

Analiza Problemu Decyzyjnego

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]
[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	7
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO	15
1 Cel opracowania.....	16
2 Opis problemu zdrowotnego.....	16
2.1 Metabolizm witaminy D ₃ i jej rola w chorobach przytarczyc i regulacji gospodarki mineralnej	16
2.2 Wtórna nadczynność przytarczyc (ICD-10: E21.1) z osteodystrofią nerkową i przewlekłą niewydolnością nerek.....	18
2.2.1 Etiologia i patofizjologia	19
2.2.2 Rozpoznanie	19
2.2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny i rokowanie	20
2.2.4 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc z osteodystrofią nerkową i przewlekłą niewydolnością nerek.....	21
2.2.4.1 Wytyczne kliniczne	22
2.2.5 Epidemiologia.....	26
2.2.6 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	28
2.3 Niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E.20) z hipokalcemią	29
2.3.1 Etiologia i patofizjologia	30
2.3.2 Obraz kliniczny	30
2.3.3 Rozpoznanie	31
2.3.4 Przebieg naturalny i rokowanie.....	34
2.3.5 Leczenie niedoczynności przytarczyc	35
2.3.5.1 Wytyczne kliniczne	36
2.3.6 Epidemiologia.....	39
2.3.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	39
2.4 Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ICD-10: E83.3)	41
2.4.1 Etiologia i patofizjologia	41
2.4.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	41
2.4.3 Rozpoznanie	42
2.4.4 Epidemiologia.....	43

2.4.5	Leczenie dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej	43
2.4.5.1	Wytyczne kliniczne	44
2.4.6	Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne	45
2.5	Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>).....	47
3	Wybór populacji docelowej.....	53
4	Liczebność populacji docelowej	53
5	Opis ocenianej interwencji – Detriol (kalcytriol).....	56
5.1	Charakterystyka produktu leczniczego	56
5.1	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	61
6	Rekomendacji agencji HTA dla produktu leczniczego Detriol.....	61
6.1	Rekomendacje AOTMiT	61
6.2	Rekomendacje zagraniczne	61
7	Dobór komparatorów.....	62
8	Dobór punktów końcowych	65
9	Zakres analiz.....	66
9.1	Analiza kliniczna.....	66
9.2	Analiza ekonomiczna	67
9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	68
10	Załączniki.....	70
10.1	Opis komparatora – alfakalcydol	70
10.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	74
10.2	Analogi witaminy D refundowane w Polsce w leczeniu rozpatrywanych jednostek chorobowych.....	75
10.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy	76
10.4	Wkład autorów w opracowanie raportu	78
	Spis Tabel.....	79
	Spis Wykresów.....	80
	Piśmiennictwo	81

Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APS-1	Autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruźcовой typu 1
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
Ca	Wapń
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
cAMP	Cykliczny adenozybononofosforan
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EKG	Elektrokardigram
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>)
FFH	Rodzinna hiperkalcemia hipokalcjoryczna
FGF-23	Czynnik wzrostu fibroblastów 23
FSH	Folitropina
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny (gonadoliberyna)
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LH	Lutropina
MR	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

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

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	Przewlekła choroba nerek
Pi	Fosforany nieorganiczne
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTH	Parathormon
PTHrP	Peptyd podobny do parathormonu
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RTG	Rentgenogram
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TRP	Wskaźnika reabsorpcji fosforanów (z ang. <i>tubular reabsorption for phosphate</i>)
TSH	Tyreotropina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

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 raportu jest zdefiniowanie schematu PI-COS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), aktywnego metabolitu witaminy D, w refundacji aptecznej, 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.

Problem zdrowotny

W osoczu **witaminy D** występują pod postacią nieaktywnych biologicznie form, jako **ergokalcyferol (witamina D₂)** oraz **cholekalcyferol (witamina D₃)**. Formą powszechnie występującą u ludzi (około 90% całej puli witaminy D) jest witamina D₃, powstająca głównie podczas syntezy skórnej z udziałem słonecznego promieniowania UV. Obie formy ulegają hydroksylacji, najpierw w wątrobie do metabolitów 25-monohydroksylowanych 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃

(**kalcydiol**), a następnie w nerce (1α-hydroksylacja) do najbardziej aktywnego biologicznie **kalcytriolu**, czyli metabolitów: 1,25(OH)₂D₂ i 1,25(OH)₂D₃.

W przebiegu wszystkich rozpatrywanych schorzeń dochodzi do zaburzenia gospodarki mineralnej wapniowo-fosforanowej kontrolowanej poprzez wydzielanie PTH oraz zaburzenia metabolizmu witaminy D.

- Wtórna nadczynność przytarczyc to odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH przez wtórnie przerośnięte przytarczycę wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc. Jej przyczynami są niedobór aktywnych metabolitów witaminy D (brak 1α-hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach), hipokalcemia i hiperfosfatemia. Schorzenie to nie jest jednostką izolowaną i występuje najczęściej w przebiegu przewlekłej choroby nerek przy wartościach eGFR <45 ml/min/1,73 m², a więc u pacjentów w stadiach G3b-G5 określanych zgodnie z klasyfikacją KDIGO. W przebiegu naturalnym wtórnej nadczynności przytarczyc może występować ostrodystrofia nerkowa będąca postępującym zaburzeniem struktury kości w następstwie zbyt szybkiego metabolizmu kości, objawiającym się bólem kości i stawów, samoistnymi złamaniami kości. Zgodnie z danymi z badania *Global Burden of Disease 2017* w Polsce w 2017 r. na przewlekłą chorobę nerek chorowało 4 335 349 osób (współczynnik chorobowości 7 271 : 100 000 mieszkańców). W tym samym roku z powodu przewlekłej choroby nerek odnotowano 3 442 zgonów (współczynnik zgonów 4,8 : 100 000 mieszkańców).

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

Ocenia się, że w 4. stadium PChN około 70% osób ma powikłania mineralno-kostne, a w stadium 3. około 36%.

- Niedoczynność przytarczyc to stan wynikający z niedoboru PTH w tkankach docelowych, który może mieć różne podłoże. Przyczynami idiopatycznej niedoczynności przytarczyc jest brak przytarczyc będący następstwem wad wrodzonych (zespół DiGeorge'a) lub wrodzona niedoczynność przytarczyc dziedziczona w sposób sprzężony z płcią lub autosomalnie. Wtórna niedoczynność przytarczyc może być spowodowana hiperkalcemią PTH-niezależną, hiperkalcemią spowodowaną mutacją aktywującą receptora PTH-1 (zespół Jensena) lub mutacją aktywującą receptora wapniowego, sprzyjającą napływowi jonów wapnia do przytarczyc. Przyczyną rzekomej niedoczynności przytarczyc jest genetycznie uwarunkowany defekt przekazywania sygnału po połączeniu się receptora PTH-PTHrP z jego ligandem. Możliwe jest również wyróżnienie pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc, która stanowi dość częste powikłanie zabiegów operacyjnych na tarczycy, którego bezpośrednią przyczyną może być usunięcie, uszkodzenie lub niedokrwienie przytarczyc spowodowane podwiązaniem naczyń krwionośnych. U chorych występują objawy hipokalcemii (w postaci pierwotnej) lub hiperkalcemii (w postaci wtórnej zespołu Jensena), niskie stężenie PTH oraz inne objawy (psychiczno-mózgowe, sercowo-naczyniowe). Przewlekła niedoczynność przytarczyc jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stąd brak wiarygodnych oszacowań

epidemiologicznych. Szacuje się, że chorobowość związana z tą jednostką wynosi 6,4-37 : 100 000 osobo-lat, natomiast zapadalność 0,8-2,3 : 100 000 osobo-lat. Przyjmuje się, że pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków. W Rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leku Rocaltrol zaznaczono, iż eksperci kliniczni wskazali na brak możliwości dokładnego oszacowania wielkości polskiej populacji chorych na niedoczynność przytarczyc. Szacunki oscylują między wartością 100 a 500 dzieci rocznie, a liczbę nowych przypadków szacują na 10-30/rok. Należy przy tym nadmienić, że oszacowania te dotyczyły wyłącznie pacjentów pediatrycznych.

- Dziedziczna (wrodzona) krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki. U jej podłoża leżą mutacje różnych genów, jednak najczęściej dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący. Badania nad patogenezą krzywicy hipofosfatemicznej i znaczeniem czynnika fosfaturycznego, jakim okazał się czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23), pozwoliły na zastosowanie podziału na krzywice hipofosfatemiczne zależne (w których leczeniu stosuje się aktywne metabolity witaminy D) i niezależne od FGF-23. U wszystkich pacjentów występują zaburzenia wzrostu, deformacje kości obejmujące również twarzoczaszkę, zaburzenia budowy i struktury zębów, osłabienie siły mięśniowej i wydolności wysiłkowej. Chłopcy wykazują znacznie

cięższe zaburzenia niż heterozygotyczne dziewczęta. Jednostka ta zaliczana jest do chorób rzadkich (ORPHA:437). Krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X występuje z częstością 1 : 20 000 żywych urodzeń (15-20 nowych przypadków/rok). W opinii ekspertów zapadalność w Polsce wynosi od ok 4-5 pacjentów/rok do ok 10 pacjentów/rok.

Oceniana interwencja i dobór populacji docelowej i

Kalcytriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) jest jednym z najważniejszych aktywnych metabolitów witaminy D₃. Metabolit ten jest normalnie wytwarzany w nerkach ze swojego prekursora – kalcydiolu $25(\text{OH})\text{D}_3$. Kalcytriol wspomaga wchłanianie wapnia w jelitach i reguluje mineralizację kości.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza przewlekle dializowanych, wytwarzanie endogenego kalcytriolu coraz bardziej się zmniejsza, a nawet może ulec całkowitemu zahamowaniu. Wynikająca z tego hiperkalcemia i wtórna nadczynność przytarczyc są głównymi przyczynami metabolicznej choroby kości w niewydolności nerek. Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc.

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 kalcytriol.

U pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, leczenie kalcytriolem zmniejsza

kanalikową eliminację fosforanów i normalizuje rozwój kości w połączeniu z równoczesnym leczeniem fosforanami.

W ramach niniejszych analiz populację docelową określono zgodnie z zakresem wskazania rejestracyjnego dla leku Detriol, jako dorosłych pacjentów z:

- ciężką lub postępującą wtórną nadczynność 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.

Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Przeprowadzone wyszukiwania wytycznych klinicznych wskazują, że jako element leczenia objawowego we wszystkich rozpatrywanych jednostkach chorobowych zaleca się przyjmowanie aktywnych biologicznie postaci witaminy D – kalcytriolu lub ich syntetycznych prekursorów - alfakalcydolu. Ponieważ alfakalcydol jest pochodną hydroksylowaną w pozycji 1, dla jego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest hydrosylacja w wątrobie

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. Z inicjatywy Ministra Zdrowia zostały

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

podjęte działania, aby utrzymać produkcję leku w Polsce, w wyniku czego został podpisany w tej sprawie list intencyjny pomiędzy firmami Glaxo-SmithKline 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 mcg); Genesis Pharm (produkt: Alpha D3 kapsułki po 0,25 mcg oraz 0,5 mcg, Alfacalcidol Kapsler kapsułki 0,25 mcg, 0,5 mcg oraz 0,1 mcg) i PharmaVitae (produkt: Alfadiol, kapsułki miękkie po 0,25 mcg oraz 1 mcg). 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 mcg oraz 0,5 mcg dystrybuowany przez hurtownię Sun Farm. Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu *gdziepolek.pl* w okresie po wydaniu komunikatu MZ, w polskich aptekach dostępne były produkty lecznicze Alfadiol oraz Alpha D3 oraz Decostriol. 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 alfacalcidolu 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 analogów tej witaminy.

W 2015 r. Prezes AOTMiT wydał zgodę na import docelowy leku Rocaltriol (*calcitriolum*), 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. Produkt ten wciąż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej; nie jest również ujęty w komunikacie MZ dotyczącym importu interwencyjnego. Wydaje się jednak, że obecnie nie ma przesłanek pozwalających na stwierdzenie, że lek ten jest dostępny na terenie Polski. Lek ten nie jest bowiem wskazywany na liście produktów leczniczych, które były objęte importem docelowym w latach 2020-2021. Ponadto procedura importu docelowego umożliwia finansowanie leczenia wyłącznie w oparciu o wydanie indywidualnej zgody dla pacjenta, nie stanowi więc powszechnej praktyki.

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych dla pacjentów dorosłych z wtórną nadczynnością przytarczyc objęty jest również parakalcytol, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami (ICD-10: N25.8)”. 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 > 500 pg/ml. Chorzy włączani do tego programu nie stanowią więc populacji docelowej dla leku Detriol, z uwagi na fakt, że doszło do nich do

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

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 aktywnych biologicznie postaci witaminy D (kalcytriolu) i ograniczony dostęp do tej formy leczenia wydaje się zasadnym przyjęcie w ocenie klinicznej jako komparatora produktów leczniczych zawierających syntetyczny prekursor – alfakalcydol. Należy rozważyć ocenę porównawczą jedynie do prób klinicznych z randomizacją, ponieważ są to produkty znane od dawna i powszechnie stosowane, pomijając ostatnie ograniczenia związane z refundacją oraz dostępnością tych leków, nie ma alternatywy u pacjentów wymagających zastosowania aktywnego metabolitu witaminy D lub jego syntetycznego prekursora. Należy ponadto podkreślić, że same preparaty są dobrze przebadane, a włączenie wszystkich dostępnych badań byłoby nadmiarowe, utrudniłoby selekcję najbardziej wiarygodnych i istotnych danych klinicznych

W oparciu o rzeczywista dostępność produktów leczniczych zawierających alfakalcydol w analizie ekonomicznej uwzględniono jako komparator produkt leczniczy - Alpha D3 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich. W analizie klinicznej nie stosowano ograniczenia ze względu na nazwę handlową. Jednocześnie w samej ocenie ekonomicznej i wpływu na system płatnika, uwzględniając fakt braku refundacji ocenianych leków, można uwzględnić jako komparator dodatkowych różne postacie handlowe kalcytriolu obecnie stosowane przez pacjentów.

Zakres analiz

Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - wiek powyżej 18 r.ż. oraz rozpoznanie:
 - ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek
 - hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc

- (pooperacyjna, idiopatyczna i rze-
koma niedoczynność przytarczyc)
- dziedzicznej krzywicy hipofosfate-
micznej
 - **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – kalcy-
triol dawkowany zgodnie z ChPL dla pro-
duktu leczniczego Detriol;
 - **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – alfa-
kalcydol dawkowany zgodnie z ChPL dla
produktu leczniczego Alfadiol lub Alpha D3
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – re-
gulacja gospodarki wapniowo-fosforano-
wej; dodatkowe parametry laboratoryjne
związane z oceną gospodarki wapniowo-
fosforanowej; zmiana stężenia parathor-
monu (w przypadku nadczynności przytar-
czyc); częstość hiperkalcemii i hiperfosfate-
mii oraz bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study
design*)** – badania kliniczne z randomizacją i
grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadze-
nie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na pod-
stawie danych Urzędu Rejestracji Produktów
Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produk-
tów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków
(EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz
agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych
Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administra-
tion*).

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana
w celu oceny zasadności ekonomicznej stoso-
wania produktu leczniczego w populacjach do-
celowych określonych we wniosku.

W przypadku wykazania istotnych różnic między
rozważaną interwencją, a komparatorem jed-
nostką wyników zdrowotnych w analizie

ekonomicznej powinny być lata życia skorygo-
wane o jakość (QALY). Wówczas wynik analizy
ekonomicznej należy przedstawić w postaci in-
krementalnego wskaźnika kosztów-użyteczno-
ści ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodat-
kowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY)
w przypadku zastosowania wnioskowanej tech-
nologii zamiast komparatora. W przypadku
braku istotnych różnic w efektywności klinicznej
między porównywanymi strategiami leczenia,
zaleca się przeprowadzenie analizy minimaliza-
cji kosztów w horyzoncie czasowym zapewnia-
jącym odzwierciedlenie wszystkich istotnych
różnic w kosztach (*AOTMIT 2016, MZ
08/01/2021*).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie
produktu leczniczego Detriol w ramach listy ap-
tecznej, analizę należy przeprowadzić z per-
spektywy płatnika zobowiązanego do finanso-
wania świadczeń ze środków publicznych w Pol-
sce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z per-
spektywy wspólnej, uwzględniając koszty bez-
pośrednie związane z rozważanym problemem
zdrowotnym (*MZ 08/01/2021*). W przypadku,
gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji za-
miast refundowanej technologii alternatywnej
prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia
całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia
potencjału produkcyjnego społeczeństwa, za-
sadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo
z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy
wnioskowane warunki objęcia refundacją obej-
mują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang.
Risk Sharing Scheme), analizę ekonomiczną na-
leży wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z
uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno
uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011
r. o refundacji leków, środków spożywczych
specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz
wyrobów medycznych, Rozporządzenia

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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Detriol w ramach listy aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Detriol jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Detriol w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej we wnioskowanych wskazaniach.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Detriol. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia w ocenianych

populacjach. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2016) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, počawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

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 analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

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
PROBLEMU
DECYZYJNEGO**

AE

1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), aktywnego metabolitu witaminy D, w refundacji aptecznej, 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.

2 Opis problemu zdrowotnego

2.1 Metabolizm witaminy D₃ i jej rola w chorobach przytarczyc i regulacji gospodarki mineralnej

Witamina D występuje w dwóch formach chemicznych: **D₂ (ergokalcyferol)** i **D₃ (cholekalcyferol)**, które różnią się obecnością podwójnego wiązania pomiędzy atomami węgla 22 i 23 oraz grupy metylowej połączonej z atomem węgla 24. Formą powszechnie występującą u ludzi jest witamina D₃, powstająca głównie podczas syntezy skórnej z udziałem słonecznego promieniowania UV. Stanowi ona około 90% całej puli witaminy D w organizmie (Bartoszewicz 2013).

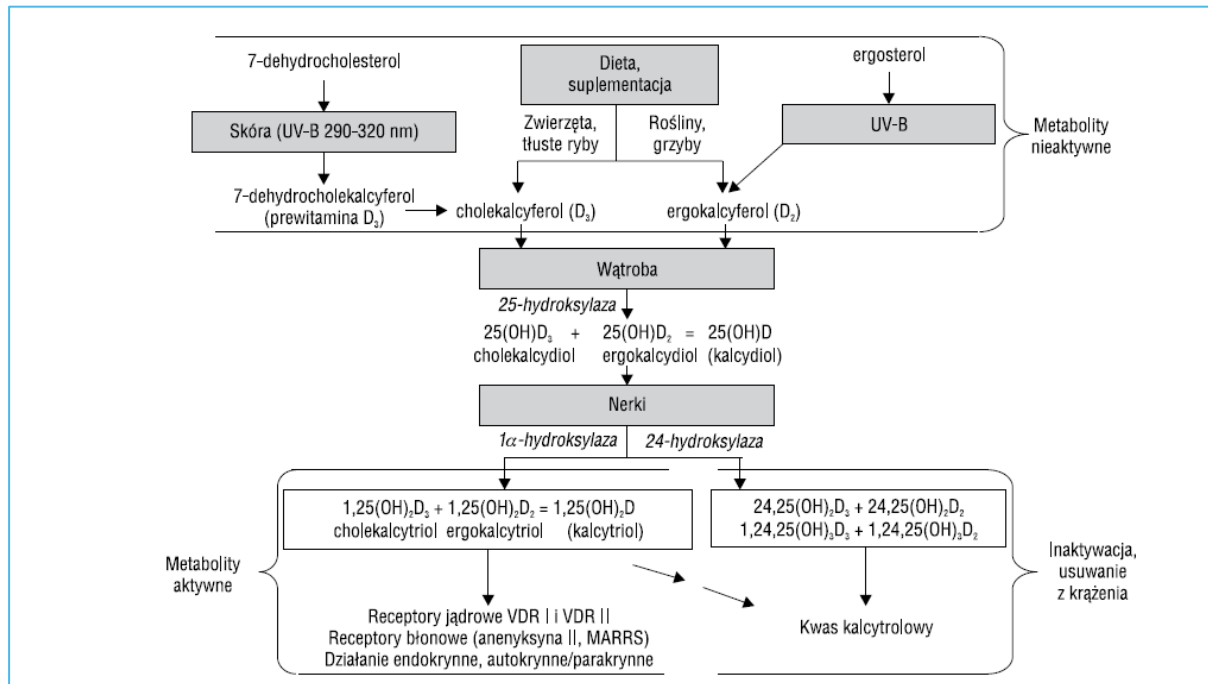
Witamina D produkowana lub dostarczana do organizmu jest transportowana w krwiobiegu do wątroby w formie związanej, głównie ze specyficznym białkiem wiążącym witaminę D (VDBP, z ang. *vitamin D binding protein*), natomiast jej nadmiar jest magazynowany przede wszystkim w tkance tłuszczowej mięśniach (Bartoszewicz 2013).

