

Łomianki, dnia 30 marca 2023 r.

**Agencja Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji**
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Nr sprawy: **PLR.4500.2373.2022, PLR.4500.2374.2022**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków:

Detriol, *Calcitriolum*, kapsułki miękkie, 0,25 mikrograma, 90 szt., kod 5907464420816

Detriol, *Calcitriolum*, kapsułki miękkie, 0,5 mikrograma, 90 szt., kod 5907464420823

Dotyczy: Odpowiedzi na uwagi do analiz HTA względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., przekazanych w piśmie Prezesa AOTMiT nr **OT.423.0.1.2023.7.TG** z dnia 10 marca 2023 r.

Szanowni Państwo,

odpowiadając na pismo nr OT.423.0.1.2023.7.TG, poniżej przedstawiam wyjaśnienia wnioskodawcy w odniesieniu do poszczególnych uwag zawartych w piśmie.

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy klinicznej (punkt I Pisma) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1)

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Uzasadnienie:

W przypadku populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie przedstawiono porównania ze wskazanym komparatorem. W piśmie z dnia 2 marca 2023 r. wnioskodawca wskazuje, że „Ze względu na nieodnalezienie badań z randomizacją dla ocenianej interwencji we wskazaniu dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny z wybranym komparatorem, także w zakresie potencjalnego porównania pośredniego”.

Uwzględnienie w schemacie PICO wyłącznie badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną uniemożliwiło włączenie do analizy dowodów naukowych z niższego poziomu wiarygodności, które mogłyby dostarczyć danych nt. skuteczności calcitriolu i mogłyby stanowić podstawę do przeprowadzenia analizy klinicznej w przedmiotowym wskazaniu.

Wnioskodawca podkreśla również, że „dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna jest chorobą rzadką, stąd zaprojektowanie badań klinicznych o odpowiedniej mocy do wykazania istotnych różnic między porównywanymi technologiami jest mało prawdopodobne.” Fakt ten może być dodatkowo argumentem za „złagodzeniem” kryterium selekcji dotyczącego typu włączanego badania.

W związku z powyższym można też uznać, że kryterium selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, w zakresie metodyki badań (§ 4. ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia) nie jest adekwatne do problemu zdrowotnego jakim jest dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna będąca chorobą rzadką.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na uwagę analityków AOTMiT o nieuwzględnieniu dowodów naukowych z niższego poziomu wiarygodności w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa kalcytriolu, w tym w odniesieniu do alfa-kalcydolu, u pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny celem odnalezienia badań bez randomizacji i w ten sposób dostosowania i poszerzenia kryteriów selekcji badań dla tej jednostki chorobowej, która stanowi chorobę rzadką. Należy ponadto podkreślić, że alfa-kalcydol jest syntetycznym prekursorem kalcytriolu (ulegającym przekształceniu w wątrobie do kalcytriolu po hydroksylacji przy węglu 25).

W poniższej tabeli szczegółowo opisano kryteria włączenia i wykluczenia (PICOS) zastosowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania.

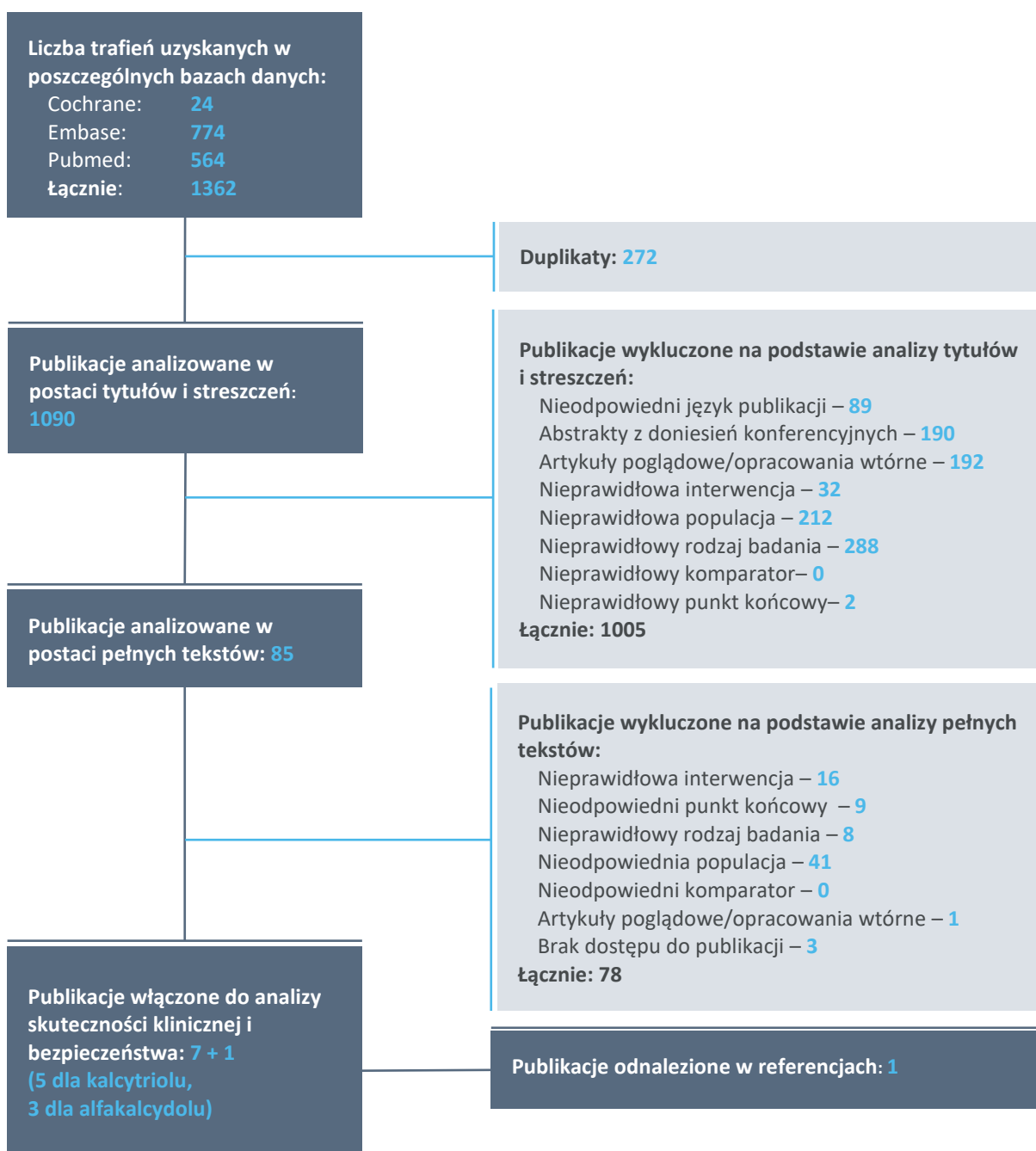
Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. rozpoznanie dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej 	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów włączenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</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"> alfa-kalcydol 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 dotychczasowe parametry laboratoryjne związane z oceną gospodarki wapniowo-fosforanowej częstość hiperkalcemii i hiperfosfatemii, wapnicy/kamicy nerkowej ocena bólu kości lub stawów analiza entezopatii i nasilenia choroby zębów parametry kostnienia 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 bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) badania bez grupy kontrolnej badania eksperymentalne wczesnej fazy (I/II) serie przypadków (minimum 5 chorych) 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Przegląd systematyczny przeprowadzono 14 marca 2023 r., łącznie uzyskano 1362 trafienia (Cochrane: 24, Embase: 774, Pubmed: 564), spośród których wykluczono 272 duplikaty. Następnie analizowano 1090 rekordów na podstawie tytułów i streszczeń – na tym etapie wykluczono 1005 pozycji. 85 publikacji analizowano w postaci pełnego tekstu, spośród nich wykluczono 78 pozycji, a 7 włączono do analizy (4 do oceny calcitriolu i 3 do oceny alfakalcydolu). Dodatkowo na podstawie analizy referencji włączono 1 publikację.

Kolejna tabela zawiera zastosowaną w przeglądzie systematycznym strategię wyszukiwania wraz z liczbami trafień.

