli przedstawiono zagregowane dane z okresu 10.08.2022-07.11.2022. Natomiast dane dotyczące dziennych sprzedaży ilościowych opakowań poszczególnych leków z okresu 10.08.2022-07.11.2022 zamieszczono w modelu ekonomicznym dołączonym do wniosku refundacyjnego (Arkusz: 'Sprzedaż leków z aptek').

Tabela 26. Udziały opakowań leków Alpha D3, Decostriol.

Lek	Zawartość opakowania	10.08-07.11.2022 [^]	
		Średnia sprzedaż ilościowo opakowań na aptekę	Udział w liczbie sprzedanych opakowań
Kalcetriol			
Decostriol 0,50 µg x 100 kaps	50 µg	0,0008	37%
Decostriol 0,25 µg x 100 kaps	25 µg	0,0013	63%
Alfakalcydol			
Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.	15 µg	0,0160	40%
Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.	12,5 µg	0,0240	60%

[^] najstarsza sprzedaż leku Decostriol została odnotowana 26.10.2022 r.

Znając udział mniejszych i większych opakowań w sprzedaży możliwe było oszacowanie udziałów poszczególnych prezentacji leków w liczbie terapii danym produktem leczniczym.

Tabela 27. Udziały prezentacji leków Alpha D3, Decostriol w liczbie terapii danym lekiem.

Lek	Udziały opakowań	Udział poszczególnych prezentacji w liczbie terapii danym produktem
Kalcetriol		
Decostriol 0,50 µg x 100 kaps	37%	54%
Decostriol 0,25 µg x 100 kaps	63%	46%
Alfakalcydol		
Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.	40%	44%
Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.	60%	56%

(zob. Rozdział 8.3).

12.3 Koszt terapii kalcytrolem: produkt leczniczy Decostriol, Rocaltrol

W celu oszacowania kosztów leczenia produktami leczniczymi Decostriol oraz Rocaltrol przyjęto następujące założenia:

Detriol (kalcytrol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

- analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P) oraz z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- Uwzględniono koszty następujących leków:
 - Decostriol 0,5 µg x 100 kaps.;
 - Decostriol 0,25 µg x 100 kaps.;
 - Rocaltrol, 0,25 µg x 100 kaps.;
 - Rocaltrol, 0,25 µg x 30 kaps.;
 - Rocaltrol, 0,50 µg x 30 kaps.;
- Koszty jednostkowe produktu leczniczego Detriol zostały ustalone na podstawie danych dotyczących jego przeciętnej ceny opublikowanych na portalu *gdziepolek.pl* (średnia z cen z okresu 01-07.11.2022):
 - Decostriol 0,5 µg x 100 kaps: 57,98 zł;
 - Decostriol 0,25 µg x 100 kaps.: 97,64 zł;
- Koszty jednostkowe produktu Rocaltrol zostały dostarczone przez wnioskodawcę (polskie dane sprzedażowe IMS dostarczone przez wnioskodawcę, przeliczone na zł przy użyciu średniego kursu Euro w 3 kwartale 2022 r.: 4,74 zł):
 - Rocaltrol, 0,25 µg x 100 kapsulek miękkich: ██████████ (wg danych sprzedażowych IMS za 2019 r.);
 - Rocaltrol, 0,25 µg x 30 kapsulek miękkich: ██████████ (wg danych sprzedażowych IMS za 2019 r.);
 - Rocaltrol, 0,50 µg x 30 kapsulek miękkich: ██████████ (wg danych sprzedażowych IMS za 2020 r.);
- Zużycie leków ustalono na podstawie badań klinicznych: *Kiattisunthorn 2011, Saha 2021*: 0,67 µg/ dzień;
- Przyjęto równe udziały prezentacji poszczególnych opakowań leków w liczbie realizowanych terapii;
- Koszt leków Decostriol i Rocaltrol w całości pokrywa świadczeniobiorca – brak refundacji ze środków płatnika publicznego.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 28. Roczny koszt terapii lekiem Decostriol (PPP+P).

Produkt leczniczy	Cena za μg	Zużycie roczne	Koszt roczny terapii	Udziały opakowań w liczbie terapii	Roczny koszt terapii
Decostriol 0,5 μg x 100 kaps	2,32 zł/ μg	243,15 μg / rok	563,95 zł	50%	519,38 zł
Decostriol 0,25 μg x 100 kaps.	1,95 zł/ μg		474,82 zł	50%	

Tabela 29. Roczny koszt terapii lekiem Rocaltrol (PPP+P).

Produkt leczniczy	Cena za μg	Zużycie roczne	Koszt roczny terapii	Udziały opakowań w liczbie terapii	Roczny koszt terapii
Rocaltrol, 0,25 μg x 100 kaps.	████████		████████	████	
Rocaltrol, 0,25 μg x 30 kaps.	████████	████████	████████	████	████████
Rocaltrol, 0,50 μg x 30 kaps.	████████		████████	████	

Średni roczny koszt terapii kalcytriolem, przy założeniu równych udziałów (po 50%) produktów leczniczych Decostriol i Rocaltrol wynosi ██████████ (PPP+P).