Obie formy witaminy D, D₂ i D₃ ulegają hydroksylacji, najpierw w wątrobie do metabolitów 25-monohydroksylowanych 25(OH)D₂ i 25(OH)D₃ (**kalcydiol**), a następnie w nerce (1 α -hydroksylacja) do najbardziej aktywnego biologicznie **kalcytriolu**, czyli metabolitów: 1,25(OH)₂D₂ i 1,25(OH)₂D₃ (Bartoszewicz 2013). Procesy te przedstawiono na schemacie 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

Wykres 1. Synteza i metabolizm witaminy D (Bartoszewicz 2013).



Synteza kalcytriolu jest kontrolowana w nerkach w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, a jego wysokie stężenie hamuje syntezę parahormonu (PTH) na poziomie genetycznym (Bartoszewicz 2013).

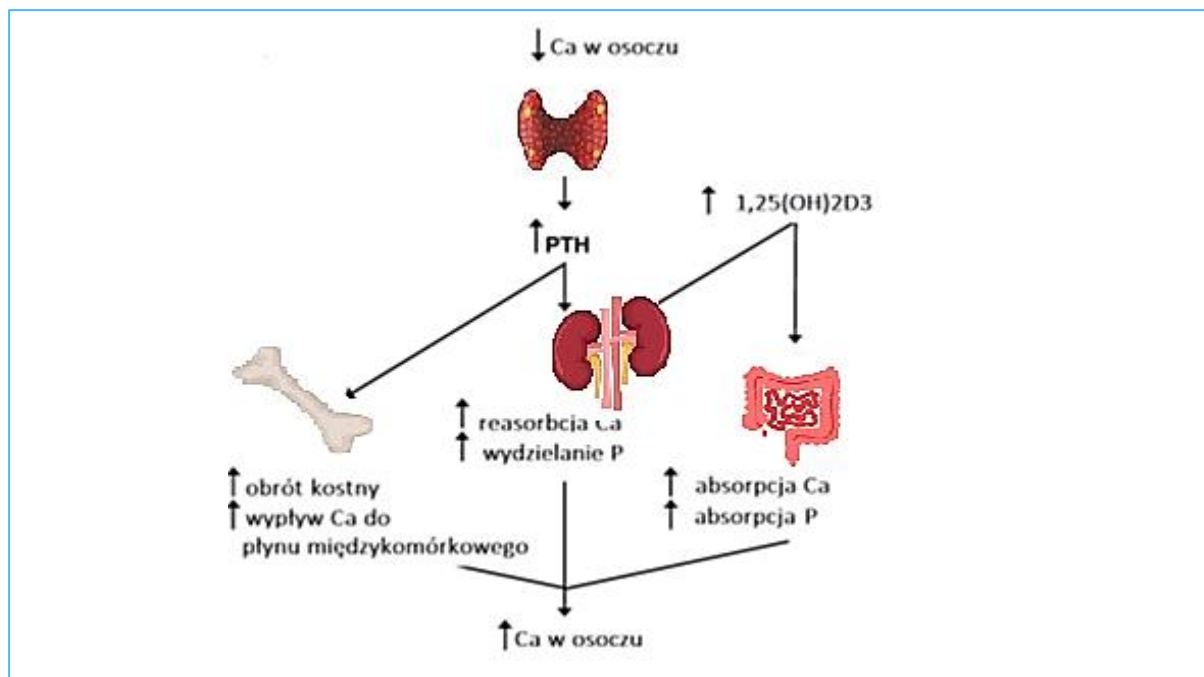
PTH jest wydzielany przez przytarczycy. W stężeniu fizjologicznym PTH wywiera istotne działanie na procesy tworzenia i przebudowy kości, powoduje wzrost kalcemii i fosfaturii oraz zmniejszenie fosfatemii; przy nadmiarze PTH przeważa efekt osteolityczny. Głównym regulatorem wydzielania PTH jest stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy – hipokalcemia je pobudza, a hiperkalcemia hamuje. **Ważnymi czynnikami hamującymi wydzielanie PTH są również witamina D oraz jej aktywne metabolity, np. 1,25(OH)₂D₃.** PTH zwiększa syntezę 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (1,25(OH)₂D₃) w nerkach i wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach dalszych, a hamuje wchłanianie zwrotne fosforanów. Za pośrednictwem 1,25(OH)₂D₃ zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów w jelitach. Hiperfosfatemia z kolei powoduje zmniejszenie kalcemii, hamowanie syntezy 1,25(OH)₂D₃ oraz bezpośrednio pobudza wydzielanie PTH torem niezależnym od hipokalcemii i niedoboru 1,25(OH)₂D₃. Zmniejszenie stężenia fosforu nieorganicznego pobudza syntezę 1,25(OH)₂D₃, nawet w przypadku nieobecności PTH. Z kolei kalcytonina – hormon wydzielany przez komórki przypęcherzykowe tarczycy (tzw. komórki C) hamuje działanie osteolityczne PTH i 1,25(OH)₂D₃, zwiększa wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym, pobudza syntezę

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

1,25(OH)₂D₃ w nerkach; odgrywa mniejszą rolę w regulacji stężenia wapnia w surowicy (Franeck 2022a). Procesy te zobrazowano na schemacie poniżej.

Wykres 2. Gospodarka wapniowo-fosforanowa (Rejnmark 2020).



Alfakalcydol jest syntetycznym prekursorem kalcytriolu. Ponieważ alfakalcydol jest pochodną hydroksylowaną w pozycji 1, dla jego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest hydroksylacja w wątrobie (ChPL Alfadiol 2021).

2.2 Wtórna nadczynność przytarczyc (ICD-10: E21.1) z osteodystrofią nerkową i przewlekłą niewydolnością nerek

Wtórna nadczynność przytarczyc to odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH przez wtórnie przeobrażone przytarczycy wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc (Kokot 2022). Wg klasyfikacji ICD-10 wtórna nadczynność przytarczyc oznaczana jest kodem E21.1 (ICD-10 2019), natomiast zgodnie z klasyfikacją ICD-11 kodem 5A51.1 (ICD-11 2022). Wtórnej nadczynności przytarczyc nie należy jednak postrzegać jako zaburzenia izolowanego, ale jako element całego spektrum zaburzeń związanych z upośledzeniem czynności wydalniczej nerek (Nowicki 2009).

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

2.2.1 Etiologia i patofizjologia

Przyczynami wtórnej nadczynności przytarczyc są niedobór aktywnych metabolitów witaminy D, hipokalcemia i hiperfosfatemii (Franeek 2022). U pacjentów dorosłych hipokalcemia jest najczęściej wynikiem hiperfosfatemii w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. Wystąpienie hipokalcemii pobudza wydzielanie PTH i wtórnie uruchamia mechanizmy zwiększające stężenie wapnia we krwi (nasiloną osteolizę, zwiększenie wchłaniania zwrotnego wapnia w cewkach nerkowych, wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego za pośrednictwem $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Kokot 2022)). W razie przewlekłego niedostatecznego uruchomienia tych mechanizmów wyrównawczych dochodzi do przerostu i rozrostu przytarczyc typu mono- lub poliklonalnego, a czynność przerośniętych przytarczyc może z czasem ulec autoimmunizacji. Stan ten jest spotykany zwłaszcza u pacjentów leczonych hemodializami lub dializami otrzewnowymi (Franeek 2022).

2.2.2 Rozpoznanie

Rozpoznanie najczęściej oparte jest o wywiad medyczny i uwzględnioną w nim przewlekłą chorobę nerek (Kokot 2022). **Przewlekłą chorobę nerek** (PChN) definiuje się wg *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) jako utrzymujące się powyżej 3 miesięcy nieprawidłowości budowy lub czynności nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminuria, nieprawidłowości osadu moczu, zaburzenia czynności cewek nerkowych, nieprawidłowości strukturalne w badaniach obrazowych, nieprawidłowości histopatologiczne, stan po przeszczepieniu nerek), mające znaczenie dla zdrowia. Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR – kategoria/stadium G oraz albuminurii – kategoria/stadium A, co przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (Myśliwiec 2022a).

Kategoria/stadium G	Zakres wartości GFR (ml/min/1,73 m ²)	Opis kategorii GFR
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone
G2	60–89	nieznacznie zmniejszone
G3a	45–59	nieznacznie lub umiarkowanie zmniejszone
G3b	30–44	umiarkowanie lub znacznie zmniejszone
G4	15–29	znacznie zmniejszone
G5	<15	niewydolność nerek

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. Kategorie/stadia A w przewlekłej chorobie nerek (*Myśliwiec 2022a*).

Kategoria/stadium A	Zakres wartości albuminurii		Opis kategorii albuminurii
	Dobowa utrata z moczem (mg/dl)	Wskaźnika albumina/ kreatynina (mg/g)	
A1	<30	<30	prawidłowa lub nieznacznie zwiększona
A2	30–300	30–300	umiarkowanie zwiększona
A3	>300	>300	znacznie zwiększona

Przewlekłą niewydolność nerek definiuje się jako stadium G5 (GFR <15 ml/min/1,73 m²) (*Myśliwiec 2022a*), jednak wtórna nadczynność przytarczyc i zaburzenia mineralne i kostne w przebiegu przewlekłej choroby nerek pojawiają się przy GFR <45 ml/min/1,73 m² (*Franek 2022, Myśliwiec 2022b*), a więc u pacjentów w stadiach G3b-G5.

W diagnostyce uwzględnia się wyniki badań laboratoryjnych (retencja ciał azotowych, białkomocz, krwinkomocz, wałczkomocz, izostenuria/anuria, zwiększenie stężenia PTH w surowicy, niskie stężenie 1,25(OH)₂D₃, zwiększone stężenie FGF-23 i zmniejszenie stężenia białka Klotho) oraz hematologicznych i wynik badania przedmiotowego (bladość skóry, upośledzenie czynności układu ruchu) (*Kokot 2022, Franek 2022*). Badania obrazowe mogą ujawniać powiększenie przytarczyc. Rozpoznanie ustala się po stwierdzeniu hipokalcemii i zwiększonego stężenia PTH (*Franek 2022*).

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić przede wszystkim metaboliczne i niemetaboliczne choroby kości. U pacjentów z podejrzeniem utraty wapnia z moczem należy ocenić kalciurię i wskaźniki czynności cewek nerkowych (wydalanie z moczem H⁺, glukozy, fosforanów i aminokwasów) (*Franek 2022*). Pewne rozpoznanie osteodystrofii nerkowej można ustalić wyłącznie na podstawie biopsji kości (*Myśliwiec 2022b*).

2.2.3 Obraz kliniczny i przebieg naturalny i rokowanie

Obraz kliniczny wtórnej nadczynności przytarczyc zależy od przyczyny wywołującej i stopnia niewydolności wydalniczej nerek (*Kokot 2022*). Wtórna nadczynność przytarczyc nie ma specyficznych objawów (*AOTMiT 2016a*). W **przebiegu naturalnym** wtórnej nadczynności przytarczyc może występować **ostedystrofia nerkowa** będąca postępującym zaburzeniem struktury kości w następstwie zbyt szybkiego metabolizmu kości, objawiającym się bólem kości i stawów, samoistnymi złamaniami kości (*Myśliwiec 2022*), osłabieniem mięśni oraz zwapnieniem tkanek miękkich (*Myśliwiec 2022b*). Całokształt zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i ich następstw klinicznych określany jest obecnie pojęciem

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

„powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek” (PChN-PMK) (Nowicki 2009). U chorych może także niekiedy występować uporczywy świąd (AOTMiT 2016a).

Rokowanie zależy od przebiegu choroby podstawowej i czasu jej trwania. Nasilenie zmian kostnych jest uwarunkowane stopniem autoimmunizacji wydzielania PTH przez przerośnięte przytarczycy. Od tych samych czynników zależy również rodzaj i nasilenie powikłań wtórnej nadczynności przytarczyc (Franek 2022). Wtórna nadczynności przytarczyc związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu z powodu chorób układu krążenia na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych, czyli odkładania się depozytów wapniowo-fosforanowych w różnych tkankach (np. naczyniach krwionośnych, sercu, nerkach). Na skutek zwapnienia tętnic oraz nacieku przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek płaców, ud i pośladków (AOTMiT 2016a).

2.2.4 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc z osteodystrofią nerkową i przewlekłą niewydolnością nerek

Leczenie przyczynowe polega na osiągnięciu kontroli PChN. **Leczenie objawowe** polega na podawaniu:

- węglanu wapnia lub octanu wapnia, jako suplementacji wapnia oraz w celu wiązania fosforanów w przewodzie pokarmowym;
- **aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub jej analogów** (np. alfakalcydolu lub parikalcytolu);
- niewapniowych związków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym (węglanu sewelameru lub węglanu lantanu, cytrynianu żelaza);
- kalcymimetyków (np. cynakalcetu, etelakcytedu, ewokalcetu) (Kokot 2022).

Stosuje się również **leczenie zabiegowe**, wpływające bezpośrednio na komórki przytarczyc wydzielające PTH przez hamowanie wytwarzania PTH oraz redukcję ich czynnej masy. Paratyreoidektomia (chirurgiczne usunięcie przytarczyc) jest wykonywana jedynie w przypadkach ciężkiej wtórnej nadczynności przytarczyc odpornej na farmakoterapię (stężenie PTH > 800 pg/ml — 88 pmol/l) przy współwystępowaniu hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii i/lub wysokiego iloczynu wapniowo-fosforanowego (Nowicki 2009).

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

2.2.4.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z wtórną nadczynnością przytarczyc z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek. W jego wyniku odnaleziono zalecenia:

- Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii (*Nowicki 2013*);
- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (KDIGO 2017)*;
- *European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)/European Renal Osteodystrophy (EUROD) (Evenepoel 2021)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE 2021)*;
- *Canadian Society of Nephrology (CSN) (Holden 2020)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2022 r.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu PchN w stadium 5 wg KDIGO i zwiększonym stężeniu PTH celowe jest rozpoczęcie podawania **witaminy D** (*Evenepoel 2021*), **kalcytriolu, alfakalcydolu** (*NICE 2021, Nowicki 2013, KDIGO 2017*) **lub aktywnych analogów witaminy D nowej generacji** (*Nowicki 2013, KDIGO 2017*). W przypadku pacjentów z mniej zaawansowaną PChN większość organizacji wskazuje na zasadność podawania pacjentom w stadium G4 **kalcytriolu** (*Holden 2020*), **alfakalcydolu** (*Holden 2020*), **analogów kalcytriolu** (*KDIGO 2017 – niedializowanym, Holden 2020*), **lub witaminy D** (*KDIGO 2017 – niedializowanym, Evenepoel 2021 – wszystkim*).

Ponadto w wytycznych *KDIGO 2017* zaleca się, by leczenie witaminą D, kalcytriolem/alfakalcydołem (z możliwością dołączenia leków antyresporcyjnych) wprowadzić u pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki z eGFR większym niż około 30 ml/min/1,73 m² i niskim poziomem mineralizacji kości.

Szczegółowo informacje zawarte w odnalezionych dokumentach 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

Tabela 3. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z wtórną nadczynnością przytarczyc z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D ₃ i jej metabolitów	
Zalecenia krajowe	
Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii [Nowicki 2013]	<p><u>Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w PChN w stadium 3–4:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w stadiach tych optymalne stężenia PTH w surowicy nie są znane, chociaż najpewniej zbliżone są do prawidłowych, zgodnych z normą laboratoryjną. W przypadku zwiększonych ponad normę stężeń PTH należy w pierwszej kolejności korygować inne zaburzenia mogące być tego przyczyną, takie jak: hiperfosfatemia, hipokalcemia i niedobór witaminy D. Zalecane metody postępowania obejmują ograniczenia podaży fosforu w diecie, podawanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, suplementację wapnia i podawanie preparatów witaminy D (w postaci nieaktywnej, a w razie oporności na leczenie postaci aktywnej); nie ustalono do tej pory wskazań do podawania kalcymimetyków w tej grupie chorych; <u>nie można określić stopnia zaawansowania PChN, przy którym należy rozpocząć podawanie aktywnych preparatów witaminy D, wydaje się jednak, że podstawową przesłanką do takiego leczenia powinny być zwiększające się stężenia PTH w surowicy, przy braku skuteczności podawania nieaktywnej witaminy D (np. cholekalciferolu) i po skorygowaniu ewentualnej hiperfosfatemii lub hiperkalcemii;</u> aktywne postaci witaminy D mogą różnić się zdolnością do wywoływania hiperkalcemii, pomimo podobnej skuteczności w obniżaniu stężenia PTH w surowicy. Aktywne analogi witaminy D nowej generacji (parykalcytol, dokserkalciferol i inne) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż kalcytriol lub alfakalcydol; przy ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu PTH w surowicy przekraczającym znacząco górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) odpornej na farmakoterapię z wykorzystaniem preparatów aktywnej witaminy D i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyreoidektomię
	<p><u>Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w PchN w stadium 5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zalecane zakresy stężeń PTH w surowicy stanowią 2–9-krotność górnego zakresu normy laboratoryjnej. W sytuacji szybkich zmian stężenia PTH w surowicy, należy określić ich trend i podjąć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec późniejszemu przekroczeniu zalecanych wartości przy zwiększonych ponad podany powyżej zakres lub szybko zwiększających się stężeniach PTH w surowicy należy zastosować jedną z poniższych metod leczenia, opartych na podawaniu: <ul style="list-style-type: none"> kalcytriolu, alfakalcydolu lub aktywnych analogów witaminy D nowej generacji, kalcymimetyku, szczególnie u chorych po zabiegu (zabiegach) operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakami/gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, na przykład niewydolności serca, skojarzonego leczenia aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków; należy przestrzegać następujących dodatkowych zasad: <ul style="list-style-type: none"> przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale również wapnia i fosforu w surowicy,

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

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D₃ i jej metabolitów

- dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków obniżających stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany niezawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany),
- przy wystąpieniu hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii należy zredukować dawkę lub zaprzestać podawania preparatów witaminy D,

Wytyczne zagraniczne

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [KDIGO 2017]

- U pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki z eGFR większym niż około 30 ml/min/1,73 m² i niskim poziomem mineralizacji kości, sugeruje się leczenie **witaminą D, kalcytrolem/alfakalcydolem** i/lub środkami antyresorpcyjnymi [2D]. Sugeruje się, że na wybór leczenia ma wpływ obecność PChN powikłanej mineralną chorobą kości, na co wskazują nieprawidłowe poziomy wapnia, fosforanów, PTH, fosfataz alkalicznych i 25(OH)D [2C].
- U niedializowanych pacjentów z PChN w stadium G3a–G5 wg KDIGO optymalny poziom PTH nie jest znany. Sugeruje się jednak, że pacjenci ze stopniowym wzrostem lub uporczywym wzrostem poziomu nienaruszonego PTH powyżej górnej granicy normy powinni być oceniani pod kątem modyfikowalnych czynników, w tym hiperfosfatemii, hipokalcemii, wysokiego spożycia fosforanów i **niedoboru witaminy D** [2C].
- U niedializowanych pacjentów **dorosłych z PChN w stadium G3a–G5 wg KDIGO sugeruje się, aby nie stosować rutynowo analogów kalcytriolu i witaminy D** [2C]. Rozsądne jest **zastrzeżenie stosowania analogów kalcytriolu i witaminy D dla pacjentów z PChN w stadium G4–G5 wg KDIGO z ciężką i postępującą nadczynnością przytarczyc** [rekomendacja bez stopnia].
- **U dzieci można rozważyć zastosowanie analogów kalcytriolu i witaminy D** w celu utrzymania stężenia wapnia w surowicy krwi w normalny zakres odpowiedni dla wieku [rekomendacja bez stopnia].
- U pacjentów z PChN w stadium G5D wg KDIGO wymagających terapii obniżającej PTH proponujemy kalcymimetyki, **kalcytriol** lub **analogi witaminy D** lub **skojarzenie kalcymimetyków z analogami kalcytriolu lub witaminy D** [2B].