ŁĄCZNIE: 1362		
Pubmed [564]		
1	calcitriol[mh] OR calcitriol[all]	23317
2	Familial Hypophosphatemic Rickets[mh]	801
3	"Hereditary Hypophosphatemia" OR "Familial Hypophosphatemia" OR "X-Linked Hypophosphatemia"	1889
4	"Familial Hypophosphatemic Rickets" OR "Hereditary Hypophosphatemic Rickets" OR "X-linked Hypophosphatemic Rickets" OR "Vitamin D-Resistant Rickets"	1592
5	#2 OR #3 OR #4	2789
6	#1 AND #5	522
7	alfacalcidol[nm] OR alfacalcidol[all] OR alphacalcidol[tw]	1427
8	#7 AND #5	61
9	#6 OR #8	564
Embase [774]		
1	('calcitriol'/exp OR calcitriol) AND [embase]/lim	33822
2	'familial hypophosphatemic rickets'/de AND [embase]/lim	180
3	('hereditary hypophosphatemia' OR 'familial hypophosphatemia' OR 'x-linked hypophosphatemia') AND [embase]/lim	822
4	('familial hypophosphatemic rickets' OR 'hereditary hypophosphatemic rickets' OR 'x-linked hypophosphatemic rickets' OR 'vitamin d-resistant rickets') AND [embase]/lim	1952
5	#2 OR #3 OR #4	2185
6	#1 AND #5	709
7	(alfacalcidol OR alphacalcidol) AND [embase]/lim	5038
8	#5 AND #7	135
9	#6 OR #8	774
Cochrane [24]		
1	calcitriol OR [mh "calcitriol"]	2059
2	[mh "Familial Hypophosphatemic Rickets"]	33
3	"Hereditary Hypophosphatemia" OR "Familial Hypophosphatemia" OR "X-Linked Hypophosphatemia"	84
4	"Familial Hypophosphatemic Rickets" OR "Hereditary Hypophosphatemic Rickets" OR "X-linked Hypophosphatemic Rickets" OR "Vitamin D-Resistant Rickets"	110
5	#2 OR #3 OR #4	119
6	#1 AND #5	24
7	alfacalcidol OR alphacalcidol	470
8	#7 AND #5	1
9	#6 OR #8	24

Poniżej przedstawiono na diagramie schemat procesu wyszukiwania.



Ostatecznie do analizy włączono 8 badań:

- 5 dla kalcytriolu: *Chesher 2018, Connor 2015, De Paula Corales Neto 2019, Shanbhoque 2015 i Sullivan 1992;*
- 3 dla alfakalcydolu: *Hansen 2019, McKenna 2019 i Shanbhoque 2018.*

Zaznaczyć trzeba, że w niniejszej analizie uwzględniono 2 badania włączone także do oceny preparatu One-Alfa (<https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7870-106-2022-zlc>) we wskazaniu krzywica hipofosfatemiczna (*McKenna 2018* – opisane tutaj jako *McKenna 2019* oraz *Shanbhogue 2017* – opisane tutaj jako *Shanbhogue 2018*). Dwa inne badania uwzględnione w analizie dotyczącej produktu One-Alfa (*Beck-Nielsen 2012* i *Rafaelsen 2016*) zostały wykluczone z uwagi na nieprawidłową populację – odpowiednio z uwagi na fakt, że pacjenci otrzymywali alfakalcydol tylko w dzieciństwie, a wyniki przedstawiono dla populacji dorosłych i dzieci łącznie, bez oddzielnych wyników dla dorosłych (na poziomie analizy pełnotekstowej) oraz analizę wśród dzieci (na poziomie analizy tytułu i streszczenia). Ostatnia uwzględniona w ocenie produktu One-Alfa publikacja *Hensen 2018* nie została odnaleziona w ramach niniejszego wyszukiwania z uwagi na prezentację tylko w formie doniesienia konferencyjnego, natomiast odnaleziono pełną publikację prezentującą te wyniki – *Hansen 2019*.

Poniżej przedstawiono opis 8 uwzględnionych badań bez randomizacji w podziale na zastosowane interwencje. Z uwagi na dużą heterogeniczność włączonych prób, jak i ocenianych punktów końcowych odstąpiono od zestawiania wyników interwencji wskazanych w kryteriach wyszukiwania. Z badań prezentowano wyniki dotyczące pacjentów otrzymujących kalcytriol lub alfakalcydol.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystyką pierwotnych badań bez randomizacji włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe poddane ocenie
kalcytriol			
<i>Chesher 2018</i>	Rodzaj badania: bez randomizacji i grupy kontrolnej (<i>case-note review</i>) Cel badania: ocena wyników (cechy kliniczne i powikłania) dorosłych pacjentów z XLH spowodowanej mutacjami w genie <i>PHEX</i> Leczenie poddane ocenie: kalcytriol (w większości) lub alfakalcydol Czas obserwacji: od 1998 r.	Dorośli chorzy z XLH spowodowanej mutacjami w genie <i>PHEX</i> .	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry biochemiczne • Ocena wapnicy nerek
<i>Connor 2015</i>	Rodzaj badania: obserwacyjno-przekrojowe Cel badania: zbadanie związku między leczeniem, a entezopatią i chorobami zębów u dorosłych pacjentów z XLH Leczenie poddane ocenie: kalcytriol lub wysokie dawki witaminy D Czas obserwacji: bd.	Dorośli chorzy z XLH. Kryteria wykluczenia obejmowały obecność innych chorób, które mogą mieć wpływ na metabolizm kostny i mineralny, leczenie estrogenami lub bifosfonianami oraz ciążę.	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena związku między leczeniem, a entezopatią i chorobami zębów
<i>De Paula Corales Neto 2019</i>	Rodzaj badania: bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel badania: ocena częstości występowania wapnicy nerek i kamicy nerkowej u pacjentów z	Pacjenci z XLH i potwierdzoną mutacją <i>PHEX</i> . Pacjentów wybrano na podstawie historii choroby oraz wyników badań przedmiotowych, radiologicznych i laboratoryjnych. W momencie diagnozy u	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena częstości występowania wapnicy nerek i kamicy nerkowej u pacjentów z XLH i potwierdzoną mutacją <i>PHEX</i>

	<p>XLH i potwierdzoną mutacją PHEX oraz ocena czynników ryzyka z nimi związanych</p> <p>Leczenie poddane ocenie: kalcytriol + ewentualnie fosforany</p> <p>Czas obserwacji: 5 lat</p>	<p>wszystkich pacjentów występowała hipofosfatemia i hiperfosfaturia. Z próby wykluczano pacjentów z osteomalacją spowodowaną przez nowotwór i innymi zaburzeniami kanalików nerkowych.</p>	<p>oraz ocena czynników ryzyka z nimi związanych</p>
<i>Shanbhoque 2015</i>	<p>Rodzaj badania: przekrojowe</p> <p>Cel badania: ocena geometrii kości, wolumetrycznego BMD (vBMD), mikroarchitektury i szacowanej wytrzymałości kości u dorosłych pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną za pomocą obwodowej ilościowej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HR-pQCT)</p> <p>Leczenie poddane ocenie: kalcytriol i fosforany</p> <p>Czas obserwacji: badanie prowadzone między kwietniem 2013, a styczniem 2014 r.</p>	<p>Dorośli chorzy z potwierdzoną genetycznie lub biochemicznie krzywicą hipofosfatemiczną związaną z FGF-23. Wykluczano pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną niezwiązaną z FGF-23, nabytą, sporadyczną i niedziedziczną np. zespołem McCune-Albrighta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry kostnienia
<i>Sullivan 1992</i>	<p>Rodzaj badania: prospektywne bez randomizacji i grupy kontrolnej</p> <p>Cel badania: ocena klinicznej, biochemicznej i histologicznej odpowiedzi na stosowane leczenie</p> <p>Leczenie poddane ocenie: kalcytriol i fosforany</p> <p>Czas obserwacji: średnio 4,2 lata</p>	<p>Chorzy w wieku ≥ 15 lat, z diagnozą kliniczną i biochemiczną krzywicy hipofosfatemicznej, z bólem kości lub objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, które wskazywały na czynną chorobę oraz którzy wyrazili chęć udziału w próbie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Parametry kostnienia • Parametry biochemiczne • Ocena ból kości lub stawów • Bezpieczeństwo
alfakalcydol			
<i>Hansen 2019/Shanbhoque 2018</i> źródło finansowania: brak	<p>Rodzaj badania: przekrojowe/prospektywne 6-letnie</p> <p>Cel badania: ocena metabolizmu kostnego oraz potencjalnych skutków terapii konwencjonalnej, przy użyciu biochemicznych markerów obrotu kostnego u pacjentów z XLH: w porównaniu ze zdrowymi osobami stanowiącymi kontrolę/w porównaniu pacjenci leczeni terapią konwencjonalną vs nieleczeni</p> <p>Leczenie poddane ocenie: konwencjonalne złożone z podawania alfakalcydolu i fosforanów</p> <p>Czas obserwacji: 6 lat – 2007-2013</p>	<p>Dorośli pacjenci ze stwierdzoną krzywicą dziedziczną (XLH). Choroba potwierdzona genetycznie lub biochemicznie. Mutacje w PHEX potwierdzono u 15 z 27. Dziewięciu kolejnych należało do rodzin z potwierdzonymi mutacjami. Badanie asocjacyjne całego genomu wykonane u tych pacjentów pozwoliło na przypuszczenie o istnieniu locus PHEX na chromosomie X.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Różnice w stężeniach markerów: resorpcji kości (usieczony telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1 [CTX]), tworzenia kości (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 [P1NP]) oraz inhibitora osteoblastycznego tworzenia kości (sklerostyny)
<i>McKenna 2019</i> źródło finansowania: bd.	<p>Rodzaj badania: seria przypadków z ośrodka w Dublinie w Irlandii</p> <p>Cel badania: ocena użyteczności stosowania markerów kostnych jako surogatów punktów końcowych w skuteczności leczenia dziedzicznej hipofosfatemii</p> <p>Leczenie poddane ocenie: alfakalcydol i roztwory fosforanów</p> <p>Czas obserwacji: od 2011 r.</p>	<p>Dorośli pacjenci ze stwierdzoną dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Różnice w stężeniach markerów: resorpcji kości (usieczony telopeptyd na karboksyterminale kolagenu typu 1 [CTX]) i tworzenia kości (N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 [P1NP]) • Parametry kostnienia • Parametry biochemiczne