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadciżności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Spis Tabel

Tabela 1. Główne wyniki porównania skuteczności klinicznej kalcytriolu i alfakalcydolu (<i>Kiattisunthorn 2011, Moe 2008, Saha 2021</i>).....	16
Tabela 2. Główne wyniki porównania bezpieczeństwa kalcytriolu i alfakalcydolu (<i>Kiattisunthorn 2011, Moe 2008, Saha 2021</i>).....	17
Tabela 3. Uzasadnienie poziomu odpłatności za lek Detriol	19
Tabela 4. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Detriol.....	20
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol we wskazaniu refundacyjnym– Pubmed.	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol we wskazaniu refundacyjnym– Cochrane Library.	22
Tabela 7. Podsumowanie metodyki oraz wyników włączonych badań ekonomicznych.	23
Tabela 8. Wnioskowane ceny jednostkowe produktu Detriol.	28
Tabela 9. Ceny jednostkowe (za 1 µg i 1 kaps) produktu Detriol z PPP+P i PPP.	29
Tabela 10. Dawkowanie leku Detriol (<i>ChPL Detriol 2022</i>).....	29
Tabela 11. Charakterystyka chorych przyjmujących kalcytriol w badaniach klinicznych <i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i>	30
Tabela 12. Dawkowanie kalcytriolu w analizie podstawowej (<i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i>).....	31
Tabela 13. Roczny koszt terapii lekiem Detriol.	31
Tabela 14. Ceny produktów leczniczych zawierających alfakalcydol z perspektywy PPP+P/PP (<i>gdziepolek.pl</i>).	33
Tabela 15. Charakterystyka chorych przyjmujących alfakalcydol w badaniach klinicznych <i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i>	33
Tabela 16. Dawkowanie alfakalcydolu w analizie podstawowej (<i>Kiattisunthorn 2011, Saha 2021</i>).....	34
Tabela 17. Roczny koszt terapii alfakalcydolem (PPP+P/PP).....	34
Tabela 18. Zestawienie parametrów modelu – analiza podstawowa.	37
Tabela 19. Zestawienie oszacowań kosztów porównywanych strategii leczenia.	39
Tabela 20. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – perspektywa wspólna (PPP+P).....	39
Tabela 21. Wyniki analizy minimalizacji kosztów– perspektywa płatnika publicznego (PPP).	40
Tabela 22. Zestawienie założeń analizy wrażliwości CMA.....	41
Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna (PPP+P).....	44
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa płatnika publicznego (PPP).	45
Tabela 25. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	49
Tabela 26. Udziały opakowań leków Alpha D3, Decostriol.	50
Tabela 27. Udziały prezentacji leków Alpha D3, Decostriol w liczbie terapii danym lekiem.	50
Tabela 28. Roczny koszt terapii lekiem Decostriol (PPP+P).....	52
Tabela 29. Roczny koszt terapii lekiem Rocaltrol (PPP+P).....	52

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Detriol.	23
---	----

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Piśmiennictwo

AKL Detriol 2022

[REDACTED]. Detriol (kalcytriol) w leczeniu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. Analiza Kliniczna. Aestimo s.c. Kraków 2022.

AOTMiT 2016

Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.

Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>

AOTMiT REK 17/2015

Rekomendacja nr 17/2015 z dnia 17 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Rocaltrol (Calcitriolum), kapsułki á 0,5 µg oraz krople á 1 µg/ml we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hypofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Dostępne on-line pod adresem https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2014/281/REK/RP_17_2015_Rocaltrol.pdf

Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.

APD Detriol 2022

[REDACTED]. Detriol (kalcytriol) w leczeniu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. Analiza Problemu Decyzyjnego. . Aestimo s.c. Kraków 2022.

ChPL Alfadiol 2021

Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfadiol. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.

ChPL Decostriol 2020

Charakterystyka Produktu Leczniczego Decostriol. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.

ChPL Detriol 2022

Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.sunfarm.pl/library/2022/09/21/166374707734.pdf>

Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.

Kiattisunthorn 2011

Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul . Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. Nephrology (Carlton) 2011; 16(02.01.1900):277-284.

Moe 2008

Moe S, Wazny LD, Martin J. Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. Can J Clin Pharmacol 2008; 15(1):e36-43.

MZ 08/01/2021

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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.

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

<i>MZ 20/10/2022</i>	Obwieszczenie z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku.
<i>MZ 22/09/2022</i>	Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktów leczniczych z substancją Alfacalcidolum oraz Calcitriolum. PLD.454.64.2022.IM. Warszawa, 22 września 2022. Dostępne on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-dostepnosci-produktow-leczniczych-z-substancja-alfacalcidolum-oraz-calcitriolum Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
<i>MZ 23/12/2021</i>	Minister Zdrowia. Odpowiedź na interpelację poselską. PLD.050.82.2021.AK. Warszawa, 23 grudnia 2021. Dostępne on-line pod adresem: https://orka2.sejm.gov.pl/INT9.nsf/klucz/ATTCA4JNQ/%24FILE/i28810-o1.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
<i>Rosery 2006</i>	Rosery H, Bergemann R, Marx SE, Boehnke A, Melnick J, Sterz R, Williams L. Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis. Clin Drug Investig. 2006;26(11):629-38. doi: 10.2165/00044011-200626110-00002. PMID: 17163297.
<i>RPL 2022</i>	Rejestr Produktów Leczniczych. Dostępne on-line pod adresem: https://rejestrzy-medyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
<i>RRM 2022</i>	Rozporządzenie w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za prace w 2023 roku. Dostęp on-line: https://www.gov.pl/web/premier/rozporzadzenie-w-sprawie-wysokosci-minimalnego-wynagrodzenia-za-prace-oraz-wysokosci-minimalnej-stawki-godzinowej-w-2023-r Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
<i>Saha 2021</i>	Saha S, Sreenivas V, Goswami . Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(7):2092-2102.
<i>Ulotka Alpha D3 2022</i>	Ulotka dla pacjenta dot. stosowania leku Alpha D3 z dnia 2022-09-14. Dostępne on-line pod adresem: https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc193428/alpha-d3-ulotka.pdf Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
<i>Ustawa 2011</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.