*European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)/European Renal Osteodystrophy (EUROD) [Evenepoel 2021]**

- U pacjentów z PChN w stadium G4–G5 wg KDIGO zaleca się suplementację wapniem (800–1200 mg/day, preferowana suplementacja właściwą dietą) i **witaminy D**, zgodnie z wytycznymi KDIGO.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE 2021]

- Nie zaleca się rutynowej suplementacji witaminą D w celu kontrolowania lub zapobiegania występujących w przebiegu PChN zaburzeń mineralnych i kostnych.
- **Cholekalciferol** lub **ergokalciferol** należy zastosować w leczeniu niedoboru witaminy D u osób z PChN i niedoborem witaminy D.

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

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D₃ i jej metabolitów

- Jeśli niedobór witaminy D został skorygowany i objawy zaburzeń mineralnych i kostnych w przebiegu PChN utrzymują się należy podać **alfakalcydol (1-alfa-hydroksycholekalcyferol)** lub **kalcytriol (1-25-dihydroksycholekalcyferol)** osobom z GFR mniejszym niż 30 ml/min/1,73 m² (**stadium PChN G4 lub G5 wg KDIGO**). Należy monitorować stężenie wapnia i fosforanów w surowicy u osób otrzymujących suplementy alfakalcydolu lub kalcytriolu.

Odpowiedź ekspertów kanadyjskich na rekomendacje KDIGO z 2017 r. :

Canadian Society of Nephrology (CSN)
[Holden 2020]

- Przeciwnie do wytycznych KDIGO nie zaleca się rutynowego stosowania alfakalcydolu, kalcytriolu i innych analogów witaminy u pacjentów z PChN w stadium G4-5
- Sugeruje stosowanie **alfakalcydolu, kalcytriolu i innych analogów witaminy D** u pacjentów z PChN w stadium G4-5D, u których występuje ciężka i postępująca nadczynność tarczycy lub z hipokalcemią.

* w publikacji odwołano się do starszej wersji wytycznych, z 2009 r. (*KDIGO 2009*).

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

2.2.5 Epidemiologia

Wtórna nadczynność przytarczyc i zaburzenia mineralne i kostne w przebiegu przewlekłej choroby nerek pojawiają się przy $GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Myśliwiec 2022b), a więc u pacjentów w stadiach G3b-G5 przewlekłej choroby nerek określanych zgodnie z klasyfikacją KDIGO. Ocenia się, że w 4. stadium PChN około 70% osób ma powikłania mineralno-kostne, a w stadium 3. około 36% (Durlik 2015, AOTMiT 2016a).

Świat

Według wyników ogólnoświatowego badania *Global Burden of Disease 2017* przewlekła choroba nerek w 2017 roku występowała ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów (GBD 2020). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności z powodu PChN w roku 2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017 (GBD 2020)*.

	Liczba przypadków w tys. (95% CI)	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)
chorobowość	97 510 (649 209; 752 051)	8 724,1(8 124,3; 9 403,5)
zapadalność	19 736 (17 727; 21 983)	248,0 (223,9 ; 275,8)
umieralność	1 230 (1 195; 1 259)	15,9 (15,5; 16,3)

Z kolei w przeglądzie systematycznym z metaanalizą oceniających chorobowość związaną z PChN oszacowano, że w wynosi ona 13,4% (95% CI: 11,7; 15,1%) dla stadiów 1-5 oraz 10,6% (95% CI: 9,2; 12,2%) dla stadiów 3-5 (Hill 2016). Rozkład częstości poszczególnych stadiów PChN zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Epidemiologia przewlekłej choroby nerek na świecie w podziale na stadia (Hill 2016).

Stadium PChN	Kryteria	Chorobowość
1	eGFR >90 + ACR >30	3,5% (95% CI: 2,8; 4,2%)
2	eGFR 60–89 + ACR >30	3,9% (95% CI: 2,7; 5,3%)
3	eGFR 30–59	7,6% (95% CI: 6,4; 8,9%)
4	eGFR 29–15	0,4% (95% CI: 0,3; 0,5%)
5	eGFR <15	0,1% (95% CI: 0,1; 0,1%)

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

Polska

Zgodnie z danymi z badania *Global Burden of Disease 2017 w Polsce w 2017 r. na przewlekłą chorobę nerek chorowało 4 335 349 osób*. W tym samym roku z powodu przewlekłej choroby nerek odnotowano 3 442 zgonów. Standaryzowane wiekiem współczynniki chorobowości oraz umieralności z powodu PChN dla populacji polskiej w roku 2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przewlekła choroba nerek w Polsce wg Global Burden of Disease 2017 (GBD 2020).

	Liczba przypadków w tys. (95% CI)	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)
chorobowość	4 335 349 (3 981 687; 4 770 568)	7 271 (6 702; 7 943)
zapadalność	-	-
umieralność	3 442 (3 238; 3 669)	4,8 (4,5; 5,)

W jedynym jak dotąd przeprowadzonym pilotażowym badaniu epidemiologicznym PolNef, uwzględniającym albuminurię jako główny wskaźnik PChN, chorobę tą rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18% (Król 2007, Król 2008, Jazienicka-Kiełb 2022, Rutkowski 2013). W badaniu tym przeanalizowano również rozkład częstości występowania poszczególnych stadiów PChN. Największy udział miały stadia 1 z eGFR w zakresie >90 ml/min/1,73 m² (29,2%) i 2 z eGFR w zakresie 60–89,9 ml/min/1,73 m² (61,6%) PChN, co podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Udział poszczególnych stadiów PChN w Polsce wg badania PolNef (Król 2007).

Stadium PChN	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Liczba osób w poszczególnych stadiach PChN [n (%)]
1	> 90	133 (29,2%)
2	60–89,9	281 (61,6%)
3	30–59,9	40 (8,8%)
4	15–29,9	2 (0,4%)
5	< 15	0

Według baz Narodowego Funduszu Zdrowia z powodu rozpoznania niewydolność nerek w 2019 r. leczono się 238 tys. osób. Statystyki te dotyczą jednak wyłącznie pacjentów, którym udzielono świadczeń ambulatoryjnych lub stacjonarnych sprawozdawanych z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: N.18, N.18.0, N.18.8, N.18.9, N.19. Spośród nich chorzy z rozpoznaniem PChN (ICD-10 N.18) stanowili 66,4% (158 tys. osób) (NFZ 2020).

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

Zgodnie z publikacją „Raport o stanie leczenia nerkozastępczego Polska 2021” na 31 grudnia 2021 r. w Polsce dializom poddanych było 19 416 osób. W tym samym roku współczynnik rozpoczynania dializ wśród pacjentów polskich ze schyłkową niewydolnością nerek wyniósł 144 : 1 000 000 mieszkańców (Dębska-Ślizień 2022).

2.2.6 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zarówno objawy samej PChN, jak i jej leczenie PChN wpływają na jakość życia pacjentów. Również objawy kliniczne wtórnej nadczynności przytarczyc przekładają się na jakość życia, wywołując dolegliwości somatyczne lub zaburzenia psychiczne (Wang 2022). Obserwuje się, że u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc częste są depresja, utrata pamięci, bezsenność, koszmary senne itp. Na rozwój objawów depresji u tych chorych ma wpływ wiele czynników, w tym objawy tj. ból czy świąd oraz czynniki osobnicze i zewnętrzne: wykształcenie i wykonywany zawód, poziom dochodów i status ubezpieczenia (Ting 2022).

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu PChN generuje istotne obciążenie ekonomiczne, z uwagi na fakt, że zwiększa częstość występowania zaburzeń kostnych i sercowo-naczyniowych oraz pogarsza niedokrwistość nerkową. Jej wystąpienie wiąże się też zwiększoną częstością hospitalizacji, zwłaszcza gdy stężenie PTH przekracza 600 pg/ml (Manjarres 2016). Zgodnie z danymi raportowanymi w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów w Polsce w 2020 r. odnotowano łącznie 12 151 hospitalizacji z powodu PChN (w ramach grupy L83 – przewlekła niewydolność nerek), których łączny koszt wyniósł 30 979 947 zł. Szczegółowe dane w podziale na poszczególne kody ICD-10 w latach 2017-2020 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszty hospitalizacji pacjentów z PChN w Polsce (NFZ 2022).

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD-10	Średnia wartość hospitalizacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z powodu rozpoznania ICD-10
2020	N18.0	4 167	2 549,58	10 624 099,86
	N18.8	2 599		6 626 358,42
	N18.9	5 056		12 890 676,48
	N19	328		836 262,24
	ogółem	12 151		30 979 946,58
2019	N18.0	5 068	2 374,26	12 032 749,68
	N18.8	4 040		9 592 010,40
	N18.9	7 333		17 410 448,58

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

Rok	Rozpoznanie wg ICD-10 klasyfikowane jako PChN	Liczba hospitalizacji z po- wodu rozpoznania ICD-10	Średnia wartość hospitali- zacji w grupie [zł]	Wartość hospitalizacji z po- wodu rozpoznania ICD-10
2018	N19	448	2 383,84	1 063 668,48
	ogółem	16 889		40 098 877,14
	N18.0	5 307		12 651 038,88
	N18.8	4 162		9 921 542,08
	N18.9	7 463		17 790 597,92
	N19	503		1 199 071,52
2017	ogółem	17 435	41 562 250,40	
	N18.0	5 735	1 675,72	9 610 254,20
	N18.8	4 997		8 373 572,84
	N18.9	8 268		13 854 852,96
	N19	557		933 376,04
	ogółem	19 557		32 772 056,04

W hiszpańskim badaniu wykazano, że średni roczny koszt farmakoterapii pacjentów z PChN i wtórną nadczynnością przytarczyc wynosił 1483,17 €, podczas gdy koszt leczenia chorych z PChN, u których nie doszło do rozwoju tego stanu jedynie 610,33 € (*Alonso-Perez 2021*).

2.3 Niedoczynność przytarczyc (ICD-10: E.20) z hipokalcemią

Niedoczynność przytarczyc zgodnie z klasyfikacją ICD-10 oznaczana jest kodem E.20 (*ICD-10 2019*), a wg klasyfikacji ICD-11 kodem 5A50 (*ICD-11 2022*).

Wśród niedoczynności przytarczyc wyróżnia się następujące typy:

- **pierwotną** – czyli stan chorobowy przebiegający z hipokalcemią i hiperfosfatemią, spowodowany pierwotnym niedoborem albo brakiem PTH lub (rzadziej) wydzielaniem PTH nieczynnego biologicznie;
- **wtórną** – czyli stan chorobowy spowodowany hiperkalcemią PTH-niezależną lub mutacją aktywującą receptora PTH-1 bądź receptora wapniowego;
- **rzekomą** – czyli genetycznie uwarunkowaną chorobę charakteryzującą się opornością tkanek docelowych na PTH (*Franek 2022*).

Możliwe jest również wyróżnienie **pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc**, która stanowi dość częste powikłanie zabiegów operacyjnych na tarczycy, którego bezpośrednią przyczyną może być usunięcie,

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

uszkodzenie lub niedokrwienie przytarczyc spowodowane podwiązaniem naczyń krwionośnych (*Ficek 2016*).

Przedmiotem analiz dla leku Detriol są pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc.

2.3.1 Etiologia i patofizjologia

Przyczynami idiopatycznej niedoczynności przytarczyc jest brak przytarczyc będący następstwem wad wrodzonych (zespół DiGeorge'a) lub wrodzona niedoczynność przytarczyc dziedziczona w sposób sprzężony z płcią lub autosomalnie (*Franek 2022a*).

Wtórna niedoczynność przytarczyc może być spowodowana hiperkalcemią PTH-niezależną, hiperkalcemią spowodowaną mutacją aktywującą receptora PTH-1 (zespół Jensena) lub mutacją aktywującą receptora wapniowego, sprzyjającą napływowi jonów wapnia do przytarczyc (*Franek 2022a*).

Przyczyną rzekomej niedoczynności przytarczyc jest genetycznie uwarunkowany defekt przekazywania sygnału po połączeniu się receptora PTH-PTHrP z jego ligandem. W warunkach fizjologicznych PTH po związaniu się z receptorem działa na białko G_s. Białko to wiąże nukleotydy guaninowe, w następstwie czego dochodzi do aktywacji cyklazy adenylanowej i powstania cAMP, będącego mediatorem działania PTH na komórki docelowe. Za powstanie zaburzenia odpowiedzialne są defekty genetyczne genu *GNAS1*, kodującego podjednostkę α białka G_s. W zależności od miejsca mutacji uszkodzającej gen *GNAS1* rozwija się odmienny zespół objawów: mutacje uszkodzające allel matczynej powodują zmniejszenie ilości lub brak białka G_s w wielu tkankach docelowych (mówimy wtedy o pełnoobjawowej rzekomej niedoczynności przytarczyc typu 1a), natomiast mutacje uszkodzające allel ojcowski powodują rozwój rzekomo rzekomej niedoczynności przytarczyc z objawami kostnymi zespołu Albrighta, ale bez objawów nerkowych i z prawidłową kalcemią. W innych typach rzekomej niedoczynności przytarczyc nie dochodzi do mutacji genu *GNAS1*, a zaburzenie jest wynikiem jego nieprawidłowej metylacji i jego zmniejszonego odczytu (rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 1b dotycząca wyłącznie nerek) lub innych, niepoznanych dotąd przyczyn (rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 2) (*Franek 2022a*).

2.3.2 Obraz kliniczny

W przypadku idiopatycznej niedoczynności przytarczyc (tak jak w całości pierwotnych niedoczynności przytarczyc) chorzy zgłaszają się do lekarza z powodu występowania objawów hipokalcemii – parestezji, napadów tężyczkowych, tężyczki utajonej lub równoważników tężyczki. W wyniku przewlekłej hipokalcemii mogą występować zaburzenia neurologiczne (płśawica, parkinsonizm, spastyczne porażenie

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

poprzeczne), zaburzenia psychiczne (upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, nerwica, psychozy) oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego (zaćma warstwowa, szorstka i sucha skóra o zwiększonej skłonności do wyprysku i grzybicy, łamliwość włosów i rzęs, bruzdkowanie poprzeczne, bielactwo lub rozwarstwienie paznokci, pierścieniowate lub punkcikowate ubytki szkliwa zębów) (*Franek 2022a*).

W obrazie klinicznym wtórnej niedoczynności przytarczyc dominują objawy choroby podstawowej i zespołu hiperkalcemicznego: zaburzenia czynności nerek (wielomocz, hiperkalciuria, wapnica i kamica nerkowa), objawy ze strony układu pokarmowego (utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, zapalenie trzustki, kamica dróg żółciowych), objawy sercowo-naczyniowe (nadciśnienie tętnicze, tachykardia, niemiarywość, nadwrażliwość na glikozydy naparstnicy), objawy nerwowo-mięśniowe (osłabienie mięśni, osłabienie odruchów ścięgniastych, przemijające porażenie mięśni twarzy), objawy mózgowo (ból głowy, depresja, zaburzenia orientacji, śpiączka, senność), odwodnienie (*Franek 2022a*, *Franek 2022b*). W zespole Jansena stwierdza się objawy chondrodystrofii, niezwiększone stężenie PTH i łagodną hiperkalcemię (*Franek 2022a*).

2.3.3 Rozpoznanie

Rozpoznanie pierwotnej niedoczynności przytarczyc opiera się na wynikach **badania biochemicznego** – stwierdzeniu hipokalcemii (stężenia wapnia całkowitego w surowicy skorygowanego względem stężenia albuminy $<2,25$ mmol/l [9 mg/dl] lub stężenia wapnia zjonizowanego $<0,95$ mmol/l [$3,8$ mg/dl]), hiperfosfatemii, niskim lub nieoznaczalnym stężeniu PTH i zmniejszonym stężeniu 25-OH-D w surowicy, którym mogą towarzyszyć objawy tężyczki lub równoważników tężyczkowych oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego. Objawy hipokalcemii mogą być również widoczne w badaniu EKG. **Badania obrazowe** mogą ujawnić zwapnienia w jądrach podstawy mózgu i w innych tkankach miękkich oraz zagęszczenie struktury kostnej (osteosklerozę). USG nerek może ujawnić nefrokalcynozę w przebiegu hiperkalciurii (*Franek 2022a*).

Rozpoznanie wtórnej niedoczynności przytarczyc opiera się na danych z wywiadów oraz stwierdzeniu hiperkalcemii (zwiększenie stężenia wapnia w surowicy $>2,75$ mmol/l [>11 mg/dl]) i niskiego stężenia PTH, jak również objawów choroby podstawowej i zespołu hiperkalcemicznego o różnym nasileniu. Rozpoznanie różnicowe obejmuje stany chorobowe przebiegające z hiperkalcemią PTH-zależną i PTH-niezależną, a zwłaszcza pierwotną i wtórną niedoczynność przytarczyc (*Franek 2022a*), co podsumowano w tabelach 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

Tabela 9. Przyczyny hiperkalcemii (*Franek 2022a*).

Typ hiperkalcemii	Przyczyny
hiperkalcemia PTH-zależna	<ol style="list-style-type: none"> 1) pierwotna nadczynność przytarczyc <ol style="list-style-type: none"> a) sporadyczna b) dziedziczna (zespół MEN1, MEN2A, MEN4, FNH) c) indukowana solami litu 2) mutacje inaktywujące receptor wapniowy (rodzinna hiperkalcemia hipokalcjuria, złośliwa hiperkalcemia niemowląt z hipersekrecją PTH) 3) przeciwciała wiążące receptor wapniowy 4) paraendokrynopatia PTH (wydzielanie PTH przez nowotwory) 5) niedobór wrodzony lub nabyty FGF-23 i białka Klotho
hiperkalcemia PTH-niezależna	<ol style="list-style-type: none"> 1) nowotwory- wzmożone wydzielanie PTHrP, cytokin, chemokin i prostaglandyn o działaniu osteolitycznym, białka DKK-1 2) zatrucie witaminą D lub jej metabolitami 3) wytwarzanie 1,25(OH)₂D₃ przez ziarniniaki (sarkoidoza) lub chłoniaki 4) zatrucie witaminą A (wzmoczona osteoliza) 5) nadczynność tarczycy (wzmoczona osteoliza) 6) diuretyki tiazydowe, teofilina (zmniejszenie wydalania wapnia z moczem) 7) zespół mleczno-alkaliczny (zespół Burnetta – nadużycie leków zobojętniających sok żołądkowy zawierający wapń lub nadmierne spożycie produktów mlecznych) 8) długotrwałe unieruchomienie (mobilizacja wapnia z kości) 9) adynamiczna choroba kości u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (upośledzone odkładanie wapnia w kościach) 10) zespół Williamsa (delecja lub translokacja genu kodującego elastazę) 11) zespół Jensena (mutacja aktywująca receptora PTH-PTHrP)

FGF-23 – czynnik wzrostu fibroblastów 23; FNH – rodzinna hiperkalcemia hipokalcjuria; PTH – parathormon; PTHrP – peptyd podobny do parathormonu.