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

KALCYTRIOL

Sullivan 1992

Badanie *Sullivan 1992* było prospektywną próbą bez randomizacji i grupy kontrolnej, w której uwzględniono 18 (9 mężczyzn i 9 kobiet) chorych z XLH w średnim wieku 37 lat (zakres: 16-65). U większości pacjentów (15/18) schorzenie zostało zdiagnozowane w dzieciństwie. Do badania włączono chorych: w wieku ≥ 15 lat, z diagnozą kliniczną i biochemiczną krzywicy hipofosfatemicznej, z bólem kości lub objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, które wskazywały na czynną chorobę oraz którzy wyrazili chęć udziału w próbie. Średnia stosowana dawka kalcytriolu wyniosła u 16 pacjentów (2 z uwzględnionych w próbie było nim leczonych tylko w dzieciństwie) wyniosła 0,78 (SE: 0,08) $\mu\text{g}/\text{dzień}$, a fosforanów 1,22 (SE: 0,11) $\text{g}/\text{dzień}$ (1 chory otrzymywał tylko sam kalcytriol). Średni czas trwania terapii wynosił 4,2 lata (zakres: 9 miesięcy – 9 lat). Podczas trwania badania utrzymywano zwyczajowe spożycie wapnia i fosforu w diecie.

W badaniu podano, że w wyniku zastosowanej terapii średnie stężenie fosforanów w surowicy na czczo i wydalanie wapnia z moczem zwiększyło się znamienne ($p < 0,015$). Nie odnotowano istotnej zmiany średniego stężenia wapnia w surowicy, jak i kreatyniny w surowicy. Chociaż aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy zmniejszyła się u 11 pacjentów (w tym znacząco u jednego chorego), nie stwierdzono znamienych zmian dla całej analizowanej populacji. Stężenia 25OHD i 1,25-(OH)₂D nie uległy istotnej zmianie podczas prowadzonego leczenia, podobnie jak i stężenie immunoreaktywnego PTH.

Podczas terapii kalcytriolem objętości kości nie zmieniła się, natomiast grubość beleczek miała tendencję do zmniejszania się u większości osób, ale zmiany te nie były istotne. To średnie zmniejszenie grubości beleczek można odzwierciedlać znaczne zmniejszenie grubości osteoidu, które odnotowano w trakcie leczenia. Grubość osteoidu była istotnie zmniejszona u wszystkich chorych ($p < 0,005$) – u większości o więcej niż 50%. Podobnie, objętość osteoidu (jako procent całkowitej objętości tkanki lub objętości kości) była znamienne zmniejszona ($p < 0,02$). Wykazano zmniejszenie komórkowości kości z wyjątkiem jednego pacjenta, u którego rozwinęła się trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc i współistniejący wzrost w komórkowych parametrach obrotu kostnego. Kiedy dane tego pacjenta zostały usunięte z analizy dowiedziono istotnego zmniejszenia powierzchni kości zajmowanej przez osteoblasty i osteoklasty na skutek zastosowanego leczenia ($p < 0,05$).

Przed rozpoczęciem leczenia kalcytriolem u wszystkich pacjentów odnotowano objawowe bóle kości lub stawów. W trakcie leczenia stwierdzono znaczącą poprawę w punktacji oceniającej ból (0-4 punkty, gdzie 0 oznacza brak bólu), która zmniejszyła się istotnie ($p < 0,01$) z 2,5 (SE: 0,3, zakres: 1-4) do 1,1 (SE: 0,2; 0-2). 87% pacjentów oceniło, że podczas terapii kalcytriolem nastąpiła u nich poprawa w ocenie tych objawów.

PTH wzrosło nieznacznie u 14 z 16 pacjentów w trakcie terapii (średnio 8 nLeq/ml), ale rzadko było to powiązane z hiperkalcemią lub hiperkalciurią. Ostatnie zdarzenie niepożądane było jednak częste podczas terapii. Hiperkalciuria występowała sporadycznie u 7 z 16 pacjentów, ale nie utrzymała się u żadnego z nich. U żadnego pacjenta nie stwierdzono klinicznych objawów kamicy nerkowej.

Hiperkalcemię odnotowano u 2 chorych. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, które spowodowane fosforanami były łagodne i ustępowały poprzez zmianę schematu lub czasową redukcję dawkowania.

Szczegółowe informacje o wynikach dotyczących parametrów biochemicznych z próby *Sullivan 1992* przed i w trakcie stosowania terapii kalcytriolem podsumowano w tabeli poniżej.

Badanie <i>Sullivan 1992</i>				
Punkt końcowy	Przed leczeniem kalcytriolem	W trakcie terapii kalcytriolem	Średnia zmiana (SE)	p
Stężenie PO ₄ w surowicy [mmol/l], średnia (SE)	0,61 (0,03), 18 pacjentów	0,77 (0,04), 16 pacjentów	0,13 (0,05), 16 pacjentów	< 0,015
Stężenie Ca w surowicy [mmol/l], średnia (SE)	2,31 (0,03), 18 pacjentów	2,34 (0,03), 16 pacjentów	0,04 (0,03), 16 pacjentów	
Ca wydalany [mmol/dzień], średnia (SE)	2,45 (0,38), 18 pacjentów	4,39 (0,44), 16 pacjentów	2,47 (0,43), 16 pacjentów	< 0,015
Aktywność fosfatazy alkalicznej [μkat/l], średnia (SE)	1,26 (0,16), 18 pacjentów	1,14 (0,14), 16 pacjentów	-0,12 (0,13), 16 pacjentów	NS
Stężenie kreatyniny w surowicy [pmol/l], średnia (SE)	67 (4), 18 pacjentów	69 (6), 16 pacjentów	3 (1), 16 pacjentów	NS
Stężenie 25OHD w surowicy [nmol/l], średnia (SE)	57 (6), 8 pacjentów	61 (7), 8 pacjentów	bd.	NS
Stężenie 1,25-(OH) ₂ D w surowicy [pmol/l], średnia (SE)	86 (7), 11 pacjentów	87 (6), 11 pacjentów	bd.	NS
Stężenie iPTH [nLeq/ml], średnia (SE)	30 (6), 8 pacjentów	38 (7), 8 pacjentów	bd.	NS

WNIOSKI:

Terapia kalcytriolem u pacjentów z XLH przynosi poprawę objawową, kliniczną i histomorfometryczną, a lek jest dobrze tolerowany.

Shanbhoque 2015

Publikacja *Shanbhoque 2015* prezentuje wyniki analiz prowadzonych w kohorcie dorosłych pacjentów z Danii, którzy uczestniczyli w badaniu demograficznym w 2006 r., a następnie byli obserwowani w kolejnych latach w ramach przekrojowych badań. Celem analizy opisanej we wspomnianej publikacji była ocena geometrii kości, wolumetrycznego BMD (vBMD), mikroarchitektury i szacowanej wytrzymałości kości u dorosłych pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną za pomocą obwodowej ilościowej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości (HR-pQCT). W próbie uwzględniono dorosłych chorych z potwierdzoną genetycznie lub biochemicznie krzywicą hipofosfatemiczną związaną z FGF-23. Wykluczano pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną niezwiązaną z FGF-23, nabytą, sporadyczną i niedziedziczną np. zespołem McCune-Albrighta.

W niniejszej analizie opisano z badania jedynie grupę pacjentów aktualnie leczonych (*currently treated*), zdefiniowanych jako chorzy, którzy otrzymywali kalcytriol i fosforany w momencie badania i byli leczeni przez co najmniej 10 lat), która składała się z 11 chorych w średnim wieku 43,6 lat (SD: 17,9), wśród których było 7 kobiet i 4 mężczyzn. W większości przypadków (9 pacjentów) byli to chorzy z XLH spowodowanej mutacjami w genie *PHEX*. Mediana czasu terapii to 29,1 lat (IQR: 12,0; 43,0). Mediana

stężenia PTH wynosiła u nich 6,3 (IQR: 4,4; 11,3) pmol/l, a aktywności fosfatazy alkalicznej 107,0 (IQR: 76,0; 149,0) U/l.

Wyniki dotyczące oceny HR-pQCT w obrębie kości promieniowej i piszczelowej zamieszczono w tabeli niżej.

Badanie <i>Shangbhogue 2015</i>		
Punkt końcowy	Kość promieniowa (n = 11)	Kość piszczelowa (n = 10)
Geometria		
Mediana całkowitego obszaru kości (IQR) [mm ²]	369,4 (298,7; 440,1)	787,5 (699,1; 876,0)
Mediana obszaru korowego (IQR) [mm ²]	53,5 (29,6; 77,5)	125,5 (75,3; 175,8)
Średnia obszaru belezkowego (SD) [mm ²]	310,0 (57,5)	mediana (IQR): 610,0 (564,9; 791,9)
Średni obwód okostnej (SD) [mm]	84,5 (8,6)	mediana (IQR): 108,6 (104,4; 116,9)
Średni obwód śródkostnej (SD) [mm]	79,0 (8,2)	mediana (IQR): 101 (98,1; 111,6)
Gęstość objętościowa		
Średnia całkowita vBMD (SD) [mg/cm ³]	294,0 (79,3)	289,2 (81,2)
Średnia vBMD obszaru korowego (SD) [mg/cm ³]	836,1 (33,0)	867,5 (52,3)
Mediana vBMD obszaru belezkowego (IQR) [mg/cm ³]	143,6 (87,8; 199,4)	średnia (SD): 154,1 (55,6)
Mikroarchitektura		
Mediana BV/TV obszaru belezkowego (IQR)	0,119 (0,072; 0,166)	średnia (SD): 0,128 (0,046)
Mediana liczby belezkowatej (IQR) [1/mm]	1,64 (1,32; 1,97)	średnia (SD): 1,61 (0,41)
Średnia grubość obszaru belezkowego (SD) [mm]	0,080 (0,021)	0,078 (0,013)
Mediana separacji obszaru belezkowego (IQR) [mm]	0,517 (0,395; 0,639)	0,532 (0,376; 0,688)
Mediana niejednorodności obszaru belezkowego (IQR) [mm]	0,216 (0,166; 0,29)	0,291 (0,179; 0,403)
Średnia grubość warstwy korowej (SD) [mm]	0,80 (0,18)	1,41 (0,45)
Mediana porowatości obszaru korowego (IQR) [%]	1,43 (0,68; 2,18)	5,21 (3,67; 6,74)
Szacowana wytrzymałość kości		
Mediana całkowitej sztywności kości (IQR) [kN/mm]	92,9 (62,3; 147,6)	208,6 (134,1; 283,2)
Mediana szacowanego obciążenia niszczącego (IQR) [kN]	4,7 (3,1; 7,4)	10,6 (7,0; 14,2)

WNIOSKI:

Przedłużona terapia kalcytriolem i fosforanami u dorosłych pacjentów, z których większość była leczona przez cały okres dzieciństwa wydaje się mieć istotny pozytywny wpływ na parametry geometryczne kości z większą całkowitą i belezkowatą powierzchnią kości promieniowej. Podobny trend odnotowany także dla kości piszczelowej, ale wyniki nie były znamienne. Dodatkowo przeprowadzone badania wskazują na wyraźną poprawę mineralizacji kości w warstwie korowej.

Chesher 2018

W badaniu *Chesher 2018* przedstawiono dane na temat wyników (cechy kliniczne i powikłania) dorosłych pacjentów z XLH spowodowanej mutacjami w genie *PHEX*. Ogółem w analizie uwzględniono 59 chorych, ale spośród nich leczonych kalcytriolem lub alfakalcydolem było tylko 41 chorych (w większości kalcytriolem – 38 chorych). Nie zaprezentowano dokładnej charakterystyki tych pacjentów.

WNIOSKI:

W wynikach badania podsumowano, że w podgrupie pacjentów leczonych w większości kalcytriolem i fosforanami nie odnotowano różnic w średnim stężeniu PTH, aktywności fosfatazy alkalicznej oraz stężeniu wapnia lub fosforanów skorygowanych o albuminy. Stosowanie aktywnych postaci witaminy D wiązało się z niewielkim wzrostem stężenia wapnia w moczu, w stosunek wapnia do kreatyniny w moczu wynosił 0,27 mmol/mmol. Nie odnotowano żadnego związku z obecnością lub brakiem wapnicy nerek, a stosowaniem wspomnianego leczenia.

Connor 2015

Badanie *Connor 2015* miało charakter obserwacyjny i przekrojowy – jego celem była zbadanie związku między leczeniem, a entezopatią i chorobami zębów u dorosłych pacjentów z XLH. Do badania włączono 52 chorych w wieku ≥ 18 lat, w tym 18 mężczyzn i 34 kobiety. Kryteria wykluczenia obejmowały obecność innych chorób, które mogą mieć wpływ na metabolizm kostny i mineralny, leczenie estrogenami lub bifosfonianami oraz ciążę. Badanie przeprowadzono w jednostce szpitalnej akademickiego centrum medycznego. Średni wiek analizowanych pacjentów wynosił 39 lat (SD: 14,4), średni czas trwania leczenia w dzieciństwie 13,9 lat (SD: 5,6), natomiast po osiągnięciu dorosłości 10,5 lat (SD: 13,5).

Głównymi punktami końcowymi była liczba miejsc entezopatii zidentyfikowanych na podstawie oceny radiologicznej szkieletu i nasilenie choroby zębów (więcej niż 5 bądź 5 lub mniej ropni zębów), które określano w oparciu o wywiad. Badacze określali związek między czasem trwania dorosłego życia i życia ze stosowaniem kalcytriolu lub wysokich dawek witaminy D, a liczbą miejsc entezopatii za pomocą wielokrotnej regresji liniowej oraz z nasileniem chorób zębów z użyciem wielokrotnej regresji logistycznej.

WNIOSKI:

Leczenie kalcytriolem w dorosłym wieku nie sprzyja ani nie zapobiega entezopatii. Może być jednak związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia poważnych chorób zębów.

De Paula Corales Neto 2019

Celem badania bez randomizacji i grupy kontrolnej *De Paula Corales Neto 2019* była ocena częstości występowania wapnicy nerek i kamicy nerkowej u pacjentów z XLH i potwierdzoną mutacją *PHEX* oraz ocena czynników ryzyka z nimi związanych. USG i tomografię komputerową (TK) nerek wykonano u 16 dzieci i 23 dorosłych. Analizy przeprowadzało 2 zaślepionych radiologów specjalizujących się w USG i dwóch zajmujących się CT. Pacjentów wybrano na podstawie historii choroby oraz wyników badań przedmiotowych, radiologicznych i laboratoryjnych. W momencie diagnozy u wszystkich pacjentów występowała hipofosfatemia i hiperfosfaturia. Z próby wykluczano pacjentów z osteomalacją spowodowaną przez nowotwór i innymi zaburzeniami kanalików nerkowych. Pacjentów obserwowano przez 5 lat. Wszyscy włączeni dorośli pacjenci stosowali kalcytriol, jedynie u 2 dodatkowo podawano fosforany. Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia 8,0 (SD: 3,2) lat. Średni wiek pacjentów dorosłych wyniósł 41,9 (SD: 15,3) lat. Średnie stężenie PTH wynosiło u nich 64,5 (SD: 33,1) pg/ml, a średnie stężenie FGF-23 85,4 (SD: 26,9) pg/ml.

W ramach oceny TK wapnicę nerek rozpoznano u 6 (26,1%) dorosłych chorych, a przy wykorzystaniu USG u 21 (91,3%). Natomiast kamicy nerkową rozpoznano przy użyciu TK u 17,4% dorosłych pacjentów analizowanych w próbie. Trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc rozwinęła się u 13% analizowanych dorosłych.