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 10. Rozpoznanie różnicowe rzekomej niedoczynności przytarczyc (*Franek 2022a*).

Rozpoznanie	Mutacja genu <i>GNAS1</i> (allel matczyński/allel ojcowski)	Objawy wrodzonej osteodystrofii Albrighta	Stężenie w surowicy			Wydalenie z moczem w odpowiedzi na PTH ^a		Oporność na inne hormony	Inne endokrynopatie	Komentarz
			PTH	Ca	Pi	cAMP	Pi			
pierwotna niedoczynność przytarczyc	-/-	N	↓	↓	↑	N	N	N	możliwe w zależności od etiologii	dwa prawidłowe allele genu <i>GNAS1</i> zapewniają właściwe działanie hormonów, których receptory współpracują z białkiem G; inne endokrynopatie występują głównie w APS-1
rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 1a	+/-	+	↑	↓	↑	↓	↓	TSH GnRH i/lub FSH, LH	hipotyreozą hipogonadyzm	zmutowany jest allel matczyński, co daje pełny obraz choroby
rzekomo rzekoma niedoczynność przytarczyc	-/+	+	N	N	N	N	N	N	N	zmutowany jest allel ojcowski, co nie zaburza nerkowej odpowiedzi na PTH i działania innych hormonów (wystarczy allel matczyński), ale nie zapewnia prawidłowej funkcji kości (do jej zapewnienia potrzebne są 2 prawidłowe allele)
rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 1b	-/-	N	↑	↓	↑	↓	↓	N	N	nieprawidłowa ekspresja allele matczyńskiego nie wynika z mutacji, ale z błędów metylacji i zachodzi wyłącznie w nerkach
rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 2	-/-	N	↑	↓	↑	N	↓	N	N	przyczyna nieznana, być może skutek niedoboru witaminy D; u chorych stwierdza się prawidłową odpowiedź po podaniu egzogennej PTH, polegającą na zwiększeniu wydalania z moczem cAMP, ale nie dochodzi do zwiększenia fosfaturii

^a test Ellswortha i Howarda

↑ zwiększone, ↓ zmniejszone, N – w normie (objaw nieobecny lub wynik prawidłowy)

APS-1 – autoimmunologiczny zespół niedoczynności wielogruzołowej typu 1, Ca – wapń, cAMP – cykliczny adenozyńmonofosforan, FSH – folitropina, GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (gonadoliberyna), LH – lutropina, Pi – fosforany nieorganiczne, PTH – parathormon, TSH – tyreotropina

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 11. Typowe konstelacje wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w diagnostyce różnicowej częstych przyczyn hiperkalcemii (Franeek 2022c).

Przyczyna hiperkalcemii	PTH	PTHrP	25-OH-D	1,25(OH)2D3	Iloraz nerkowego klirensu wapnia i klirensu kreatyniny
pierwotna nadczynność przytarczyc	↑	N	↓ lub N	↓	>0,03
rodzinna hiperkalcemia hipokaciuryczna	↑ lub N	N	↓ lub N	↓	<0,02
nowotwór (inny niż krwi)	↓	↑	↓ lub N	↓	>0,03
sarkoidoza	↓	N	↓ lub N	↑	>0,03
nadmierna podaż witaminy D	↓	N	↑	↑	>0,03
szpiczak plazmocytowy	↓	N lub (↑) ^a	↓ lub N	↓	>0,03
nadczynność tarczycy	↓	N	↓ lub N	↓	>0,03
długotrwałe unieruchomienie	↓	N	↓ lub N	↓	>0,03
zespół mleczno-alkaliczny	↓	N	↓ lub N	↓	>0,03

a nawias oznacza, że stwierdzone rzadko lub sporadycznie.

↑ – powyżej normy, ↓ – poniżej normy, N – w normie

PTH – parathormon, PTHrP – peptyd podobny do parathormonu.

2.3.4 Przebieg naturalny i rokowanie

Przewlekła niedoczynność przytarczyc może przez długi czas przebiegać bezobjawowo. W wyniku przewlekłej hipokalcemii mogą występować zaburzenia neurologiczne (płásawica, parkinsonizm, spastyczne porażenie poprzeczne), zaburzenia psychiczne (upośledzenie funkcji poznawczych, depresja, nerwica, psychozy) oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego (zaćma warstwowa, szorstka i sucha skóra o zwiększonej skłonności do wyprysku i grzybicy, łamliwość włosów i rzęs, bruzdkowanie poprzeczne, bielactwo lub rozwarstwienie paznokci, pierścieniowate lub punkcikowate ubytki szkliwa zębów) (Franeek 2022a). W tabeli poniżej podano częstość występowania poszczególnych powikłań przewlekłej niedoczynności przytarczyc.

Tabela 12. Częstość występowania poszczególnych powikłań przewlekła niedoczynność przytarczyc (Khan 2022).

Powikłanie	Częstość występowania [% pacjentów]
zaćma	17%
wapnica nerek/ kamica nerkowa	15%
niewydolność nerek	12%
depresja	12%

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

Powikłanie	Częstość występowania [% pacjentów]
zakażenia	11%
drgawki	11%
choroba niedokrwienna serca	7%
arytmie	7%

Występowanie niedoczynności przytarczyc we wczesnym dzieciństwie może być przyczyną niskiego wzrostu oraz niepełnosprawności intelektualnej (Franeek 2022a).

2.3.5 Leczenie niedoczynności przytarczyc

Leczenie pierwotnej niedoczynności przytarczyc polega na wyrównywaniu hipokalcemii i hiperfosfatemii, a także korygowaniu zaburzeń gospodarki magnezowej (niezbędne do przywrócenia prawidłowej kalcemii) (Franeek 2022a). W leczeniu hipokalcemii i hiperfosfatemii stosuje się przede wszystkim leczenie przyczynowe. W przypadku **hipokalcemii przewlekłej, której przyczyna nie może być usunięta należy podawać doustnie wapń jako węglan wapnia lub octan wapnia oraz witaminę D**, zwykle pod postacią aktywnych metabolitów – alfakalcydolu lub kalcytriolu, 0,5–2 µg/d. Ponadto należy okresowo kontrolować kalcemię lub kalciurię (hiperkalciuria jest pierwszym objawem zbyt intensywnego leczenia) (Franeek 2022d). W leczeniu hiperfosfatemii dąży się do zmniejszenia ilości fosforanów w ustroju, początkowo poprzez ograniczenie w diecie produktów o dużej zawartości fosforu (zwłaszcza mleka). Stosowane są także substancje wiążące fosfor w świetle przewodu pokarmowego – węglan wapnia lub octan wapnia, sewelamer, węglan lantanu czy wodorotlenek glinu. U osób z prawidłową czynnością nerek i ostrą hiperfosfatemią wymusza się diurezę w celu przyspieszenia nerkowego wydalania fosforu, a w schyłkowej niewydolności nerek konieczna jest dializa (Franeek 2022e).

W leczeniu rzekomej niedoczynności przytarczyc, podobnie jak w leczeniu pierwotnej niedoczynności przytarczyc dąży się do wyrównywania hipokalcemii i hiperfosfatemii (Franeek 2022a).

Leczenie wtórnej niedoczynności przytarczyc polega głównie na leczeniu przyczynowym, o ile jest możliwe. Leczenie objawowe polega na zwalczaniu hiperkalcemii, polegające na:

- zwiększaniu wydalania wapnia przez nerki – w tym celu stosuje się obfite nawodnienie z równoczesnym podawaniem furosemidu po wcześniejszej ocenie czynności nerek, z uważnym monitorowaniem diurezy;

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

- zmniejszeniu uwalniania wapnia z kości – podawana jest kalcytonina oraz bisfosfoniary, można także hamować czynność osteoklastów denosumabem;
- hamowanie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego – podawany jest hydrokortyzon (Franek 2022a).

2.3.5.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc. W jego wyniku odnaleziono zalecenia:

- *Second International Workshop (Khan 2022)*;
- *ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (Bollerslev 2022)*;
- *Canadian and International Consensus (Khan 2019)*;
- *American Thyroid Association Surgical Affairs Committee (Orloff 2018)*;
- publikację *Brandi 2016*;
- *The European Society of Endocrinology/Dutch Institute for Health Care Improvement (Bollerslev 2015)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2022 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w pacjentom z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc należy podawać **aktywne analogi witaminy D**, stosowane w połączeniu z leczeniem wapniem (Khan 2022, Bollerslev 2022, Khan 2019, Orloff 2018, Brandi 2016, Bollerslev 2015). Szczegółowo informacje zawarte w odnalezionych dokumentach 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

Tabela 13. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc.

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D ₃ i jej metabolitów	
Wytyczne zagraniczne	
<i>Second International Workshop [Khan 2022]</i>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia niedoczynności tarczyc pooperacyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli wartości PTH wynoszą >10 pg/ml (1,05 pmol/l) 12-24 godziny po zabiegu, rozwój trwałej niedoczynności przytarczyc jest mało prawdopodobny, a zatem nie ma potrzeby długotrwałego leczenia aktywnymi formami witaminy D i suplementami wapnia powyżej zalecanego dziennego spożycia. • W przypadku pacjentów z niedoczynnością przytarczyc panel proponuje: <ul style="list-style-type: none"> • leczenie wapniem i aktywnym analogiem witaminy D w celu podniesienia poziomu wapnia w surowicy do docelowego zakresu, tj. dolnej połowy normalnego zakresu referencyjnego lub tuż poniżej normalnego zakresu referencyjnego. W tej chwili nie jest jasne, jak najlepiej zrównoważyć dawki wapnia w stosunku do dawek aktywnego analogu witaminy D. • łagodzenie objawowej hipokalcemii, unikając hiperkalciurii. • unikanie hiperkalciurii podczas miareczkowania wapnia i terapii aktywnym analogiem witaminy D, z dążeniem do niskiego prawidłowego poziomu wapnia w osoczu.
<i>ESE Educational Program of Parathyroid Disorders [Bollerslev 2022]</i>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia niedoczynności tarczyc pooperacyjnej u kobiet w ciąży i karmiących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W okresie pooperacyjnym oraz w przypadku dalszego utrzymywania się pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc zaleca się leczenie wapniem oraz aktywnym analogiem witaminy D (kalcytriolem lub alfakalcydolem). • W dokumencie zwrócono uwagę na konieczność częstego monitorowania stężenia metabolitów witaminy D u kobiet w ciąży oraz karmiących oraz dostosowania dawkowania aktywnych analogów witaminy D na ich podstawie.
<i>Canadian and International Consensus [Khan 2019]</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Konwencjonalna terapia suplementami wapnia i aktywnymi analogami witaminy D jest skuteczna w poprawie poziomu wapnia w surowicy, a także w kontrolowaniu objawów hipokalcemii u chorych z niedoczynnością tarczycy.
<i>American Thyroid Association Surgical Affairs Committee [Orloff 2018]</i>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia niedoczynności tarczyc pooperacyjnej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Opcja preferowaną jest diagnozowanie niedoboru witaminy D w okresie przedoperacyjnym i jej suplementacja. • W przypadku występującej hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością tarczycy zaleca się leczenie wapniem i witaminą D.
<i>Brandi 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Przez wiele lat konwencjonalnym podejściem terapeutycznym do hipokalcemii w niedoczynności przytarczyc było rozsądne stosowanie wapnia i aktywnej witaminy D (kalcytriolu lub innego analogu). Niektórzy eksperci uznają również za przydatną witaminę D pochodzenia naturalnego (cholekalcyferol lub ergokalcyferol).
<i>The European Society of</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Jako leczenie podstawowe zaleca się stosowanie aktywnych analogów witaminy D plus suplementy wapnia w dawkach podzielonych.
Detriol (kalcytriol)	<p>w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej</p>

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D₃ i jej metabolitów

*Endocrinology/Dutch
Institute for Health
Care Improvement
[Bollerslev 2015]*

- Jeśli aktywowane analogi witaminy D nie są dostępne, zaleca się leczenie kalcyferolem (najlepiej cholekalcyferolem).
- Zaleca się, aby dawki aktywowanych analogów witaminy D lub cholekalcyferolu były dostosowywane w taki sposób, aby pacjenci nie mieli objawów hipokalcemii, a stężenie wapnia w surowicy utrzymywało się w docelowym zakresie.
- Zaleca się suplementację witaminy D w dziennej dawce 400–800 jm pacjentom leczonym aktywowanymi analogami witaminy D.

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

2.3.6 Epidemiologia

Przewlekła niedoczynność przytarczyc jest stosunkowo rzadkim schorzeniem, stąd brak wiarygodnych oszacowań epidemiologicznych. Szacuje się, że **chorobowość** związana z tą jednostką wynosi 6,4-37 : 100 000 osobo-lat, natomiast **zapadalność** 0,8-2,3 : 100 000 osobo-lat. Przyjmuje się, że pooperacyjna przewlekła niedoczynność przytarczyc stanowi około 75% przypadków (*Khan 2022*).

W Danii oszacowano, że zapadalność na niedoczynność przytarczyc wynosi 254 : 1 000 000 mieszkańców, w tym na pooperacyjną niedoczynność przytarczyc 220 : 1 000 000 mieszkańców, na niedoczynność przytarczyc inną niż wynikającą z przebytych zabiegów chirurgicznych 23 : 1 000 000 osób a na rzekomą niedoczynność przytarczyc 11 : 1 000 000 mieszkańców. Z kolei w Japonii i Izraelu zapadalność na idiomatyczną niedoczynność przytarczyc oszacowano na odpowiednio 7 i 9 przypadków na 1 000 000 mieszkańców, a na rzekomą niedoczynność przytarczyc wśród Japończyków na 3 : 1 000 000 (*Astor 2016*).

W Rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leku Rocaltrol zaznaczono, iż ekspersi kliniczni wskazali na brak możliwości dokładnego oszacowania wielkości polskiej populacji chorych na niedoczynność przytarczyc. Szacunki oscylują między wartością 100 a 500 dzieci rocznie, a liczbę nowych przypadków szacują na 10-30/rok (*AOTMiT REK 17/2015*). Należy przy tym nadmienić, że oszacowania te dotyczyły wyłącznie pacjentów pediatrycznych.

2.3.7 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Z uwagi na stosunkowo niską zachorowalność na niedoczynność przytarczyc doniesienia o doświadczeniach pacjentów z tym schorzeniem są ograniczone (*Hadker 2014*). Wpływ przewlekłej niedoczynności przytarczyc na śmiertelność nie został dostatecznie dobrze określony, jednak u chorych występują różnorodne objawy oraz liczne powikłania, które są przyczyną znacznego obciążenia zarówno dla nich samych, jak i dla systemu opieki zdrowotnej (*Khan 2022*). W próbie *Hadker 2014* obserwowano spadek zatrudnienia wśród pacjentów. Udział pacjentów, którzy byli zatrudnieni w niepełnym wymiarze godzin lub pozostawali bezrobotni zwiększał się wraz z upływem czasu po diagnozie. Pacjenci raportowali, że wpływ na zakończenie działalności zarobkowej miały głównie nasilające się objawy choroby, tj. przewlekłe zmęczenie, zaburzenia koncentracji.

W badaniu przeprowadzonym wśród 374 dorosłych pacjentów w USA wykazano, że 79% pacjentów wymagało hospitalizacji lub wizyt na SOR a 72% doświadczyło >10 objawów w ciągu roku przed badaniem

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

pomimo stosowanego leczenia. Objawy występowały średnio przez 13 godzin każdego dnia (*Hadker 2014*). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Rekomendacji Prezesa AOTMiT dla leku Rocaltrol, na podstawie danych ze statystyki jednorodnych grup pacjentów w 2013 roku łącznie miało miejsce 225 hospitalizacji dla kodów ICD-10: E20.8 i E20.9, w 2012 - 292 hospitalizacje, w 2011 roku -295 hospitalizacji. W 2010 roku odnotowano 119 przypadków hospitalizacji określonych kodem ICD-10: E20.9 i E20.0 (*AOTMiT REK 17/2015*).

U pacjentów z niedoczynnością przytarczyc odnotowuje się pogorszenie jakości życia, w tym klasyczny opis „mgły mózgowej”. Niższa jakość życia wydaje się być niezależna od etiologii choroby, czasu jej trwania lub zakresu kontroli biochemicznej jej przebiegu osiąganego za pomocą stosowanego leczenia (*Brandi 2016*).

2.4 Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ICD-10: E83.3)

Dziedziczna (wrodzona) krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki (*Michałus 2022*). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 jednostka ta oznaczana jest kodem E83.3 (*ICD-2019*), natomiast wg klasyfikacji ICD-11: 5C63.22 (*ICD-11 2022*).

2.4.1 Etiologia i patofizjologia

Do tej pory opisano mutacje co najmniej kilkunastu genów leżących u podłoża tej jednostki chorobowej. Badania nad patogenezą krzywicy hipofosfatemicznej i znaczeniem czynnika fosfaturycznego, jakim okazał się czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23), pozwoliły na zastosowanie podziału na krzywice hipofosfatemiczne zależne i niezależne od FGF-23 (*Michałus 2022*).

Najczęściej choroba ta dziedziczy się jako cecha związana z chromosomem X, w sposób dominujący. Chłopcy wykazują znacznie cięższe zaburzenia niż heterozygotyczne dziewczęta (*Zawadzki 2022*).

2.4.2 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Wszystkie wrodzone postaci krzywicy hipofosfatemicznej, niezależnie od typu dziedziczenia, prezentują podobny fenotyp, cechujący się pogłębiającą się z wiekiem niskorosłością i typowymi zmianami w układzie szkieletowym. Do charakterystycznych objawów kostnych krzywicy hipofosfatemicznej należy deformacja kończyn dolnych o typie szpotawości, która pojawia się po rozpoczęciu przez dziecko chodzenia, czyli zwykle w 2. r.ż., nasila wraz z wiekiem i może prowadzić do zaburzeń chodu oraz wymagać korekcji operacyjnej. Inne objawy to: osłabienie siły mięśniowej i wydolności wysiłkowej, poszerzenie przynasad kości długich, bransolety krzywiczne czy różaniec krzywiczny. W obrębie kości czaszki może się pojawić kraniosynostoza, wypukłe czoło, hipoplazja środkowej części twarzy. Na skutek zaburzeń budowy i struktury zębów tworzą się charakterystyczne dla krzywicy hipofosfatemicznej ropnie okołozębowe. Ponadto mogą występować inne objawy, związane z poszczególnymi zespołami chorobowymi, jak również ewentualnymi powikłaniami stosowanego leczenia, takimi jak: kamica nerkowa, nefrokalkynoza, wtórna nadczynność przytarczyc czy niewydolność nerek (*Michałus 2022*).

Deformacje kości mogą się ujawnić w różnym wieku i mieć rozmaite nasilenie – od postaci poronnych do bardzo ciężkich (*Michałus 2022*). Charakterystyczna jest szpotawość kolan z łukowatym wygięciem

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

kończyn dolnych. Chód dziecka jest niestabilny, kaczkowaty. U dorosłych >40. rż. mogą występować bóle kości oraz patologiczne złamania (Zawadzki 2022).