WNIOSKI:

Autorzy badania zauważyli, że niski odsetek wapnicy nerek odnotowany u dorosłych pacjentów może wynikać z faktu, że w okresie dzieciństwa większość z nich otrzymała nieregularne leczenie fosforanami z niskimi dawkami, co miało negatywny wpływ na ich wzrost. Wskazano, że metabolicznym czynnikiem rozwoju ryzyka wapnicy nerek była hiperfosfaturia, natomiast hipocitraturia i hiperkalciuria mogą być zaangażowane w powstawanie kamicy nerkowej. Obecność prawidłowej czynności nerek u większości analizowanych pacjentów sugeruje łagodny przebieg obserwowanych zwapnień nerkowych.

ALFAKALCYDOL

Badania w duńskiej kohorcie dorosłych chorych (*Shangbhogue 2018, Hansen 2019*)

Publikacje *Hansen 2019* oraz *Shangbhogue 2018* prezentowały wyniki analiz prowadzonych w kohorcie dorosłych pacjentów z Danii, którzy uczestniczyli w badaniu demograficznym w 2006 r., a następnie byli obserwowani w kolejnych latach w ramach przekrojowych badań. Publikacja *Shangbhogue 2018* przedstawiała ocenę wpływu konwencjonalnego leczenia na gęstość kości oraz proces przebudowy kości (ang. *bone turnover*) w tej populacji pacjentów, w 6 letnim okresie obserwacji prowadzonej w latach 2007-2013. Publikacja *Hansen 2019* przedstawiała z kolei wyniki oceny stężenia wskaźników przebudowy kości oraz sklerostyny w tej kohorcie, w analizie prowadzonej od kwietnia 2013 do stycznia 2014 r.

Obie opisywane analizy dotyczyły prospektywnej oceny kohorty dorosłych pacjentów z XLH. Spośród 38 chorych uwzględnionych początkowo w analizie demograficznej, w obu opisywanych analizach uwzględniono 27 (71%) chorych którzy wzięli udział w długoterminowej obserwacji. Kohorta ta obejmowała 19 (70%) kobiet oraz 8 (30%) mężczyzn w wieku 18-73 lat (w momencie włączenia do badania demograficznego; 24-79 lat w momencie analizy opisaną w *Hansen 2019*). Piętnastu pacjentów w tej kohorcie miało mutacje genu *PHEX*, 9 – inne mutacje powiązane z chromosomem X, natomiast u 3 pacjentów status mutacji był nieznan. Ogółem, do opisywanej kohorty włączano dorosłych chorych,

z potwierdzoną genetycznie lub biochemicznie krzywicą wynikającą z wrodzonej hipofosfatemii. Wykluczano chorych z krzywicą wynikającą z innych przyczyn.

W momencie oceny opisanej w publikacji *Hansen 2019*, mediana wieku wynosiła 47 (zakres: 24-79) lat, mediana wzrostu wynosiła 161 (zakres: 130-176) cm, natomiast mediana masy ciała wynosiła 75 (zakres: 61-106) kg, przy czym wskaźnik BMI wynosił średnio 30 (SD: 5) kg/m². Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych otrzymujących leczenie alfakalcydołem (N = 11 w obu analizach) podsumowano w tabeli poniżej.

Charakterystyka	<i>Shangbhogue 2018</i> , N = 11	<i>Hansen 2019</i> , N = 11
Mediana wieku [lata]	Wyjściowo: 27 (zakres: 21-73) Koniec obserwacji: 33 (zakres: 27-79)	33 (zakres: 27-29)
Mediana masy ciała [kg]	Wyjściowo: 70 (IQR: 67; 79) Koniec obserwacji: 74 (IQR: 69; 87)	74 (zakres: 62-106)
Mediana wzrostu [cm]	Wyjściowo: 158 (IQR: 156; 165) Koniec obserwacji: 158 (IQR: 155; 166)	158 (zakres: 152-176)
BMI [kg/m ²]	Wyjściowo: mediana 28 (IQR: 26; 31) Koniec obserwacji: mediana 28 (IQR: 27; 35)	Średnia: 30 (SD: 4)
Płeć: kobiety/mężczyźni	7/4	7/4

W analizie *Shangbhogue 2018* odnotowano brak złamań w trakcie obserwacji. Wskaźnik obszarowej gęstości mineralnej kości (aBMD) mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze uległ niewielkiemu zmniejszeniu w trakcie obserwacji leczonych pacjentów, odpowiednio -0,1% oraz -2,6%. Obserwowano tendencję spadkową stężenia zjonizowanego wapnia oraz stężenia zjonizowanej grupy fosforanowej PO₄ (p = 0,057 oraz p = 0,080). Nie odnotowano istotnych zmian PTH w populacji leczonych pacjentów, natomiast odsetek chorych z podwyższoną wartością tego hormonu (>6,9 pmol/l) zmniejszył się od wyjściowych 55% do 36%. Nie obserwowano istotnych zmian wartości markera S-FGF23 w trakcie obserwacji, stwierdzono natomiast tendencję spadkową markera TmPO4/GFR. CTX uległo istotnemu zwiększeniu w trakcie okresu obserwacji w grupie leczonej (p = 0,044), natomiast nie obserwowano istotnych zmian markera P1NP.

Autorzy analizy *Hansen 2019* przedstawili z kolei uaktualnione wartości danych wskaźników metabolizmu wapnia/fosforanów oraz markerów przebudowy kości – dane dla populacji leczonej alfakalcydołem podsumowano w tabeli.

Oceniany parametr	<i>Hansen 2019</i> , pacjenci leczeni alfakalcydołem, N = 11
Mediana (IQR) stężenia kreatyniny [μmol/l]	72 (61; 78)
Mediana (IQR) stężenia fosforanów [μmol/l]	0,56 (0,50; 0,79)

Oceniany parametr	Hansen 2019, pacjenci leczeni alfacalcydolem, N = 11
Mediana (IQR) stężenia 25-OH-D3 [$\mu\text{mol/l}$]	63 (53; 87)
Mediana (IQR) stężenia CTX [ng/l]	1240 (580; 2190)
Mediana (IQR) stężenia P1NP [$\mu\text{g/l}$]	136 (75; 144)
Mediana (IQR) stężenia sklerostyny [ng/l]	0,77 (0,58; 1,18)
Mediana (IQR) stężenia PTH [pmol/l]	6,3 (4,4; 11,3)
Średnia (SD) stężenia zjonizowanego wapnia [mmol/l]	1,25 (0,06)

WNIOSKI:

Autorzy analizy *Shangbhogue 2018* stwierdzili, że leczenie dorosłych pacjentów konwencjonalnymi lekami (alfacalcydolem), choć związane ze zwiększoną resorpcją tkanki kostnej, nie wpływa istotnie na mineralną gęstość kości, na co wskazywały stabilne pomiary gęstości tkanki kostnej lędźwiowego odcinka kręgosłupa oraz bioder w 6-letnim okresie obserwacji. Podobnie, autorzy analizy *Hansen 2019* nie odnotowali istotnego związku pomiędzy leczeniem a procesem przebudowy tkanki kostnej (wartością ocenianych markerów) czy stężeniem sklerostyny.

Badanie McKenna 2019

Badanie przedstawiało wyniki oceny serii 27 dorosłych pacjentów (Irlandia) z różnymi postaciami wrodzonej hipofosfatemii, w tym 23 chorych z XLH. Część tych chorych ($n = 17$) otrzymywała alfacalcydol. Dane zbierano prospektywnie począwszy od 2011 r., w ramach standardowej praktyki klinicznej podczas corocznej wizyty kontrolnej. Celem badania była ocena markerów przebudowy kości. Wyniki przedstawiono osobno dla każdego pacjenta, co pozwoliło na wyodrębnienie chorych na XLH otrzymujących leczenie alfacalcydolem i podsumowanie ich wyników. Dwóch chorych (nr 26 oraz 27) miało wykonany zabieg usunięcia przytarczyc, w związku z czym obserwowano u nich hipoparatyroidyzm. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów z XLH, otrzymujących analizowane leczenie.

Nr ID pacjenta	Wiek [lata]	Płeć	Wzrost [cm]	BMI [kg/m^2]	Dawka alfacalcydolu [$\mu\text{g/dzień}$]	Dawka fosforu [g/dzień]
1	19	K	150	39,5	0,5	2
2	20	M	166	26,5	2	2
4	19	K	142	21,7	0,5	2
5	50	M	170	29,7	0,5	2
6	19	K	162	29,5	0,5	2
8	34	K	152	24,5	0,5	1,5

Nr ID pacjenta	Wiek [lata]	Płeć	Wzrost [cm]	BMI [kg/m ²]	Dawka alfakalcydolu [µg/dzień]	Dawka fosforu [g/dzień]
10	62	M	151	27,6	1	0
11	27	K	159	23,4	0,5	0
12	20	K	161	22	2,5	2
14	20	M	160	30,2	2	4
15	21	M	163	29	2	2
18	20	M	175	25,7	3	2
19	43	K	142	32,7	1	0
20	18	K	139	28,7	1	2
21	36	K	153	21,9	1	1,5
26	36	K	159	35,2	1,25	0
27	37	K	155	26,2	0,25	0
Średnia	29,5	K:11/M:6	156,4	27,9	1,2	1,5
SD	12,65	-	9,60	4,69	0,80	1,08
min	18	-	139	21,7	0,25	0
max	62	-	175	39,5	3	4

Ogółem w badaniu uwzględniono 17 chorych z XLH otrzymujących alfakalcydol – 11 kobiet oraz 6 mężczyzn. Średni wiek tych pacjentów wynosił 29,5 lat (zakres: 18-62), natomiast średnia wzrostu wynosiła 156,4 (zakres: 139-175) cm, przy czym wskaźnik BMI wynosił średnio 27,9 kg/m² (zakres: 21,7-39,5). Średnia dzienna dawka alfakalcydolu wyniosła 1,2 µg, natomiast chorzy otrzymujący dodatkowo fosfor przyjmowali średnio 1,5 g tego związku dziennie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny wybranych markerów przebudowy kości oraz wskaźniki czynności nerek (stosunek wapnia/kreatyniny w moczu, eGFR) dla pacjentów z XLH otrzymujących leczenie alfakalcydolem. Wyniki podsumowano w postaci średnich, odchylenia standardowego oraz zakresów. Z uwagi na fakt, że u 2 pacjentów wyniki odstawały od reszty z uwagi na wykonany u nich zabieg usunięcia przytarczyc i w związku z tym znaczne obliczenie stężenia PTH, dane dla tych pacjentów nie były uwzględniane w obliczeniach, ale zostały przedstawione w tabeli. W nagłówkach tabeli podano również referencyjne wartości poszczególnych ocenianych parametrów.

Nr ID pacjenta	PO4 [mmol/l] (0,8-1,5)	TmP/GFR [mmol/l] (0,84; 1,48)	FGF23 (c-terminal) [RU/ml] (<100)	FGF23 (intact) [pg/ml] (10-50)	Zjonizowany wapń [mmol/l] (1,19- 1,35)	PTH [pmol/l] (1,6- 6,9)	25OHD [nmol/l] (30-125)	1,25(OH)2D [pmol/l] (43-168)	Stosunek Ca/kreatynina w moczu (0,07-0,41)	eGFR [ml/min]
1	0,61	0,38	150	–	1,35	9,4	41,5	84,7	0,31	127
2	0,46	0,23	289	–	1,26	6,4	80,3	86	0,18	148
4	0,64	0,58	–	–	1,25	9,3	26,3	–	0,15	98
5	0,57	0,39	246	–	1,26	6,3	49,6	45	0,13	106
6	0,69	0,56	153	–	1,27	5,1	29,3	60	0,13	116
8	0,5	0,44	120	–	1,3	9,9	64,4	–	0,08	107
10	0,5	0,34	543	–	1,29	9,1	49,5	–	0,2	63
11	0,54	0,47	96	–	1,3	9,2	45,9	106	0,05	127
12	0,6	0,56	88	–	1,26	2,8	130,3	84,6	0,05	134
14	0,5	0,38	90	–	1,25	6	32,5	144,3	0,25	131
15	0,47	0,33	142	–	1,3	6,3	32,3	115,4	0,1	111
18	0,36	0,35	127	–	1,31	5,3	68,2	153,3	0,33	124
19	0,59	0,57	203	–	1,22	7,5	17,3	88,1	0,09	116
20	0,61	0,2	208	–	1,3	10,2	53,1	80	0,03	127
21	0,4	0,36	78	–	1,28	7,6	117,7	108	0,19	109
26	1,48	1,1	10015	19033	1,17	0,6	92,4	68	0,49	39
27	1,16	0,92	4310	7440	1,24	0,6	79,2	136,6	0,35	28
Średnia	0,5	0,4	180,9	-	1,3	7,4	55,9	96,3	0,2	116,3

Nr ID pacjenta	PO4 [mmol/l] (0,8-1,5)	TmP/GFR [mmol/l] (0,84; 1,48)	FGF23 (c-terminal) [RU/ml] (<100)	FGF23 (intact) [pg/ml] (10-50)	Zjonizowany wapń [mmol/l] (1,19- 1,35)	PTH [pmol/l] (1,6- 6,9)	25OHD [nmol/l] (30-125)	1,25(OH)2D [pmol/l] (43-168)	Stosunek Ca/kreatynina w moczu (0,07-0,41)	eGFR [ml/min]
SD	0,09	0,12	117,36	-	0,03	2,07	31,36	30,01	0,09	18,95
min	0,36	0,2	78	-	1,22	2,8	17,3	45	0,03	63
max	0,69	0,58	543	-	1,35	10,2	130,3	153,3	0,33	148

Średnie wartości PO₄ oraz TmP/GFR były niskie u ocenianych pacjentów i poza 2 przypadkami chorych po usunięciu przytarczyc, wszystkie wyniki znajdowały się poniżej dolnej granicy normy. Średnie wartości tych parametrów wynosiły odpowiednio 0,5 (SD: 0,09) mmol/l oraz 0,4 (SD: 0,12) mmol/l. Średnia wartość FGF23 (c-terminal) wynosiła 180,9 RU/ml, była więc wyższa od normatywnej (<100), ale w przypadku 4 pacjentów wyniki mieściły się w normie. Za to zdecydowana większość pacjentów (poza 1) miała normatywny wyniki stężenia zjonizowanego wapnia, ze średnią wartością 1,3 (SD: 0,03) mmol/l, przy prawidłowym zakresie 1,19-1,35 mmol/l. Wśród ocenianych pacjentów u 8/17 (47%) odnotowano podwyższone stężenie PTH (>6,9 pmol/l), natomiast średnia w grupie (bez pacjentów z usuniętymi przytarczycami, u których stężenie tego hormonu było bardzo niskie – 0,6 pmol/l) wyniosła 7,4 (SD: 2,07) pmol/l. Średnie wartości stężenia 25OHD oraz 1,25(OH)₂D znajdowały się w normie i wyniosły odpowiednio 55,9 (SD: 31,36) nmol/l oraz 96,3 (SD: 30,01) pmol/l. Większość pacjentów miała również prawidłowy stosunek wapnia/kreatyniny w moczu, średnio 0,2 (SD: 0,09). Wskaźnik estymowanego przesączania kłębuszkowego wynosił średnio 116,3 (SD: 18,95) ml/min.

WNIOSKI:

Analiza markerów przebudowy kości w ocenianej populacji pacjentów w większości przypadków wskazywała na osteomalację (niedostateczne wysycenie kości wapniem, prowadzące do ich mniejszej wytrzymałości), niemal połowa pacjentów z XLH leczonych alfakalcydolem miała również łagodnie podwyższone stężenie PTH; w przypadku 2 pacjentów po usunięciu przytarczyc obserwowano normalizację wskaźnika TmP/GFR, choć nie ustalono przyczyny tej poprawy.

W tabeli przedstawiono listę publikacji włączonych do analizy.