2.4.3 Rozpoznanie

W rozpoznawaniu dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej pomocne są **badania laboratoryjne** oraz **badania obrazowe**. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują na znaczną hipofosfatemię z hiperfosfaturią (które są spowodowane zmniejszoną reabsorpcją fosforanów w cewkach nerkowych), zmniejszenie <85% wskaźnika reabsorpcji fosforanów TRP (z ang. *tubular reabsorption for phosphate*), zwiększoną aktywność fosfatazy zasadowej, możliwe podwyższenie markerów obrotu kostnego (osteokalcyny i pirydynoliny) (Michałus 2022). Pozostałe wyniki badań laboratoryjnych tj. stężenia FG-23, 25(OH)D, PTH i wapnia przyjmują różne wartości zależnie od postaci choroby, jak opisano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Diagnostyka różnicowa krzywicy hipofosfatemicznych zależnych i niezależnych od FGF-23 (Michałus 2022).

	Postać FGF-23-zależna	Postać FGF-23-niezależna
stężenie FGF-23	zwiększone	zmniejszone
stężenie 25(OH)D	zmniejszone	zwiększone
stężenie PTH	prawidłowe lub zwiększone	prawidłowe lub zmniejszone
stężenie wapnia w surowicy	prawidłowe	prawidłowe
stężenie wapnia w moczu	prawidłowe lub zmniejszone	zwiększone

W rozpoznaniu przydatne są również wyniki badań obrazowych. Zdjęcia RTG uwidaczniają poszerzenie przynasad, zmiany proliferacyjne, w tym zwiększone przyrosty odokostnowe i śródkostne, zwłaszcza w obrębie trzonów kości długich, co w efekcie zwiększa grubość kości korowej. Mogą też pojawić się strefy Loosera i Milkamana – przejaśnienia od strony przyśrodkowej wygiętych kości długich wynikające ze złamań patologicznych, nazywanych złamaniami zmęczeniowymi lub przeciążeniowymi. Ponadto w zdjęciu RTG widoczne mogą być złogi wapnia w okolicy przyczepów ścięgien i więzadeł zwane entezopatiami oraz uwapniona zmiany wytwórcze w okolicy dużych stawów i kręgosłupa związane z występowaniem osteoartrozy. Nieprawidłowości są również widoczne w innych badaniach obrazowych, w tym w badaniu MR (poszerzenie nasad, linie Harrisa wynikające ze spowolnienia kostnienia, zmiany zapalne kości, cechy przeciążenia mechanicznego) (Michałus 2022).

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić inne choroby przebiegające z niedoborem wzrostu, deformacjami kości i nadprodukcją fosfatonin lub upośledzeniem ich rozkładu: zespół Fanconiego, nerkową

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

kwasicę cewkową dalszą, krzywicę z niedoboru witaminy D, krzywicę zależną od witaminy D, rodzinną krzywicę hipofosfatemiczną z hiperkalcurią (Zawadzki 2022).

2.4.4 Epidemiologia

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna zaliczana jest do chorób rzadkich (ORPHA:437) (Orphanet 2022). Krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X występuje z częstością 1:20 000 żywych urodzeń (15-20 nowych przypadków/rok). W opinii ekspertów liczba chorych wynosi od ok 4-5 pacjentów/rok do ok 10 pacjentów/rok (AOTMiT REK 17/2015).

2.4.5 Leczenie dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Różnorodność objawów u pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną wymaga wielodyscyplinarnego podejścia do opieki nad pacjentem przez całe życie, którego ostatecznym celem jest optymalizacja jakości życia i zniesienie ciężaru tak wyniszczającej choroby trwającej całe życie (Giannini 2021). Wczesne wdrożenie właściwego leczenia ogranicza rozwój deformacji kości i stopień niepełnosprawności (Zawadzki 2022).

Leczenie farmakologiczne obejmuje podawanie **preparatów fosforanów** i dodatkowo, w postaci FGF-23-zależnej, **aktywnych metabolitów witaminy D**. U dzieci leczenie rozpoczyna się od podawania aktywnych analogów witaminy D, takich jak **alfakalcydol** w dawce 1–3 ug/d. w jednej dawce dobowej lub **kalcytriol** (w przypadku stosowania kalcytriolu odpowiedni ekwiwalent dawki można wyliczyć, dzieląc dawkę alfa-kalcidolu przez 2). Ponadto należy zapewnić optymalne stężenie witaminy D (25(OH)D), a przy jej niedoborze włączyć również suplementację cholekalcyferolem zgodną z typowymi zaleceniami populacyjnymi. Rozpoczęcie leczenia od preparatów witaminy D przed włączeniem fosforanów zapobiega wystąpieniu lub zaostrzeniu wcześniej istniejącej wtórnej nadczynności przytarczyc, hiperkalcemii i w efekcie nefrokalcynozie. Po tygodniu leczenia witaminą D dołącza się fosforany w dawce 40–70 mg/kg mc./d w 3–8 dawek podzielonych w postaci gotowych preparatów farmaceutycznych lub, w przypadku ich niedostępności, w postaci recepturowej mieszanki fosforanowej, optymalnie bez przerwy nocnej. Mieszanek fosforanową stosuje się przy zmniejszonej reabsorpcji fosforanów w cewkach nerkowych, gdy obniżony jest wskaźnik TRP (Michałus 2022). Doustne sole fosforanowe i aktywne pochodne witaminy D mogą być utrzymane lub ponownie wprowadzone do leczenia dorosłych pacjentów objawowych (Lecoq 2020).

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

Nowym lekiem jest burosumab stosowany s.c. co 2 tyg. w dawce początkowej 0,4 mg/kg mc., zwiększanej stopniowo co 4–6 tyg., tak aby stężenie fosforanów w surowicy pozostawało w zakresie wartości małych prawidłowych (Zawadzki 2022).

Jeśli występują nasilone deformacje kostne niepoddające się leczeniu farmakologicznemu, wprowadza się **leczenie chirurgiczne**, takie jak osteotomia korekcyjna, epifizjodeza czy zablokowanie chrząstek nasadowych stawów kolanowych i skokowych z zastosowaniem skobli Blounta. Należy jednak unikać zabiegów operacyjnych do zakończenia wzrastania z uwagi na duże ryzyko nawrotu deformacji (Michałus 2022).

2.4.5.1 Wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną. W jego wyniku odnaleziono publikacje: Trombetti 2022, Dahir 2022, Haffner 2022, González-Lamuño 2022, Laurent 2021 [wytyczne belgijskie], Lecoq 2020 i Haffner 2019.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2022 r.

We wszystkich odnalezionych dokumentach wskazano, że w dzieciom z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną należy podawać aktywne analogi witaminy D, stosowane w połączeniu z preparatami doustnymi fosforanów (Trombetti 2022, Dahir 2022, Haffner 2022, González-Lamuño 2022, Laurent 2021, Haffner 2019). Jak zaznaczono w publikacji Lecoq 2020 nie ma konsensusu dotyczącego leczenia pacjentów dorosłych, jednak doustne sole fosforanowe i aktywne pochodne witaminy D mogą być utrzymane lub ponownie wprowadzone do leczenia dorosłych pacjentów objawowych. Szczegółowo informacje zawarte w odnalezionych dokumentach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną.

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D ₃ i jej metabolitów	
Wytyczne zagraniczne	
Trombetti 2022	<ul style="list-style-type: none"> W okresie wzrostu zaleca się podawanie preparatów doustnych fosforanów stosowanych jednocześnie z aktywnymi analogami witaminy D: kalcytriol w dawce początkowej 20–30 ng/kg masy ciała/d, w 1 lub 2 dawkach lub alfakalcydol w dawce początkowej 30–50ng/kg/d, w 1 dawce.
Dahir 2022	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się podawanie preparatów doustnych fosforanów stosowanych jednocześnie z aktywnymi analogami witaminy D

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

Zalecenia dotyczące podawania witaminy D₃ i jej metabolitów

<i>Haffner 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się podawanie aktywnych analogów witaminy D, z wyjątkiem postaci FGF-23-niezależnych choroby.
<i>González-La-muño 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> Zaleca się leczenie dzieci z jawnym fenotypem XLH kombinacją doustnego fosforanów i aktywną witaminą D (kalcytriol lub alfakalcydol) jako postępowanie wdrażanie niezwłocznie po postawieniu diagnozy [stopień B, rekomendacja umiarkowana].
<i>Laurent 2021</i> [wytyczne belgijskie]	<ul style="list-style-type: none"> U dzieci zaleca się rutynowe podawanie fosforanów stosowanych jednocześnie z aktywnymi analogami witaminy D – preferowany jest alfakalcydol, który ma szerszy zakres terapeutyczny i dłuższy okres półtrwania niż kalcytriol i jest dostępny w postaci płynnej dla dzieci.
<i>Lecoq 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma konsensusu dotyczącego leczenia pacjentów dorosłych. Doustne sole fosforanowe i aktywne pochodne witaminy D mogą być utrzymane lub ponownie wprowadzone do leczenia pacjentów objawowych.
<i>Haffner 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> U dzieci zaleca się podawanie preparatów doustnych fosforanów stosowanych jednocześnie z aktywnymi analogami witaminy D (kalcytriolem lub alfakalcydolem). Dawkowanie witaminy D powinno być zindywidualizowane, jednak zwykle zaleca się wyższe dawki we wczesnym dzieciństwie i w okresie dojrzewania (w fazie intensywnego wzrostu).

2.4.6 Jakość życia oraz obciążenie społeczne i ekonomiczne

Obciążenie związane z zachorowaniem na dziedziczną krzywicę hipofosfatemiczną jest znaczne i utrzymujące się przez całe życie. Odnotowuje się, że pogorszenie jakości życia pacjentów istotnie powiązane jest z wiekiem, płcią żeńską, obecnością zmian strukturalnych, zmęczeniem i entezopatią. Ponadto powikłania wtórne, w tym wczesny rozwój choroby zwyrodnieniowej stawów, znacznie pogarszają jakość życia i powodują znaczne obciążenie kliniczne. W dzieciństwie obciążenie chorobą związane jest bezpośrednio z przeprowadzanym leczeniem, charakteryzującym się dużą uciążliwością wynikającą z nieprzyjemnego smaku fosforanów, z konieczności podjęcia leczenia korekcyjnego czy przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych. U nastolatków obserwuje się wzrost obciążenia psychicznego, co jest związane z nasilającą się koniecznością zastosowania interwencji chirurgicznych i ortodontycznych oraz gorszą sprawnością fizyczną. U młodzieży częściej obserwuje się także lęk, stres i niską samoocenę. Objawy choroby nasilają się z wiekiem, jednak do niedawna leczenie pacjentów dorosłych nie było powszechne. Z tego względu część chorych przerywała leczenie i nie była regularnie monitorowana pod kątem zapobiegania i ograniczania bólu kości i złamań, sztywności stawów i zapalenia przyzębia. Porady lekarzy dotyczące zaprzestania konwencjonalnego leczenia w wieku dorosłym mogły przyczynić się również do niskiego zaangażowania w terapię powszechnie obserwowanego u młodych dorosłych. Tymczasem prawie wszyscy dorośli pacjenci doświadczają bólu kości lub stawów, sztywności stawów, ograniczonego zakresu ruchu, częstych ropni zębowych, a także poważnych powikłań. W porównaniu z dziećmi,

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

młodzież i młodzi dorośli częściej cierpią z powodu całkowitego uzależnienia od innych w ich codziennym życiu lub obowiązkach opiekuńczych i często są przytłoczeni korzystaniem z opieki zdrowotnej i jej kosztami związanymi z chorobą (niezliczone operacje, problemy dentystyczne, wizyty specjalistyczne, cotygodniowe stosowanie środków przeciwbólowych itp.) (*Giannini 2021*). Ponieważ prawie połowa dorosłych przechodzi jakąś formę operacji korekcyjnych nieprawidłowości szkieletu powstałych podczas wzrostu szkieletu i musi stawić czoła częstym operacjom ortopedycznym i ortodontycznym oraz wizytom specjalistycznym, oczekuje się, że obciążenie stwarzane przez zachorowanie na dziedziczną krzywicę hipofosfatemiczną z perspektywy społeczno-ekonomicznej będzie znaczne, chociaż dostępne dane są skąpe (*Giannini 2021*). W literaturze odnotowuje się, że wśród osób dorosłych na dziedziczną krzywicę hipofosfatemiczną częstsze w porównaniu z populacją ogólną są bezrobocie i wcześniejsze przejścia na emeryturę. Część publikacji zwraca uwagę na problemy z poruszaniem wśród pacjentów, które generują dodatkowe koszty związane z zakupem specjalistycznego sprzętu i/lub konieczności dostosowania przestrzeni życiowej (*Seefried 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

2.5 Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*)

W przebiegu wszystkich rozpatrywanych schorzeń tj. wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, niedoczynności przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej dochodzi do zaburzenia gospodarki mineralnej wapniowo-fosforanowej kontrolowanej poprzez wydzielanie PTH oraz zaburzenia metabolizmu witaminy D. Wszystkie wskazane schorzenia charakteryzują się postępującym przebiegiem oraz szerokim spektrum często nieswoistych objawów klinicznych, co nierzadko utrudnia diagnostykę. Objawy te ponadto znacząco wpływają na życie codzienne pacjentów, co stanowi dla nich (i ich opiekunów w przypadku dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej) istotne obciążenie. Obok leczenia przyczynowego, wszyscy ci pacjenci wymagają zastosowania leczenia objawowego polegającego na podawaniu m.in. analogów witaminy D. We wszystkich przypadkach skutecznym postępowaniem jest podanie aktywnego metabolitu witaminy D lub jego prekursora celem regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. We wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, ze względu na brak możliwości 1α -hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach, podawanie egzogenego kalcytriolu reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową i zmniejsza nadczynność przytarczyc i stężenie parathormonu, podobnie brak produkcji parathormonu stymulującego wytwarzanie kalcytriolu w niedoczynności przytarczyc idiopatycznej, pooperacyjnej lub rzekomej (z opornością tkanek docelowych na PTH) może być kompensowany poprzez podawanie kalcytriolu, regulującego kalcemię oraz zmniejszanie fosfatemii poprzez ograniczenie podaży fosforu. Również w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (opornej na witaminę D), stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D oraz podawanie preparatów fosforanowych reguluje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jak wskazano, jednym z podstawowych i kluczowych postępowań we wspomnianych jednostkach chorobowych jest podawanie znanych i przebadanych leków w postaci aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu), lub jego syntetycznego prekursora – alfakalcydolu.

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej do obrotu zostały dopuszczone produkty lecznicze zawierające substancję czynną *calcitriolum* (Detriol) oraz *alfacalcidolum* (Alfadiol i Alfacalcidol ELC) (RPL 2022). Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. obecnie występują problemy z zapewnieniem dostępności produktów leczniczych z tymi substancjami, w związku z czym podjęto decyzję o umożliwieniu importu interwencyjnego produktów leczniczych Alpha D3, Alfacalcidol Kappler i Alfadiol (zawierających alfakalcydol) oraz produktu leczniczego Decostriol (zawierającego kalcytrol) (MZ 22/09/2022). Według informacji statystycznych zamieszczonych na portalu *gdziepolek.pl* w okresie po wydaniu komunikatu MZ, w polskich aptekach dostępne były produkty lecznicze Alfadiol oraz Alpha D3

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

oraz Decostriol. Ograniczenia dostępu oraz brak finansowania ze środków publicznych leczenia wspomnianymi preparatami zawierającymi analogi witaminy D stanowi więc niezaspokojoną potrzebę kliniczną, stanowiącą zagrożenie zdrowia i życia pacjentów.

Najważniejsze informacje o tych produktach leczniczych Detriol, Decostriol, Alfadiol i Alpha D3 zebrano 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

Tabela 16. Porównanie analogów witaminy D.

Produkt leczniczy	Substancja czynna	wskazania do stosowania	Dawkowanie
Detriol (ChPL Detriol 2022)	kalcytriol	<p>U osób dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p><u>Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej</u></p> <p>Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, niezależnie od początkowego stężenia parathormonu (PTH) i miareczkować w zależności od odpowiedzi PTH na leczenie.</p> <p>Początkowa dawka dobową wynosi 0,25 µg kalcytriolu.</p> <p>U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 µg co drugi dzień.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby w ciągu 2-4 tygodni, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.</p> <p>Większość pacjentów reaguje na dawkę od 0,5 µg do 1,0 µg na dobę. Maksymalna skumulowana dawka całkowita nie powinna przekraczać 12 µg na tydzień.</p> <p><u>Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 µg na dobę. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.</p> <p><u>Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (HPDR)</u></p> <p>Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 µg kalcytriolu na dobę, którą należy dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej.</p>
Decostriol (ChPL Decostriol 2022)	kalcytriol	<ul style="list-style-type: none"> osteodystrofia nerkowa u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek na hemodializie (np. sztuczna nerka) niedoczynność przytarczyc (niedostateczna aktywność gruczołu przytarczycznego) <ul style="list-style-type: none"> pooperacyjna niedoczynność przytarczyc idiopatyczna niedoczynność przytarczyc rzekoma niedoczynność przytarczyc (oznaczenie hormonu 	<p><u>Niedoczynność przytarczyc (niedostateczna aktywność gruczołu przytarczycznego)</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa to 1 kapsułka miękka produktu Decostriol 0,25 mikrogramów na dobę.</p> <p><u>Krzywica hipofosfatemiczna (tzw. krzywica oporna na witaminę D)</u></p> <p>Również w tym przypadku leczenie rozpoczyna się od 0,25 mikrogramów kalcytriolu (1 kapsułka miękka produktu Decostriol 0,25 mikrograma).</p> <p><u>Zalecenia ogólne</u></p> <p>Dla każdego pacjenta należy ustalić optymalną dawkę dobową w zależności od stężenia wapnia w surowicy. W celu dostosowania dawki na początku leczenia, należy zawsze zaczynać od 1 kapsułki miękkiej Decostriol 0,25 mikrograma. Decostriol 0,50 mikrograma jest odpowiedni tylko dla pacjentów, u których dawka podtrzymująca wynosi 0,5 mikrograma lub więcej na dobę. Szczególna uwaga: W fazie stabilizacji leczenia produktem Decostriol należy mierzyć stężenie wapnia w surowicy co najmniej dwa razy w tygodniu. Po</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

Produkt leczniczy	Substancja czynna	wskazania do stosowania	Dawkowanie
		<p>przyczynić może służyć do potwierdzenia rozpoznania)</p> <ul style="list-style-type: none"> • krzywica hipofosfatemiczna (tzw. krzywica oporna na witaminę D, ciężka postać choroby, która nie reaguje na witaminę D) 	<p>ustaleniu optymalnej dawki leku Decostrictol należy co miesiąc monitorować stężenie wapnia w surowicy. Jeśli stężenie wapnia w surowicy zwiększy się o 1 mg/100 ml (0,250 mmol/l) powyżej normy (9 do 11 mg/100 ml lub 2,25- 2,75 mmol/l) lub stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 120 µmol/l, leczenie należy przerwać do czasu osiągnięcia uzyskania prawidłowego poziomu wapnia we krwi. Dopóki występuje hiperkalcemia, należy codziennie sprawdzać stężenie wapnia i fosforanów w surowicy. Po normalizacji wartości można kontynuować leczenie produktem Decostrictol, z dawką dobową zmniejszoną o 0,25 mikrograma. Należy oszacować dzienne spożycie wapnia w diecie i w razie potrzeby dostosować jego spożycie. Warunkiem optymalnej skuteczności produktu Decostrictol jest odpowiednie, ale nie nadmierne spożycie wapnia na początku terapii. Dodatkowe przyjmowanie wapnia może być konieczne i powinno być prowadzone zgodnie z obowiązującymi wytycznymi terapeutycznymi. W wyniku poprawy wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym spożycie wapnia może być zmniejszone u niektórych pacjentów przyjmujących produkt Decostrictol. Pacjenci podatni na hiperkalcemię mogą wymagać jedynie małych dawek wapnia lub w ogóle nie stosować suplementacji. Osteodystrofia nerek (pacjenci dializowani) Na początku leczenia dawka dobową to 1 kapsułka miękka produktu Decostrictol 0,25 mikrograma. U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 mikrograma kalcytriolu co drugi dzień. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby w ciągu 2-4 tygodni, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 mikrograma w odstępach 2- do 4- tygodniowych. W tym okresie należy oznaczać poziom wapnia w surowicy co najmniej dwa razy w tygodniu. Większość pacjentów reaguje na dawkę od 0,5 mikrograma do 1,0 mikrograma kalcytriolu na dobę ze znacznym zwiększeniem stężenia wapnia w surowicy. Wykazano, że doustna terapia produktem Decostrictol i początkowa dawka 0,1 mikrograma/kg/tydzień doustnie podzielona na 2 do 3 równych dawek w nocy jest skuteczna nawet u pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię ciągłą. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 12 mikrogramów/tydzień.</p>
Alfadiol (ChPL Alfadiol 2021)	alfakalcydol	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza postmenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów • Hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach • Krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D • Niedoczynność przysadczycy • Osteodystrofia nerkowa 	<p>Przeciętne dawkowanie alfakalcydolu wynosi:</p> <p><u>Osteoporoza starcza i postmenopauzalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę <p><u>Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę – dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę <p><u>Hipokalcemia, krzywica i osteomalacja odporne na wit. D, niedoczynność przysadczycy, zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i osteodystrofią nerkową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę

Detriol (kalcytriol)

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

Produkt leczniczy	Substancja czynna	wskazania do stosowania	Dawkowanie
		<ul style="list-style-type: none"> Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami 	<ul style="list-style-type: none"> - dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę - dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę
Alpha D3 (Ulotka Alpha D3 2022)	alfakalcydol	<ul style="list-style-type: none"> leczenie i profilaktyka chorób kości wywołanych niewydolnością nerek (osteodystrofia) leczenie zmian z przytarczycach (niedoczynności i nadczynności) przerzedzenie i deformacja kości z powodu niewystarczającej ilości wapnia (krzywica lub osteomalacja) leczenie osteoporozy 	<p><u>Dorośli:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwykle dawka początkowa to 1 µg na dobę - zwykle podaje się 1 do 3 µg dziennie <p>- zwykle dawka podtrzymująca wynosi od 0,25 do 1 mikrograma na dobę do momentu, gdy wyniki badań krwi wykazują skuteczności leku.</p> <p><u>Osoby starsze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwykle, dawka początkowa to 0,5 µg na dobę <p><u>Dzieci o wadze poniżej 20 kg:</u></p> <p>zwykle dawka początkowa to 0,05 µg/kg masy ciała na dobę</p> <p><u>Dzieci o wadze powyżej 20 kg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zwykle dawka początkowa to 1 µg na dobę

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

Produkty lecznicze Detriol oraz Alfadiol różnią się nieznacznie zakresem wskazań rejestracyjnych (zwłaszcza w zakresie możliwości zastosowania u dzieci) oraz dawkowaniem. W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii w przypadku wymienionego stosowania obu leków „przetawianie dotychczasowej farmakoterapii nie będzie mogło odbyć się na zasadzie automatyzmu, natomiast będzie wymagać od lekarza prowadzącego wnikliwej analizy i indywidualnego podejścia w każdym przypadku w ordynowaniu leku. Jednakże, główne wskazania do zastosowania Detriolu i Alfadiolu są takie same, podobnie jak przeciwwskazania oraz działania niepożądane” (Lewiński 2022).

Odnosząc się do dawkowania obu leków „można uznać, że preparat Detriol (kalcytriol) działa nieco silniej od Alfadiolu” (Lewiński 2022). Wynika to z faktu, że do aktywacji alfa-kalcydolu do kalcytriolu konieczna jest hydroksylacja w wątrobie (ChPL Alfadiol 2021). Z tego powodu dla leku Detriol „w większości wskazań u ludzi dorosłych dawkowanie rozpoczyna się od dawki 0,25 µg dziennie, a dawka docelowa wynosi 0,5 µg, czasami 1 µg i rzadko jest większa. Dlatego też, preparat ten jest konfekcjonowany w kapsułkach miękkich 0,25 i 0,5 µg. Jeśli chodzi o Alfadiol (kaps. 0,25 i 1 µg), początkowa dawka stosowana u dorosłych bywa większa (0,5 µg), choć dawka docelowa także rzadko przekracza 1 µg dziennie” (Lewiński 2022). Produkt leczniczy Detriol, zgodnie z ChPL, nie został zarejestrowany do stosowania u dzieci (ChPL Detriol 2022), jednak w opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii „antycypując częste stosowanie tego leku off-label w populacji dziecięcej, należy spodziewać się zastosowania dawek także dwukrotnie niższych niż u ludzi dorosłych” (Lewiński 2022). Z tego względu „populacja pacjentów objętych terapią preparatem Detriol (biorąc pod uwagę szerokie zastosowanie off-label w przypadku pacjentów w wieku rozwojowym) wydaje się zbliżona do populacji chorych przyjmujących Alfadiol” i „nie wydaje się, ażeby istniała grupa pacjentów leczonych Alfadiolem, którzy nie mogliby być leczeni preparatem Detriol” (Lewiński 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

3 Wybór populacji docelowej

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.

4 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Detriol populację docelową stanowią dorośli chorzy 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.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej zostało wykonane w oparciu o rzeczywiste historyczne dane sprzedażowe NFZ dotyczące produktu leczniczego Alfadiol. Lek ten był do końca 2021 refundowany w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, a jego wskazania w dużej mierze są zbliżone do wskazań rejestracyjnego leku Detriol.

W opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego „główne wskazania do zastosowania Detriolu i Alfadiolu są takie same, podobnie jak przeciwwskazania oraz działania niepożądane” (Lewiński 2022). Produkt leczniczy Detriol, zgodnie z ChPL, nie został zarejestrowany do stosowania u dzieci (ChPL Detriol 2022), jednak w opinii prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii „*antycypując częste stosowanie tego leku off-label w populacji dziecięcej, należy spodziewać się zastosowania dawek także dwukrotnie niższych niż u ludzi dorosłych*” (Lewiński 2022). Z tego względu „*populacja pacjentów objętych terapią preparatem Detriol (biorąc pod uwagę szerokie zastosowanie off-label w przypadku pacjentów w wieku rozwojowym) wydaje się zbliżona do populacji chorych*

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

przyjmujących Alfadiol” i „nie wydaje się, ażeby istniała grupa pacjentów leczonych Alfadiolem, którzy nie mogliby być leczeni preparatem Detriol” (Lewiński 2022).

W związku z przeanalizowaniem zakresu wskazań obydwu leków oraz opinią prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii dotyczącej praktycznego wykorzystania produktów leczniczych Alfadiol i Detriol, oszacowanie liczebności populacji docelowej dla leku Detriol wykonano w oparciu o dane historyczne sprzedaży leku Alfadiol. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę sprzedanych opakowań leku Alfadiol na podstawie Uchwał Rady w sprawie przyjęcia określonego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021.

Tabela 17. Liczba sprzedanych opakowań leku Alfadiol 0,25 µg x 100 tabl. oraz Alfadiol 1,0 µg x 100 tabl.

Źródło	Rok	Liczba sprzedanych opakowań		
		Alfadiol 0,25 µg x 100 tabl	Alfadiol 1,0 µg x 100 tabl	łącznie
UR NFZ 4/2015/II	2014	168 254	98 507	266 761
UR NFZ 7/2016/III	2015	164 972	105 629	270 600
UR NFZ 4/2017/III	2016	157 994	109 531	267 525
UR NFZ 2/2018/III	2017	155 105	111 682	266 787
UR NFZ 3/2019/III	2018	151 626	114 354	265 980
UR NFZ 6/2020/III	2019	151 971	118 907	270 878
UR NFZ 5/2021/III	2020	148 798	116 855	265 653
UR NFZ 3/2022/IV	2021	140 436	113 100	253 536

Na podstawie liczby zrefundowanych opakowań w latach 2014-2019 po przeliczeniu ich na zrefundowana liczbę jednostek leku (µg) wykonano prognozy zużytych µg w kolejnych latach kalendarzowych (2020-2026). W obliczeniach nie uwzględniono danych dotyczących sprzedaży leku Alfadiol w latach 2020-2021, ponieważ widoczny jest wówczas spadek liczby sprzedanych opakowań spowodowany wpływem pierwszych lat pandemii Covid-19.

Znając łączną liczbę sprzedanych µg alfakalcydolu oraz zakładając średnią dawkę alfakalcydolu z badań klinicznych obliczono liczbę pełnych rocznych terapii. Średnie zużycie alfakalcydolu zostało obliczone na podstawie danych o zużyciu leków z badań klinicznych *Kiattisunthorn 2011*, *Saha 2021*. Dzienna dawka alfakalcydolu w badaniach klinicznych *Kiattisunthorn 2011* oraz *Saha 2021* wyniosła 0,98 µg/dzień oraz 2,00 µg/dzień (mediana). Oszacowane na podstawie tych danych średnie dzienne zużycie alfakalcydolu

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

wyniosło 1,49 µg/dzień – założenie to jest zgodne ze zużyciem leków przyjętym w analizie ekonomicznej dla leku Detriol (*AE Detriol 2022*).

W celu ustalenia liczby pełnorocznych terapii alfakalcydolem (w średniej dawce dobowej 1,49 µg), obliczono łącznie roczną liczbę sprzedanych µg alfakalcydolu oraz średniego dziennego zużycia tego leku z badań klinicznych. Zgodnie z wcześniej przytoczonymi słowami prof. dr hab. n. med. Andrzeja Lewińskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii przyjęto, że liczba terapii alfakalcydolem będzie odpowiadała zapotrzebowaniu na lek Detriol (*Lewiński 2022*).

Tabela 18. Liczebność populacji docelowej.

Rok	Liczba rocznych terapii alfakalcydolem
2022	30 323
2023	30 844

Liczebność populacji docelowej dla leku Detriol wynosi 30 323 w 2022 roku oraz 30 844 pacjentów (rocznych terapii) w 2023 roku.

5 Opis ocenianej interwencji – Detriol (kalcytriol)

5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 26 sierpnia 2022 r. (*ChPL Detriol 2022*).

Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Detriol (kalcytriol).

Opis ocenianej interwencji – Detriol (kalcytriol)		
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o. ul. Dolna 21 05-092 Łomianki
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr – 27303 Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie Pozwolenie nr – 27304 Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	26 sierpnia 2022 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	26 sierpnia 2022 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Witamina D i analogi
	Kod ATC	A11CC04
	Dostępne preparaty	Detriol, 0,25 mikrograma, kapsułki, miękkie Detriol, 0,5 mikrograma, kapsułki, miękkie
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	Właściwości farmakodynamiczne

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 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 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.

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 endogennego 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.

Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki od 0,25 do 1,0 mikrogramów kalcytriolu, maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest w ciągu 2 do 6 godzin.

Dystrybucja

Podczas transportu we krwi kalcytriol i inne metabolity witaminy D wiążą się z określonymi białkami osocza.

Metabolizm

Kalcytriol jest hydroksylowany i utleniany w nerkach i wątrobie przez specyficzny izoenzym cytochromu P450, CYP24A1. Zidentyfikowano różne metabolity kalcytriolu, z których każdy wykazuje inną aktywność witaminy D.

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

<p>Wskazanie</p>	<p><u>Eliminacja</u></p> <p>Okres półtrwania eliminacji kalcytriolu z surowicy wynosi od 3 do 6 godzin. Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się jednak przez 3 do 5 dni. Kalcytriol jest wydalany przez pęcherzyk żółciowy i przechodzi cykl jelitowo-wątrobowy.</p> <p><i>Charakterystyka w określonych grupach osób lub pacjentów</i></p> <p>U pacjentów z zespołem nerczycowym lub u pacjentów poddawanych hemodializie stężenie wapnia w surowicy było zmniejszone, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia był wydłużony.</p> <p>Detriol jest stosowany u osób dorosłych w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (ang. <i>hereditary hypophosphataemic rickets</i> – HPDR)
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Skuteczność leczenia zależy częściowo od odpowiedniego dobowego spożycia wapnia, które w razie potrzeby powinno być uzupełnione poprzez zmianę diety lub suplementację. Należy ściśle przestrzegać zaleceń dietetycznych, zwłaszcza dotyczących suplementów wapnia, oraz unikać niekontrolowanego przyjmowania dodatkowych produktów zawierających wapń. W celu dostosowania leczenia należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki (0,25 µg) i zwiększać ją pod ścisłą kontrolą stężenia wapnia w surowicy.</p> <p>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.</p> <p><i>Dorośli:</i></p> <p><u>Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej</u></p> <p>Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, niezależnie od początkowego stężenia parathormonu (PTH) i miareczkować w zależności od odpowiedzi PTH na leczenie. Początkowa dawka dobową wynosi 0,25 µg kalcytriolu. U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 µg co drugi dzień.</p> <p>W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby w ciągu 2-4 tygodni, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych. Większość pacjentów reaguje na dawkę od 0,5 µg do 1,0 µg na dobę. Maksymalna skumulowana dawka całkowita nie powinna przekraczać 12 µg na tydzień.</p> <p><u>Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc</u></p> <p>Zalecana dawka początkowa wynosi 0,25 µg na dobę. W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi w zakresie parametrów biochemicznych i klinicznych objawów choroby, dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4 tygodniowych.</p> <p><u>Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (HPDR)</u></p> <p>Leczenie rozpoczyna się od dawki 0,25 µg kalcytriolu na dobę, którą należy dostosować na podstawie odpowiedzi klinicznej i biochemicznej.</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

<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p> <p style="text-align: center;">Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</p>	<p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu Detriol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania kapsułek z kalcytriolem nie zostały wystarczająco zbadane, aby możliwe było ustalenie zaleceń dotyczących dawkowania. U dzieci w wieku poniżej 6 lat istnieje ryzyko zadławienia się ze względu na postać farmaceutyczną (kapsułki).</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. Należy przestrzegać ogólnych zaleceń dotyczących monitorowania stężenia wapnia w surowicy i moczu oraz stężenia kreatyniny w surowicy.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Brak dostępnych danych.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Doustnie.</p> <p>Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej po śniadaniu, popijając wodą. Zwiększone dawki dobowe przyjmuje się od 2 do 3 razy dziennie z posiłkami (tzn. całkowitą dawkę dobową dzieli się na 2-3 dawki podzielone).</p> <p>Czas trwania leczenia</p> <p>Czas trwania leczenia kalcytriolem zależy od stanu choroby i wyników badań laboratoryjnych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub inne substancje z tej samej grupy (witamina D lub metabolity), olej arachidowy (olej z orzeszków ziemnych), soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL • wszystkie choroby związane z hiperkalcemią lub hiperkalciurią, • dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią, • podejrzenie hiperwitaminozy D, • zwapnienie przerzutowe, • nefrokalcynoza, • kamica nerkowa <p>Istnieje ścisła zależność pomiędzy leczeniem kalcytriolem a rozwojem hiperkalcemii. Hiperkalcemia może prowadzić do uogólnionego zwapnienia naczyń krwionośnych, nefrokalcynozy i zwapnień innych tkanek miękkich i dlatego stanowi przeciwwskazanie (patrz punkt 4.3 ChPL). Gdy tylko stężenie wapnia w surowicy wzrośnie o 1 mg/100 mL (0,25 mmol/L) powyżej normy (9-11 mg/100 mL lub 2,25-2,750 mmol/L), leczenie kalcytriolem należy natychmiast przerwać do czasu osiągnięcia normokalcemii (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p>Podczas leczenia kalcytriolem nie należy podawać żadnych innych związków witaminy D i ich pochodnych, w tym związków lub produktów spożywczych, które mogą być wzbogacone w witaminę D. Ponieważ kalcytriol jest najskuteczniejszym dostępnym metabolitem witaminy D, podczas leczenia kalcytriolem nie należy przepisywać żadnych innych produktów zawierających witaminę D (w tym analogów i metabolitów witaminy D), co pozwoli uniknąć rozwoju hiperwitaminozy D. W przypadku zamiany długo działającego produktu zawierającego witaminę D (np.</p>
	<p>Detriol (kalcytriol)</p>

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

ergokalcysterolu lub cholekalcysterolu) na kalcytriol, powrót stężenia ergokalcysterolu we krwi do wartości wyjściowych może potrwać kilka miesięcy, co zwiększa ryzyko hiperkalcemii (patrz punkt 4.9 ChPL).

Pacjenci unieruchomieni, np. poddani zabiegom chirurgicznym, są szczególnie narażeni na ryzyko hiperkalcemii. Zwiększone ryzyko hiperkalcemii występuje również u pacjentów z sarkoidozą, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych ciężkimi lekami moczopędnymi.

Nagłe zwiększenie spożycia wapnia w wyniku zmiany diety (np. zwiększone spożycie produktów mlecznych) lub niekontrolowane przyjmowanie produktów zawierających wapń może wywołać hiperkalcemię. Pacjentów i ich rodziny należy poinformować, że ścisłe przestrzeganie zaleconej diety jest obowiązkowe, a także należy ich poinformować, jak rozpoznawać objawy hiperkalcemii (patrz punkty 4.8 i 4.9 ChPL).

Kalcytriol zwiększa stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy. Chociaż jest to pożądane u pacjentów z hipofosfatemią, należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek ze względu na niebezpieczeństwo powstawania zwapnień ektopowych. W takich przypadkach stężenie fosforanów w osoczu powinno być utrzymywane na prawidłowym poziomie poprzez doustne podawanie odpowiednich związków wiążących fosforany i dietę niskofosforanową. Iloczyn wapnia i fosforanów w surowicy ($Ca \times P$) nie powinien przekraczać 70 mg² /dL².

Pacjenci z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, którzy są leczeni kalcytriolem, powinni kontynuować doustną terapię fosforanami. Jednakże zapotrzebowanie na fosforany może być zmniejszone, ponieważ kalcytriol stymuluje wchłanianie fosforanów z jelita do krwi.

Niezbędne, regularne badania laboratoryjne obejmują oznaczenie stężenia wapnia, fosforanów, magnezu, fosfatazy alkalicznej w surowicy oraz zawartości wapnia i fosforanów w moczu. W fazie ustalenia leczenia kalcytriolem należy w regularnych odstępach czasu kontrolować stężenie wapnia w surowicy (patrz punkt 4.2 ChPL).

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek, którzy przyjmują kalcytriol, powinni unikać odwodnienia. Należy utrzymywać odpowiednią podaż płynów.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przewlekła hiperkalcemia może być związana ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii leczenie należy przerwać.

Należy zwrócić uwagę na wczesne rozpoznawanie i leczenie zaburzeń równowagi magnezu ze względu na jego bardzo duże znaczenie w regulacji homeostazy wapniowej.

Detriol zawiera 0,869 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce miękkiej. Ilość alkoholu w każdej kapsułce tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 1 mL piwa lub 1 mL wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Detriol zawiera sorbitol.

Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji

-

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

5.1 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

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

6 Rekomendacji agencji HTA dla produktu leczniczego Detriol

6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Detriol nie podlegał ocenie przez AOTMiT.

6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Detriol przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *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)*.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących oceny HTA produktu leczniczego Detriol.

Data ostatniego wyszukiwania: 30.11.2022 r.

7 Dobór komparatorów

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.