<ul style="list-style-type: none"> <u>Badania dla kalcytriolu</u> 	
Chesher 2018	Chesher D, Oddy M, Darbar U, Sayal P, Casey A, Ryan A, Sechi A, Simister C, Waters A, Wedatilake Y, Lachmann RH, Murphy E. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. <i>J Inher Metab Dis</i> 2018; 41(5):865-876
Connor 2015	Connor J, Olear EA, Insogna KL, Katz L, Baker S, Kaur R, Simpson CA, Sterpka J, Dubrow R, Zhang JH, Carpenter TO. Conventional Therapy in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Effects on Enthesopathy and Dental Disease. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2015; 100(10):3625-3632
De Paula Colares Neto 2019	De Paula Colares Neto G, Yamauchi FI, Baroni RH, De Andrade Bianchi M, Gomes AC, Chammass MC, Martin RM. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: Diagnostic imaging and risk factors. <i>J Endocr Soc</i> 2019; 3(5):1053-1061
Shanbhogue 2015	Shanbhogue VV, Hansen S, Folkestad L, Brixen K, Beck-Nielsen SS. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with hypophosphatemic rickets. <i>J Bone Miner Res</i> 2015; 30:176–183
Sullivan 1992	Sullivan W, Carpenter T, Glorieux F, Travers R, Insogna K. A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1992; 75(3):879-885
<ul style="list-style-type: none"> <u>Badania dla alfakalcydolu</u> 	
Hansen 2019	Hansen S, Shanbhogue VV, Jørgensen NR, Beck-Nielsen SS. Elevated Bone Remodeling Markers of CTX and P1NP in Addition to Sclerostin in Patients with X-linked Hypophosphatemia: A Cross-Sectional Controlled Study. <i>Calcif Tissue Int</i> 2019; 104(6):591-598
McKenna 2019	McKenna MJ, Martin-Grace J, Crowley R, Twomey PJ, Kilbane MT. Congenital hypophosphataemia in adults: determinants of bone turnover markers and amelioration of renal phosphate wasting following total parathyroidectomy. <i>J Bone Miner Metab</i> 2019; 37(4):685-693
Shanbhogue 2018	Shanbhogue VV, Hansen S, Jørgensen NR, Beck-Nielsen SS. Impact of Conventional Medical Therapy on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Adult Patients with X-Linked Hypophosphatemia: A 6-Year Prospective Cohort Study. <i>Calcif Tissue Int</i> 2018; 102(3):321-328

W tabeli poniżej zamieszczono publikacje wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów wraz z przyczynami wykluczeń.

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Alon US, Levy-Olomucki R, Moore WV, Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(3):658-664	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Bar-Yoseph R, Bentur L, Goldbart A, Livnat G, Hakim F, Weisman Y, Tiosano D. A mutated vitamin D receptor in hereditary vitamin D-resistant rickets prevents induction of bronchial hyperreactivity and inflammation. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(9):E1610-6	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu określenie wpływu receptora witaminy D na funkcje płuc oraz dróg oddechowych, a także ogólnoustrojowe markery stanu zapalnego i alergii u pacjentów z HVDRR; w badaniu uwzględniono 13 pacjentów z tą jednostką chorobową w wieku 6-37 lat oraz 17 zdrowych osób i nie przedstawiono osobnych wyników dla dorosłych oraz nie podano jakie leczenie otrzymywali chorzy
Beck-Nielsen SS. Rickets in Denmark: Prevalence of nutritional and hereditary rickets among children living in Denmark and characteristics of patients with hypophosphatemic rickets. Dan Med J 2012; 59(2).	Nieprawidłowa populacja - opis badań bez randomizacji, w których pacjenci otrzymywali alfakalcydol tylko w dzieciństwie, a wyniki przedstawiono dla populacji dorosłych i dzieci łącznie, bez oddzielnych wyników dla dorosłych
Carpenter TO, Keller M, Schwartz D, Mitnick M, Smith C, Ellison A, Carey D, Comite F, Horst R, Travers R, Glorieux FH, Gundberg CM, Poole AR, Insogna KL. 24,25 dihydroxyvitamin D supplementation corrects hyperparathyroidism and improves skeletal abnormalities in X-linked hypophosphatemic rickets - A clinical research center study. J CLIN ENDOCRINOL METAB 1996; 81(6):2381-2388	Nieprawidłowa populacja - badanie bez randomizacji, którego głównym celem była ocena 24,25(OH)2D3 w populacji dzieci i dorosłych, którą dodano do kalcytriolu i porównywano z okresem, w którym stosowano kalcytriol i placebo; nie przedstawiono osobnych wyników w populacji osób dorosłych dla okresu, gdzie pacjenci otrzymywali wyłącznie kalcytriol i placebo
Carpenter TO, Mitnick MA, Ellison A, Smith C, Insogna KL. Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78(6):1378-1383	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę występowania nocnej nadczynności przytarczyc, w którym kalcytriol otrzymywało jedynie 4 dorosłych pacjentów z XLH
Chaussain-Miller C, Sinding C, Wolikow M, Lasfargues JJ, Godeau G, Garabédian M. Dental abnormalities in patients with familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: prevention by early treatment with 1-hydroxyvitamin D. J Pediatr 2003; 142(3):324-331	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę nieprawidłowości zębowych u pacjentów z rodzinną VDRR, którzy otrzymywali alfakalcydol; w badaniu uwzględniono 9 chorych w wieku 29-52 lat, ale nie przedstawiono dla nich osobnych wyników
Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Hamstra AJ, DeLuca HF, Breed AL. Long-term influence of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) and supplemental phosphate in X-linked hypophosphatemic rickets. Pediatrics 1983; 71(4):559-567	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji, w którym oceniano długotrwały wpływ kalcytriolu i suplementacji fosforanami u chorych z XLH; w badaniu uwzględniono 10 pacjentów, w tym 1 dorosłego oraz 9 dzieci i młodzieży, którzy otrzymywali kalcytriol przed 18 rokiem życia
Chesney RW, Mazess RB, Rose P, Hamstra AJ, DeLuca HF. Supranormal 25-hydroxyvitamin D and subnormal 1,25-dihydroxyvitamin D: their role in X-linked hypophosphatemic rickets. Am J Dis Child 1980; 134(01.01.1900):140-143	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Cheung M, Roschger P, Klaushofer K, Veilleux LN, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Cortical and trabecular bone density in X-linked hypophosphatemic rickets. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98(04.01.1900):E954-61	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę densytometryczną kości u pacjentów z XLH; ocenę wśród aktywnie leczonych przeprowadzono tylko w populacji dzieci, uwzględniono także podgrupę 21 chorych w wieku 16-40 lat, którzy otrzymywali kalcytriol jedynie w przeszłości, tylko do osiągnięcia maksymalnego wzrostu
Chung W-T, Niu D-M, Lin C-Y. Clinical aspects of X-linked hypophosphatemic rickets. Acta Paediatr Taiwan 2002; 43(1):26-34	Brak dostępu do publikacji, ale nazwa czasopisma wskazuje, że dotyczy ona dzieci
Clarke GD, Kainer G, Conway WF, Chan JC. Intramyocellular phosphate metabolism in X-linked hypophosphatemic rickets. J Pediatr 1990; 116(2):288-292	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę wewnątrzkomórkowego metabolizmu fosforanów u chorych z XLH; włączono 5 pacjentów w średnim wieku 18,6 (SD: 8,9) lat, co sugeruje, że wśród nich nie byli tylko dorośli, ale również dzieci i młodzież
Cole DE. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemic rickets: just how serious is the problem?. Clin Invest Med 1994; 17(2):131-132	Opracowanie wtórne
Costa T, Marie PJ, Scriver CR, Cole DE, Reade TM, Nogrady B, Glorieux FH, Delvin EE. X-linked hypophosphatemia: effect of calcitriol on renal handling of phosphate, serum phosphate, and bone mineralization. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52(3):463-472	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę wpływu terapii kalcytriolem na gospodarkę fosforanów i mineralizację kości, w którym kalcytriol otrzymywało jedynie 3 dorosłych pacjentów z XLH