Populację docelową dla leku Detriol w ramach niniejszych analiz określono zgodnie z zakresem wskazaniami rejestracyjnego i stanowiąc 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.

We wszystkich przypadkach skutecznym postępowaniem jest podanie aktywnego metabolitu witaminy D lub jego prekursora celem regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. We wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, ze względu na brak możliwości 1 α -hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach, podawanie egzogenego kalcytriolu reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową i zmniejsza nadczynność przytarczyc i stężenie parathormonu, podobnie brak produkcji parathormonu stymulującego wytwarzanie kalcytriolu w niedoczynności przytarczyc idiopatycznej, pooperacyjnej lub rzekomej (z opornością tkanek docelowych na PTH) może być kompensowany poprzez podawanie kalcytriolu, regulującego kalcemię oraz zmniejszanie fosfatemii poprzez ograniczenie podaży fosforu. Również w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (opornej na witaminę D), stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D oraz podawanie preparatów fosforanowych reguluje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Potwierdza to przeprowadzone wyszukiwania wytycznych klinicznych (zalecenia te podsumowano w rozdziałach 2.2.4.1, 2.3.5.1, 2.4.5.1).

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

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. 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 mcg); Genesis Pharm (produkt: Alpha D3 kapsułki po 0,25 mcg oraz 0,5 mcg, Alfacalcidol Kappler kapsułki 0,25 mcg, 0,5 mcg oraz 0,1 mcg) i PharmaVitae (produkt: Alfadiol, kapsułki miękkie po 0,25 mcg oraz 1 mcg). 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 mcg oraz 0,5 mcg dystrybuowany przez hurtownię Sun Farm (MZ 22/09/2022). Zgodnie z danymi przedstawionymi na portalu *gdziewpolec.pl* w okresie po wydaniu komunikatu MZ, w polskich aptekach dostępne były produkty lecznicze Alfadiol oraz Alpha D3 oraz Decostriol. Należy jednak zauważyć, że dostęp do wskazanych w komunikacie Ministerstwa Zdrowia leków ma charakter importu interwencyjnego (Farmacol 11/2022), 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 alfacalcidolu 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*” (Lewiński 2022). 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 Rocaltriol (calcitriolum), 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 (AOTMiT REK 17/2015). Produkt ten wciąż nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (RPL 2022); nie jest również ujęty w komunikacie MZ dotyczącym importu interwencyjnego (MZ 22/09/2022). Wydaje się jednak, że obecnie nie ma przesłanek pozwalających na stwierdzenie, że lek ten jest dostępny na terenie Polski. Lek ten nie jest bowiem wskazywany na liście produktów leczniczych, które były objęte importem docelowym w latach 2020-2021 (MZ

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

23/12/2021). Ponadto procedura importu docelowego umożliwia finansowanie leczenia wyłącznie w oparciu o wydanie indywidualnej zgody dla pacjenta, nie stanowi więc powszechnej praktyki.

W chwili obecnej w Polsce finansowaniem ze środków publicznych dla pacjentów dorosłych z wtórną nadczynnością przytarczyc objęty jest również parakalcylol, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami (ICD-10: N25.8)” (MZ 20/10/2022; treść programu zamieszczono w załączniku 10.3). 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. Chorzy 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, wymagających postępowania radykalnego w postaci usunięcia przytarczyc lub po takim zabiegu, u których postępowanie farmakoterapeutyczne z zastosowaniem kalcytriolu nie będzie skuteczne.

Z uwagi na powyższe, biorąc pod uwagę aktualną sytuację chorych wymagających podawania aktywnych biologicznie postaci witaminy D (kalcytriolu) i ograniczony dostęp do tej formy leczenia wydaje się zasadnym przyjęcie w ocenie klinicznej jako komparatora produktów leczniczych zawierających syntetyczny prekursor – alfakalcydol. Należy rozważyć ocenę porównawczą jedynie do prób klinicznych z randomizacją, ponieważ są to produkty znane od dawna i powszechnie stosowane, pomijając ostatnie ograniczenia związane z refundacją oraz dostępnością tych leków, nie ma alternatywy u pacjentów wymagających zastosowania aktywnego metabolitu witaminy D lub jego syntetycznego prekursora. Należy ponadto podkreślić, że same preparaty są dobrze przebadane, a włączenie wszystkich dostępnych badań byłoby nadmiarowe, utrudniłoby selekcję najbardziej wiarygodnych i istotnych danych klinicznych

W oparciu o rzeczywista dostępność produktów leczniczych zawierających alfakalcydol w analizie ekonomicznej uwzględniono jako komparator produkt leczniczy - Alpha D3 0,50 mikrograma x 30 kapsułek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 mikrograma x 50 kapsułek miękkich. W analizie klinicznej nie stosowano ograniczenia ze względu na nazwę handlową. Jednocześnie w samej ocenie ekonomicznej i wpływu na system płatnika, uwzględniając fakt braku refundacji ocenianych leków, można uwzględnić jako komparator dodatkowych różne postacie handlowe kalcytriolu obecnie stosowane przez pacjentów.

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 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Zaznaczyć należy, że w każdej z populacji docelowych podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest postępowaniem koniecznym dla zachowania zdrowia i życia, z tego względu porównawcza ocena kliniczna może dotyczyć tylko dwóch preparatów aktywnych, zatem nie należy oczekiwać, że możliwa będzie ocena wpływu na przeżycie pacjentów czy inne istotne klinicznie punkty końcowe lub jakość życia. Pośrednio jednak, poprzez osiągnięcie wyrównania metabolizmu wapniowo-fosforanowego i hormonalnego, terapia ta wpływa na uzyskanie korzyści klinicznych także w tym zakresie.

We **wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek**, ze względu na brak możliwości 1α -hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach, podawanie egzogenego kalcytriolu reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową i zmniejsza nadczynność przytarczyc i stężenie parathormonu. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej powinna zatem obejmować wpływ na **stężenie parathormonu oraz regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej** (stężenie wapnia, fosforanów, Ca x P, itd.) wraz z dodatkowymi parametrami laboratoryjnymi (np. FGF23, współczynnik katabolizmu białek, metabolity witaminy D). Podobnie, brak produkcji parathormonu stymulującego wytwarzanie kalcytriolu w **niedoczynności przytarczyc** idiopatycznej, pooperacyjnej lub rzekomej (z opornością tkanek docelowych na PTH) może być kompensowany poprzez podawanie kalcytriolu, regulującego kalcemię oraz zmniejszanie fosfatemii poprzez ograniczenie podaży fosforu. W przypadku tej populacji kluczowa zatem będzie ocena wpływu na **gospodarkę wapniowo-fosforanową**. Również w **dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej** (opornej na witaminę D), stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D oraz podawanie preparatów fosforanowych reguluje zaburzenia **gospodarki wapniowo-fosforanowej**, zatem powinna podlegać ona ocenie w badaniach klinicznych.

Konieczne jest również przeprowadzenie oceny bezpieczeństwa stosowania terapii, a zwłaszcza częstotności występowania zdarzeń niepożądanych tj. hiperfosfatemia i hiperkalcemia.

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

9 Zakres analiz

9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Detriol w refundacji aptecznej 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 zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 20. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek powyżej 18 r.ż. • rozpoznanie: <ul style="list-style-type: none"> o ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek o hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) o dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej 	<ul style="list-style-type: none"> • brak spełnienia kryteriów 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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • kalcytriol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Detriol 	<ul style="list-style-type: none"> • inne interwencje • kalcytriol dawkowany niezgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Detriol
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • alfakalcydol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Alfadiol lub Alpha D3 	<ul style="list-style-type: none"> • inne komparatory
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej • dodatkowe parametry laboratoryjne związane z oceną gospodarki wapniowo-fosforanowej • zmiana stężenia parathormonu (w przypadku nadczynności przytarczyc) • częstość hiperkalcemii i hiperfosfatemii • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) • badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania eksperymentalne wczesnej fazy (I/II) • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Detriol w populacjach docelowych określonych we wniosku.

W przypadku wykazani istotnych różnic między rozważaną interwencją, a komparatorem jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wówczas wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych

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

różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Detriol w ramach listy aptecznej, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Detriol w ramach listy aptecznej powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Detriol jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Detriol w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach listy aptecznej we wnioskowanych wskazaniach.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji

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

docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Detriol. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia w ocenianych populacjach. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, poczynawszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

10 Załączniki

10.1 Opis komparatora – alfakalcydol

Z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Alpha D3 jest zarejestrowany w procedurze narodowej na terenie Chorwacji, Czech, Węgier, Włoch, Rumunii i Słowacji, a więc nie jest dostępna Charakterystyka Produktu Leczniczego opublikowana w języku polskim lub angielskim, poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Alfadiol z dnia 10 grudnia 2021 r. (*ChPL Alfadiol 2021*).

Tabela 21. Opis komparatora - alfakalcydol (na podstawie *ChPL Alfadiol 2021*).

Opis komparatora- Alfadiol (alfakalcydol)		
Zagadnienia rejestrowane	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	GSK PSC Poland sp. z o.o. ul. Grunwaldzka 189 60-322 Poznań
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr R/2968 Pozwolenie nr R/2969
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.06.1990 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.11.2008 r.
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego	10 grudnia 2021 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	Witamina D i analogi: alfakalcydol
	Kod ATC	A11CC03

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

Dostępne preparaty	<p>ALFADIOL, 0,25 mikrograma, kapsułki miękkie</p> <p>ALFADIOL, 1 mikrogram, kapsułki miękkie</p> <p>Właściwości farmakodynamiczne</p> <p><u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u></p> <p>Witamina D3- cholekalcyferol ulega w ustroju przekształceniu do aktywnego metabolitu- kalcytriolu, zwanego też hormonem D. Konwersja ta polega na przebiegającym w wątrobie i w nerce procesie hydroksylacji cholekalcyferolu w pozycji 25 oraz w pozycji 1. Ponieważ alfakalcydol jest pochodną hydroksylowaną w pozycji 1, dla jego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest jedynie hydroksylacja w wątrobie. Jest to szczególnie istotne u osób z upośledzoną czynnością nerek, gdy hydroksylacja w tkance nerkowej jest niemożliwa lub utrudniona. Powstający w wyniku aktywacji cholekalcyferolu lub alfakalcydolu kalcytriol, obok parathormonu i kalcytoniny, jest podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia, prowadzi do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Receptor dla aktywnej metabolicznie postaci witaminy D występuje w komórkach wielu tkanek; jednakże podstawowymi narządami, w których ujawnia się jej działanie są: jelita, kości i nerki. Kalcytriol uruchamia procesy, prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi – CaBP (<i>Calcium Binding Protein</i>-białko wiążące wapń) oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych.</p> <p>Właściwości farmakokinetyczne</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Alfakalcydol ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego prawie w 100%.</p>
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><u>Dystrybucja</u></p> <p>Z danych farmakokinetycznych wynika, że konwersji do kalcytriolu ulega średnio około 50% podanej dawki, bowiem aktywność 25-hydroksylazy zlokalizowanej w hepatocytach jest regulowana przez stężenie substratu (alfakalcydol), stężenie specyficznego białka wiążącego witaminę D – DBP (D – <i>Binding Protein</i>) oraz stężenie produktu tej przemiany (kalcytriol). Synteza kalcytriolu jest pobudzana przez niskie stężenie wapnia w surowicy krwi i wysokie stężenie hormonu przytarczyc. Uważa się, że dzięki działaniu powyższych procesów regulacji, ryzyko przedawkowania u osób otrzymujących alfakalcydol jest mniejsze niż w przypadku stosowania kalcytriolu. Jednakże w świetle 2-3 krotnie większej toksyczności alfakalcydolu w porównaniu z kalcytriolem, problem zatrucia po przedawkowaniu nie został jeszcze w pełni zbadany.</p> <p><u>Metabolizm</u></p> <p>Kalcytriol powstający z alfakalcydolu pojawia się w osoczu krwi już w 25 minut po podaniu leku i jest transportowany w osoczu krwi w postaci związanej z białkiem (DBP). Okres półtrwania kalcytriolu w osoczu krwi oceniany jest na 3-5 h. Nie odzwierciedla to jednak spadku zawartości tego związku w organizmie, ponieważ większość metabolitu występuje wewnątrzkomórkowo w postaci związanej z receptorem. Okres połowicznej eliminacji kalcytriolu z organizmu odpowiadający okresowi połowicznego zaniku aktywności biologicznej ocenia się na około 36 h. Alfakalcydol jak i kalcytriol są metabolizowane głównie w wątrobie.</p> <p><u>Eliminacja</u></p> <p>Kilka nieczynnych metabolitów jest wydalane w około 13% z moczem, a w pozostałej ilości z kałem.</p> <p><u>Specjalne grupy pacjentów</u></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

<p style="text-align: center;">Wskazanie</p>	<p>Eliminacja jest zwolniona u pacjentów poddawanych dializie; wg niektórych ocen u pacjentów z dializą otrzewnową okres połowicznej eliminacji kalcytriolu wynosi nawet ponad 100 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osteoporoza postmenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów • Hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach • Krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D • Niedoczynność przytarczyc • Osteodystrofia nerkowa • Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek • Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami <p>Leczenie powinno być ściśle zindywidualizowane, odpowiednio do stanu chorego. Przeciętne dawkowanie alfakalcydolu wynosi:</p> <p><u>Osteoporoza starcza i postmenopauzalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę <p><u>Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę • dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę <p><u>Hipokalcemia, krzywica i osteomalacja odporne na wit. D, niedoczynność przytarczyc, zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i osteodystrofią nerkową:</u></p>
<p style="text-align: center;">Dawkowanie i sposób podawania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę • dzieci o masie ciała 20-40 kg: 0,25 do 0,5 µg 1 raz na dobę • dzieci o masie ciała poniżej 20 kg: 0,25 µg 1 raz na dobę <p>Jeśli stan chorego to uzasadnia, szczegółowe dawkowanie należy opierać o wyniki testów określających gospodarkę wapniową. Stężenia wapnia we krwi powinno utrzymywać się w granicach stężeń prawidłowych, zaś dobowe wydalanie wapnia z moczem (przy dobowej diurezie wynoszącej do 2000 ml) nie powinno przekraczać 350 mg. Wartość wskaźnika wapniowo-kreatyninowego nie powinna przekraczać 1,0 i nie powinna wzrosnąć więcej niż trzykrotnie od chwili rozpoczęcia leczenia. U pacjentów z prawidłowym poziomem kalcemii przed rozpoczęciem leczenia alfakalcydolem (np. w przebiegu osteoporozy) dawkowanie należy opierać o wyniki badania kalciurii i wielkość dobowego spożycia wapnia. U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić konieczność stosowania mniejszych dawek alfakalcydolu.</p> <p>Należy zachować ostrożność przy stosowaniu produktu leczniczego u osób z niewydolnością nerek (patrz pkt. 4.4. ChPL).</p> <p>Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz pkt. 4.3 ChPL).</p>
<p style="text-align: center;">Przeciwwskazania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL; • uczulenie na orzeszki ziemne lub soję;

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- hiperkalcemia, zwapnienia przerzutowe;
- hiperfosfatemia (z wyjątkiem występującej w niedoczynności przytarczyc);
- hipermagnezemia;
- hiperkalciuria samoistna;
- osteomalacja po zatruciu glinem;
- przedawkowanie i zatrucie witaminą D;
- kamica nerkowa wapniowa;
- ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

Metabolizm wapnia i fosforanów

Podczas leczenia alfakalcydołem może dojść do nadmiernego zwiększenia stężenia wapnia lub fosforanów w surowicy krwi. W uzasadnionych przypadkach celowe jest monitorowanie tych stężeń, szczególnie we wczesnych fazach leczenia. Może być także potrzebna suplementacja wapnia. Jeśli wyniki badania wskazują na hiperkalcemię, należy odstawić alfakalcydol do chwili powrotu stężenia wapnia do wartości prawidłowych (około 1 tydzień). U pacjentów z osteodystrofią nerkową w celu utrzymania stężenia fosforanów w surowicy krwi na akceptowalnym poziomie może być stosowany lek wiążący fosforany.

Schorzenia współistniejące

Pacjenci z niewydolnością nerek, trzeciorzędową nadczynnością przytarczyc lub regularnie poddawani hemodializie (możliwe zmniejszenie stężenia fosforanów) są szczególnie podatni na wystąpienie hiperkalcemii. Z tego powodu pacjentów należy poinformować o objawach klinicznych związanych z hiperkalcemią. Wczesne objawy hiperkalcemii to: wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie, bóle głowy, nudności, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny posmak w ustach.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia alfakalcydołem, w zależności od stanu chorego i czynników ryzyka może być celowe okresowe (co 1-3 miesiące) oznaczanie azotu pozabiałkowego w osoczu, kreatyniny, fosfatazy zasadowej, stężenia fosforanów w surowicy krwi, dobowego wydalania wapnia z moczem oraz stosunku stężenia wapnia do kreatyniny w drugiej porannej porcji moczu (współczynnik wapniowokreatyninowy).

Monitorowanie stężenia wapnia w surowicy jest szczególnie ważne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ w tych przypadkach szczególnie łatwo dochodzi do hiperkalcemii i hiperfosfatemii. Kontrolę stężenia wapnia należy wykonywać początkowo 1-2 razy w tygodniu, zaś po ustaleniu dawki leku 1 raz w miesiącu. Hiperkalcemię można szybko korygować przez odstawienie leczenia do chwili powrotu stężenia wapnia w osoczu do wartości prawidłowych (około 1 tygodnia). Stosowanie alfakalcydolu można wtedy wznowić w zmniejszonej dawce (połowa poprzedniej dawki). Stosowanie alfakalcydolu w leczeniu osteodystrofii nerkowej wymaga systematycznej kontroli stężenia parathormonu (PTH) ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia adynamicznej choroby kości.

Dieta

U osób pozostających na diecie o niskiej zawartości wapnia reakcja na alfakalcydol może być obniżona.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

U pacjentów w wieku podeszłym może wystąpić konieczność stosowania mniejszych dawek alfakalcydolu.

Inne działania

U pacjentów z dużym stężeniem wapnia w osoczu w przebiegu osteodystrofii nerkowej może wystąpić autonomiczna nadczynność przytarczyc. Pacjenci ci mogą nie reagować na podanie alfakalcydolu, co wymaga zastosowania innych metod leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów leczonych glikozydami nasercowymi, np. napastrnicy, ponieważ hiperkalcemia może prowadzić do zaburzeń rytmu serca u tych pacjentów.

Ze względu na zawartość w produkcie leczniczym butylohydroksytoluenu (E 321) produkt może powodować reakcje alergiczne, nadwrażliwość u pacjentów z astmą, miejscową reakcją skórą (np. kontaktowe zapalenie skóry) lub podrażnienie oczu i błon śluzowych, także żołądka.

Alfadiol zawiera czerwień koszenilową (E 124) i etylu parahydroksybenzoesan (E 214), które mogą powodować reakcje alergiczne (etylu parahydroksybenzoesan może powodować także reakcje typu późnego).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z kamicą nerkową (patrz punkt 4.3 ChPL).

Jeśli u pacjenta występuje uczulenie na orzeszki ziemne lub soję, nie należy stosować tego produktu leczniczego, gdyż zawiera olej arachidowy (z orzeszków ziemnych) (patrz punkt 4.3 ChPL). Oczyszczony olej arachidowy może zawierać białko orzeszków ziemnych. W Farmakopei Europejskiej nie podano testu wykrywającego białko resztkowe.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej kapsułce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania
wnioskowanej interwencji**

10.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

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

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

10.2 Analogi witaminy D refundowane w Polsce w leczeniu rozpatrywanych jednostek chorobowych

Tabela 22. Analogi witaminy D refundowane w Polsce w leczeniu rozpatrywanych jednostek chorobowych (MZ 20/10/2022).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego									
Paricalcitolium	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/ml	5 fiol.	1131.0, Parykalcytol	63,18	66,34	66,34	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitolium	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 2 µg/ml	5 fiol.a 1 ml	1131.0, Parykalcytol	63,18	66,34	66,34	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitolium	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml	5 fiol. a 1 ml	1131.0, Parykalcytol	157,95	165,85	165,85	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitolium	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml	5 fiol.a 1 ml	1131.0, Parykalcytol	157,95	165,85	165,85	B.39.	bezpłatny	0
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcifediol	6,48	6,80	9,34	9,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji [^]	<1>przewlekła choroba nerek; <2>osteoporoza posterydowa - profilaktyka

[^] zapobieganie krzywicy u dzieci, zapobieganie schorzeniom gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D, leczenie krzywicy i osteomalacji wywołanych niedoborem witaminy D (ChPL Juvit D3 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

10.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 23. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami (ICD-10: N25.8)” (MZ 20/10/2022).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wtórna nadczynność przytarczyc; 2) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. paratyroidektomii) lub brak zgody pacjenta na leczenie zabiegowe (w tym m.in. farmakologiczną i laserową paratyreidektomię) lub niepowodzenie innych opcji terapeutycznych (np. paratyroidektomii); 3) stężenie iPTH > 500pg/ml; 4) długotrwałe leczenie dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek; 5) wiek od 18 roku życia w przypadku terapii parykalcytolem. <p>Powyższe kryteria kwalifikacji powinny zostać spełnione łącznie.</p>	<p>1. Dawkowanie cynakalcetu lub parykalcytolu</p> <p>Dawkowanie leków w programie lekowym odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych obowiązujących na dzień wydania decyzji.</p> <p>U niektórych chorych, dawka początkowa cynakalcetu (30 mg/dobę) może zbyt silnie obniżyć wydzielanie PTH (i ewentualnie powodować następczą hipokalcemię), dlatego może zachodzić konieczność ograniczenia dawki leku do podawania rzadszego (tzn. nie każdego dnia, lecz np. co 2-gi dzień). Ostateczna dawka musi uwzględniać wpływ leku na stężenie PTH u indywidualnego pacjenta.</p>	<p>1. Monitorowanie leczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) stężenie iPTH – przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia, następnie kontrola co 1-3 miesiące; 2) stężenie wapnia w surowicy; 3) stężenie fosforu w surowicy; 4) iloczyn Ca x P w surowicy. <p>2. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia;
<p>2. Określenie czasu leczenia w programie</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

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

3) dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo - fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation);
- 2) przeszczepienie nerki;
- 3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze;
- 4) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.

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

10.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[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

Spis Tabel

Tabela 1. Kategorie/stadia G w przewlekłej chorobie nerek (<i>Myśliwiec 2022a</i>).	19
Tabela 2. Kategorie/stadia A w przewlekłej chorobie nerek (<i>Myśliwiec 2022a</i>).	20
Tabela 3. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z wtórną nadczynnością przytarczyc z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek.	23
Tabela 4. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017 (GBD 2020)</i>	26
Tabela 5. Epidemiologia przewlekłej choroby nerek na świecie w podziale na stadia (<i>Hill 2016</i>).	26
Tabela 6. Przewlekła choroba nerek w Polsce wg <i>Global Burden of Disease 2017 (GBD 2020)</i>	27
Tabela 7. Udział poszczególnych stadiów PChN w Polsce wg badania <i>PolNef (Król 2007)</i>	27
Tabela 8. Koszty hospitalizacji pacjentów z PChN w Polsce (<i>NFZ 2022</i>).	28
Tabela 9. Przyczyny hiperkalcemii (<i>Franek 2022a</i>).	32
Tabela 10. Rozpoznanie różnicowe rzekomej niedoczynności przytarczyc (<i>Franek 2022a</i>).	33
Tabela 11. Typowe konstelacje wyników badań laboratoryjnych wykonywanych w diagnostyce różnicowej częstych przyczyn hiperkalcemii (<i>Franek 2022c</i>).	34
Tabela 12. Częstość występowania poszczególnych powikłań przewlekła niedoczynność przytarczyc (<i>Khan 2022</i>).	34
Tabela 13. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc.	37
Tabela 14. Diagnostyka różnicowa krzywicy hipofosfatemicznych zależnych i niezależnych od FGF-23 (<i>Michałus 2022</i>).	42
Tabela 15. Zalecenia dotyczące podawania witaminy D3 i jej metabolitów pacjentom z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną.	44
Tabela 16. Porównanie analogów witaminy D.	49
Tabela 17. Liczba sprzedanych opakowań leku Alfadiol 0,25 µg x 100 tabl. oraz Alfadiol 1,0 µg x 100 tabl.	54
Tabela 18. Liczebność populacji docelowej.	55
Tabela 19. Opis ocenianej interwencji – Detriol (kalcytriol).	56
Tabela 20. Kryteria PICOS.	66
Tabela 21. Opis komparatora - alfakalcydol (na podstawie <i>ChPL Alfadiol 2021</i>).	70
Tabela 22. Analogi witaminy D refundowane w Polsce w leczeniu rozpatrywanych jednostek chorobowych (<i>MZ 20/10/2022</i>).	75
Tabela 23. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami (ICD-10: N25.8)” (<i>MZ 20/10/2022</i>).	76

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. Synteza i metabolizm witaminy D (<i>Bartoszewicz 2013</i>).....	17
Wykres 2. Gospodarka wapniowo-fosforanowa (<i>Rejnmark 2020</i>).....	18

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

- Alonso-Perez 2021** Alonso-Perez E, Forné C, Soro M, Valls M, Manganelli AG, Valdivielso JM. Health Care Costs in Patients with and without Secondary Hyperparathyroidism in Spain. *Adv Ther.* 2021 Oct;38(10):5333-5344.
- 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 2016a** Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Teva (paricalcitolium) we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-29/2015. Data ukończenia: 08.01.2016 r.
Dostępne on-line pod adresem: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/145/AWA/145_OT_4350_29_PARICALCITOL_TEVA_AWA_2016.01.08.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- 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/zlecenia_mz/2014/281/REK/RP_17_2015_Rocaltrol.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Astor 2016** Astor MC, Løvås K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, Fougner KJ, Holte SE, Lima K, Moe RB, Myhre AG, Kemp EH, Nedrebø BG, Svartberg J, Husebye ES. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3045-53.
- Bartoszewicz 2013** Bartoszewicz Z, Kondracka A, Jaźwiec R, Popow M, Dadlez M, Bednarczuk T. Czy umiemy wiarygodnie mierzyć stężenia klinicznie ważnych metabolitów witaminy D? Problemy i ich konsekwencje. *Endokrynologia Polska* 2013; 64 (3): 238–245.
- Bollerslev 2015** Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug;173(2):G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628. PMID: 26160136.
- Bollerslev 2022** Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, Hannan FM, Cetani F, Sikjær T, Formenti AM, Björnsdóttir S, Schalin-Jantti C, Belaya Z, Gibb FW, Lapauw B, Amrein K, Wicke C, Grasmann C, Krebs M, Ryhänen EM, Makay O, Minisola S, Gaujoux S, Bertocchio JP, Hassan-Smith ZK, Linglart A, Winter EM, Kollmann M, Zmierzczak HG, Tsourdi E, Pilz S, Siggekkow H, Gittoes NJ, Marcocci C, Kamenicky P; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of

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

- Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jan 13;186(2):R33-R63.
- Brandi 2016** Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jun;101(6):2273-83. doi: 10.1210/jc.2015-3907. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26943719.
- ChPL Alfadiol 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfadiol. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- ChPL Decostriol 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Decostriol. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 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: 30.11.2022 r.
- ChPL Juvit D3 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Juvit D3. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Dahir 2022** Dahir K, Dhaliwal R, Simmons J, Imel EA, Gottesman GS, Mahan JD, Prakasam G, Hoch AI, Ramesan P, Díaz-González de Ferris M. Health Care Transition From Pediatric- to Adult-Focused Care in X-linked Hypophosphatemia: Expert Consensus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):599-613. doi: 10.1210/clinem/dgab796. PMID: 34741521; PMCID: PMC8852209.
- Dębska-Ślizień 2022** Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Jagodziński P, Rutkowski P, Przygoda J, Lewandowska D, Czerwiński J, Kamiński A, Gellert R. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego Polska 2021. 2022-06. Dostępne on-line pod adresem: <https://ptnephro.pl/sites/scm/files/2022-06/Raport%20RRT%20Polska%202021.pdf>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Durlik 2015** Durlik M, Klinger M, Małyszko J, Nowicki M, Oko A, Rutkowski B, Stompór T. Position statement of Experts on the use of paricalcitol in CKD stage 3–4. *Forum Nefrologiczne* 2015;8(1):43-48.
- EPAR Crysvita 2020** EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report CRYSVITA. EMA/423776/2020. 23 July 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/crysvita-h-c-4275-ii-010-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Evenepoel 2021** Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, Prieto-Alhambra D, Torres PU, Cannata-Andia J; European Renal Osteodystrophy (EU-ROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney

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

- disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 1;36(1):42-59. doi: 10.1093/ndt/gfaa192. PMID: 33098421
- Farmacol 11/2022** Farmacol S.A. Aktualna lista numerów dopuszczzeń produktów z importu interwencyjnego. AKTUALIZACJA 08.11.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.farmacol.com.pl/strefa-apteki/import-interwencyjny/>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Ficek 2016** Ficek J, Chudek J. Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc po zabiegach na tarczycy. *Medycyna po Dyplomie 2016*; 06
- Franek 2022** Franek E, Kokot F. C. Choroby przytarczyc. W: *Interna Szczeklika 2022*.
- Franek 2022a** Franek E, Płaczkiewicz-Jankowska E, Kokot F. Niedoczynność przytarczyc. W: *Interna – mały podręcznik 2022*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1>.
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Franek 2022b** Franek E, Kokot F. F. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. W: *Interna Szczeklika 2022*.
- Franek 2022c** Franek E, Drabczyk R, Kokot F. Hiperkalcemia. W: *Interna – mały podręcznik 2022*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.6.2.#74815>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Franek 2022d** Franek E, Drabczyk R, Kokot F. Hipokalcemia. W: *Interna – mały podręcznik 2022*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.6.1.#74813>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Franek 2022e** Franek E, Drabczyk R, Kokot F. Hiperfosfatemia. W: *Interna – mały podręcznik 2022*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.7.2.#74826>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- GBD 2020** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- Giannini 2021** Giannini S, Bianchi ML, Rendina D, Masoletti P, Lazzerini D, Brandi ML. Burden of disease and clinical targets in adult patients with X-linked hypophosphatemia. A comprehensive review. *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1937-1949.
- González-Lamuño 2022** González-Lamuño D, Lorente Rodríguez A, Luis Yanes MI, Marín-Del Barrio S, Martínez Díaz-Guerra G, Peris P. Clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of X-linked hypophosphatemia: A consensus based on the ADAPTE method. *Med Clin (Barc)*. 2022 Aug 12;159(3):152.e1-152.e12. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.07.029. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953573.
- Hadker 2014** Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocrine Practice* 2014. 20 671–679.

- Haffner 2019** Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenbauer D, Santos F, Levchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5. PMID: 31068690; PMCID: PMC7136170.
- Haffner 2022** Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatr Nephrol.* 2022 Oct;37(10):2289-2302. doi: 10.1007/s00467-022-05505-5. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35352187; PMCID: PMC9395459.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hill 2016** Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Holden 2020** Holden RM, Mustafa RA, Alexander RT, Battistella M, Bevilacqua MU, Knoll G, MacWay F, Reslerova M, Wald R, Acott PD, Feltmate P, Grill A, Jindal KK, Karsanji M, Kiberd BA, Mahdavi S, McCarron K, Molnar AO, Pinski M, Rodd C, Soroka SD, Vinson AJ, Zimmerman D, Clase CM. Canadian Society of Nephrology Commentary on the Kidney Disease Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Can J Kidney Health Dis.* 2020 Aug 4;7:2054358120944271. doi: 10.1177/2054358120944271. PMID: 32821415; PMCID: PMC7412914.
- ICD-10 2019** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Version: 2019. Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2022 r.
- ICD-11 2022** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 11th Revision. Version: 02/2022 Dostępne on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
Data ostatniego dostępu: 28.09.2022 r.
- Jazienicka-Kielb 2022** Jazienicka-Kielb A, Babicki M, Krajewska M, Oko A, Mastalerz-Migas A. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ – diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ* 2022; 2(8): 105-111.
- KDIGO 2009** Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130
- KDIGO 2017** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub

- 2017 Jun 21. Erratum in: *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Dec;7(3):e1. PMID: 30675420; PMCID: PMC6340919.
- Khan 2019** Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, Marcocci C, Rejnmark L, Rizzoli R, Shrayyef MZ, Thakker R, Yildiz BO, Clarke B. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019 Mar;180(3):P1-P22. doi: 10.1530/EJE-18-0609. PMID: 30540559; PMCID: PMC6365672.
- Khan 2022** Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, Rejnmark L, Shoback DM, Potts JT, Guyatt GH, Mannstadt M. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022 Aug 28. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub ahead of print. PMID: 36054621.
- 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.
- Kokot 2022** Kokot F, Franek E. 26.2. Wtórna nadczynność przytarczyc. W: *Kardiologia* 2022.
- Król 2007** Król E, Czarniak P, Rutkowski B. Hypertension and chronic kidney disease. Results of Program for Early Detection of Chronic Kidney Disease in Poland (PolNef). *Arterial Hypertension* 2007;11(2):114–122.
- Król 2008** Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne* 2008;1(1):1–6.
- Laurent 2021** Laurent MR, De Schepper J, Trouet D, Godefroid N, Boros E, Heinrichs C, Bravenboer B, Velkeniers B, Lammens J, Harvengt P, Cavalier E, Kaux JF, Lombet J, De Waele K, Verroken C, van Hoeck K, Mortier GR, Levtchenko E, Vande Walle J. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of X-Linked Hypophosphatemia in Belgium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 19;12:641543. doi: 10.3389/fendo.2021.641543. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 25;12:686401. PMID: 33815294; PMCID: PMC8018577.
- Lecoq 2020** Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A, Kamenický P. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. *Metabolism*. 2020 Feb;103S:154049. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154049. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31863781.
- Lewiński 2022** Lewiński A. Informacja dotycząca braku dostępności alfakalcydolu i rejestracji preparatu kalcytriol. 14.09.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ptendo.org.pl/aktualnosci/203-informacja-dotyczaca-braku-dostepnosci-alfakalcydolu-i-rejestracji-preparatu-kalcytriol.html>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Manjarres 2016** Manjarres L, Sanchez P, Cabezas MC, Fornasini M, Freire V, Albert A. Budget impact of secondary hyperparathyroidism treatment in chronic kidney disease in an Ecuadorian social security hospital. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):443.
- Michałus 2022** Michałus I. Krzywica hipofosfatemiczna. W: *Pediatrics – podręcznik multimedialny*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.3.38.4.1>.

	Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
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. <i>Can J Clin Pharmacol</i> 2008; 15(1):e36-43.
Myśliwiec 2022	Myśliwiec M, Drabczyk R. Zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek. W: <i>Interna – mały podręcznik</i> . Dostępne on-line pod adresem: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.64.3 . Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
Myśliwiec 2022a	Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. W: <i>Interna – mały podręcznik 2022</i> . Dostępne on-line pod adresem: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2 Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
Myśliwiec 2022b	Myśliwiec M, Drabczyk R. 3. Zaburzenia mineralne i kostne w przewlekłej chorobie nerek. W: <i>Interna Szczeklika 2022</i> .
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.
MZ 20/10/2022	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.
MZ 22/09/2022	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-dostepnoscii-produktow-leczniczych-z-substancja-alfacalcidolum-oraz-calcitriolum Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
MZ 23/12/2021	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: 30.11.2022 r.
NFZ 2020	NFZ Przewlekła choroba nerek. 2020. Dostępne on-line pod adresem: https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoi-izMjMWRmZGYtMjhhY0NDk3LTgyYTQtOTM5NmJkMjE5MWE0IiwidCI6IjE4MzVIM2QzLTIIMTgtNGFmNy05YTZjLTc1MWJiZjM0ZTE3OCIsImMiOjI9&pageName=ReportSection Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
NFZ 2022	Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp on-line : https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ Data ostatniego dostępu: 28.09.2022 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

- NICE 2021** NICE guideline [NG203]. Chronic kidney disease: assessment and management. Published: 25 August 2021. Last updated: 24 November 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
- Nowicki 2009** Nowicki M. Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. Forum Nefrologiczne 2009; 2(4): 222–226.
- Nowicki 2013** Nowicki M, Rutkowski B., Myśliwiec M., Greda R. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK) 2013.
- Orloff 2018** Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ 3rd, Shaha AR, Shindo ML, Snyder SK, Stack BC Jr, Sunwoo JB, Wang MB. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. Thyroid. 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29848235.
- Orphanet 2022** Orphanet. Hypophosphatemic rickets. Dostępne on-line pod adresem: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=437
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Rejnmark 2020** Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH Hypersecretion on Bone: a Clinical Perspective. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(3):103-114.
- Rejnmark 2020** Rejnmark L, Ejlsmark-Svensson H. Effects of PTH and PTH Hypersecretion on Bone: a Clinical Perspective. Curr Osteoporos Rep. 2020 Jun;18(3):103-114. doi: 10.1007/s11914-020-00574-7. PMID: 32222892.
- RPL 2022** Rejestr Produktów Leczniczych. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 r.
- Rutkowski 2013** Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek — dziesięć lat w teorii i praktyce. Forum Nefrologiczne 2013; 6(1): 63–70.
- Saha 2021** 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.
- Seefried 2021** Seefried L, Smyth M, Keen R, Harvengt P. Burden of disease associated with X-linked hypophosphataemia in adults: a systematic literature review. Osteoporos Int. 2021 Jan;32(1):7-22.
- Ting 2022** Ting B, Guangming Ch, Yufu T, Chunhui W, Sijia B, Shuai G, Xiaodong F, Wei Z. The Relationship between Quality of Life, Bone Pain, Skin Pruritus and Depression among Patients with Secondary Hyperparathyroidism: A Cross-Sectional Study. Biomed J Sci & Tech Res 2022; 40(5): 32581- 32588
- Trombetti 2022** Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, Chaussain C, Cipullo L, Cooper C, Haffner D, Harvengt P, Harvey NC, Javaid MK, Jiwa F, Kanis JA, Laslop A, Laurent MR, Linglart A, Marques A, Mindler GT, Minisola S, Yerro MCP, Rosa MM, Seefried L, Vlaskovska M, Zanchetta MB, Rizzoli R. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement

on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2022 Jun;18(6):366-384. doi: 10.1038/s41574-022-00662-x. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35484227.

Ulotka Alpha D3 2022 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: 30.11.2022 r.

UR NFZ 3/2019/III Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 3/2022/IV Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 4/2015/II Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. Dostęp online: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>

Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 4/2017/III Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 5/2021/III Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 6/2020/III Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 r.

UR NFZ 7/2016/III Uchwała Nr 7/2016/III RADY Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html> Data ostatniego dostępu: 16.11.2022 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

Wang 2022

Wang L, Xin MH, Ma Y, Wang Y, Hu MY, Liu QQ, Chen JB. Effect of Parathyroidectomy on Quality of Life Among Patients Undergoing Dialysis. *Int J Gen Med.* 2022 Feb 5;15:1185-1192.

Zawadzki 2022

Zawadzki J, Drabczyk R. Rodzinna krzywica hipofosfatemiczna. W: *Interna – mały podręcznik* 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.5.9.1>.

Data ostatniego dostępu: 30.11.2022 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