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Delvin EE, Glorieux FH. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentration in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. <i>Calcif Tissue Int</i> 1981; 33(2):173-175	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Demir K, Kattan WE, Zou M, Durmaz E, BinEssa H, Nalbantoğlu Ö, Al-Rijjal RA, Meyer B, Özkan B, Shi Y. Novel CYP27B1 Gene Mutations in Patients with Vitamin D-Dependent Rickets Type 1A. <i>PLoS One</i> 2015; 10(06.01.1900):e0131376	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Demir K, Zou M, Al-Rijjal RA, BinEssa H, Acar S, Durmaz E, Çatlı G, Al-Enezi AF, Alzahrani AS, Meyer BF, Shi Y. NOVEL VDR MUTATIONS IN PATIENTS WITH VITAMIN D-DEPENDENT RICKETS TYPE 2A: A MILD DISEASE PHENOTYPE CAUSED BY A NOVEL CANONICAL SPLICE-SITE MUTATION. <i>Endocr Pract</i> 2020; 26(1):72-81	Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny leczenia; badanie dotyczy analizy mutacji
Dodamani MH, Lila AR, Memon SS, Sarathi V, Arya S, Rane A, Sehemby MK, Garg R, Bhandare VV, Karlekar M, Patil VA, Kunwar A, Bandgar TR. Genotypic Spectrum and its Correlation with Alopecia and Clinical Response in Hereditary Vitamin D Resistant Rickets: Our Experience and Systematic Review. <i>Calcif Tissue Int</i> 2023	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Dodamani MH, Sehemby M, Memon SS, Sarathi V, Lila AR, Chapla A, Bhandare VV, Patil VA, Shah NS, Thomas N, Kunwar A, Bandgar TR. Genotype and phenotypic spectrum of vitamin D dependent rickets type 1A: our experience and systematic review. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2021; 34(12):1505-1513	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Drezner MK, Lyles KW, Haussler MR, Harrelson JM. Evaluation of a role for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the pathogenesis and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. <i>J Clin Invest</i> 1980; 66(5):1020-1032	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę wpływu terapii kalcytriolem u chorych z XLH; w próbie uwzględniono jedynie 2 dorosłych pacjentów z XLH
Emma F, Cappa M, Antoniazzi F, Bianchi ML, Chiodini I, Eller Vainicher C, Di Iorgi N, Maghnie M, Cassio A, Balsamo A, Baronio F, De Sanctis L, Tessaris D, Baroncelli GI, Mora S, Brandi ML, Weber G, D'Ausilio A, Lanati EP. X-linked hypophosphatemic rickets: An Italian experts' opinion survey. <i>Ital J Pediatr</i> 2019; 45(1)	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie ankietowe ekspertów z 10 włoskich ośrodków, brak oceny skuteczności leczenia, tylko retrospektywna analiza stosowanego leczenia, występowania różnych powikłań i objawów XLH (175 pacjentów z XLH, 11% >18 lat)
Faiyaz-UI-Haque M, AlDhalaan W, AlAshwal A, Bin-Abbas BS, AlSagheir A, Alotaiby M, Rafiq Z, Zaidi SHE. Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets (HVDRR): clinical heterogeneity and long-term efficacious management of eight patients from four unrelated Arab families with a loss of function VDR mutation. <i>J Pediatr Endocrinol Metab</i> 2018; 31(8):861-868	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Gjørup H, Beck-Nielsen SS, Haubek D. Craniofacial and dental characteristics of patients with vitamin-D-dependent rickets type 1A compared to controls and patients with X-linked hypophosphatemia. <i>Clin Oral Investig</i> 2018; 22(2):745-755	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji mające na celu opis twarzoczaszkowej i zębowej charakterystyki pacjentów; w próbie uwzględniono jedynie 2 dorosłych pacjentów z XLH
Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR. Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. <i>J PEDIATR</i> 1987; 111(5):700-704	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena wapnicy nerek i jej wpływu na leczenie XLH i ARVDD; do analizy włączono razem wszystkie formy witaminy D, a następnie dawkę przekonwertowano na ekwiwalent - nie ma wyników oddzielnie dla poszczególnych produktów leczniczych
Gundberg CM, Cole DE, Lian JB, Reade TM, Gallop PM. Serum osteocalcin in the treatment of inherited rickets with 1,25-dihydroxyvitamin D3. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1983; 56(5):1063-1067	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 10 pacjentów w wieku 4 do 35 lat, spośród których 2 osoby były w wieku 19 lat i 1 osoba w wieku 35 lat, a resztę stanowiły dzieci)
Guo Y, Zhou YH, Wu XP, Tang CY, Wang M, Mo ZH, Shepherd JA, Ng BK, Fan B, Zhou HD. Changes in Bone Mineral Density Following Conventional Oral Phosphonate Treatment of Hypophosphatemic Osteomalacia: A Non-Randomized Controlled Study. <i>Int J Gen Med</i> 2021; 14:7925-7931	Nieprawidłowa populacja - badanie bez randomizacji oceniające zmiany mineralnej gęstości kości w populacji: 5 chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, 4 pacjentów z zespołem Fanconiego z cechami nerkowej kwasicy kanalikowej i niedoboru witaminy D, oraz 12 chorych z dziedzicznymi nieprawidłowościami witaminy D, którzy otrzymywali kalcytriol oraz różne dawki fosforanów - nie przedstawiono osobnych wyników dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, a pozostałe analizowane łącznie jednostki chorobowe nie są poszukiwanymi w ramach przeprowadzonego wyszukiwania

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(9):4489-4492	Nieprawidłowa populacja – brak pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną
Harrell RM, Lyles KW, Harrelson JM, Friedman NE, Drezner MK. Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. J Clin Invest 1985; 75(6):1858-1868	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 10 pacjentów, spośród których 2 osoby były w wieku 19 lat i 1 osoba w wieku 35 lat, a resztę stanowiły dzieci)
Howard S, Lyder G, Allgrove J, Shaw N. Case histories. Endocr Dev 2009; 16:246-280	Nieprawidłowy rodzaj badania - seria przypadków; oddzielny opis każdego z 36 analizowanych przypadków
Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(4):1846-1850	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 10 pacjentów, 3 dorosłych i 7 dzieci)
Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. J Bone Miner Res 2007; 22(4):520-526	Brak poszukiwanych punktów końcowych - brak oceny skuteczności leczenia; badanie dotyczy analizy mutacji i oceny związku ich występowania ze stężeniem FGF23, białkiem krążącym odpowiedzialnym za występowanie ADHR
Ivanovic-Zivic D, Santander MJ, Jiménez M, Novoa I, Winter M, Florenzano P. Characterization of otologic involvement in patients with X-Linked Hypophosphatemia. Clin Otolaryngol 2021; 46(6):1251-1256	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę uszkodzeń słuchu u pacjentów z XLH; kalcytriol otrzymywało 8 dorosłych z populacji próby uwzględniającej także dzieci – nie podano dla nich osobnych wyników
Jehan F, Gaucher C, Nguyen TM, Walrant-Debray O, Lahlou N, Sinding C, Déchaux M, Garabédian M. Vitamin D receptor genotype in hypophosphatemic rickets as a predictor of growth and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(12):4672-4682	Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie bez randomizacji oceniające genotyp receptora witaminy D jak czynnika predykcyjnego dla wzrostu, w którym brak punktów końcowych służących ocenie skuteczności stosowania aktywnych postaci D w wieku dorosłym (w ocenie poddano wpływ na wzrost i jest porównanie u dorosłych leczonych i nieleczonych, ale stosowanie obejmowało okres od dzieciństwa)
Jiménez M, Ivanovic-Zivic D, Loureiro C, Carvajal CA, Cavada G, Schneider P, Gallardo E, García C, Gonzalez G, Contreras O, Collins MT, Florenzano P. Clinical and molecular characterization of Chilean patients with X-linked hypophosphatemia. Osteoporosis Int 2021; 32(9):1825-1836	Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu chorzy na XLH otrzymywali analogi witaminy D i/lub fosforanów; aktualne stosowanie kalcytriolu u 6 (30%) chorych, jednak nie przedstawiono oddzielnie wyników skuteczności leczenia dla tego leku
Kaygusuz SB, Alavanda C, Kirkgoz T, Eltan M, Yavas Abali Z, Helvacioğlu D, Guran T, Ata P, Bereket A, Turan S. Does Genotype-Phenotype Correlation Exist in Vitamin D-Dependent Rickets Type IA: Report of 13 New Cases and Review of the Literature. Calcif Tissue Int 2021; 108(5):576-586	Nieprawidłowa populacja - przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie jako dzieci lub młodzież i osiągnęli dorosłość podczas badania
Khokhar A, Castells S, Perez-Colon S. Genetic Disorders of Vitamin D Metabolism: Case Series and Literature Review. Clin Pediatr 2016; 55(5):404-414	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Kitajima I, Maruyama I, Matsubara H, Osame M, Igata A. Immune dysfunction in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: immunoregulatory reaction of 1 alpha(OH) vitamin D3. Clin Immunol Immunopathol 1989; 53(1):24-31	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę dysfunkcji immunologicznych u pacjentów z VDRR przed i po zastosowaniu alfa-kalcydolu; przedstawiono wyniki dla 6 chorych, w tym jednego dziecka, ale nie zaprezentowano odrębnych wyników dla dorosłych pacjentów
Kooh SW, Binet A, Daneman A. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth. Clin Invest Med 1994; 17(2):123-130	Brak dostępu do publikacji
Lecoq A-L, Chaumet-Riffaud P, Blanchard A, Dupeux M, Rothenbuhler A, Lambert B, Durand E, Boros E, Briot K, Silve C, Francou B, Piketty M, Chanson P, Brailly-Tabard S, Linglart A, Kamenický P. Hyperparathyroidism in Patients With X-Linked Hypophosphatemia. J Bone Miner Res 2020; 35(7):1263-1273	Nieprawidłowa interwencja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę występowania nadczynności przytarczyc u pacjentów z XLH; nie podano czym byli leczeni analizowani pacjenci
Lempicki M, Rothenbuhler A, Merzoug V, Franchi-Abella S, Chaussain C, Adamsbaum C, Linglart A. Magnetic Resonance Imaging Features as Surrogate Markers of X-Linked Hypophosphatemic Rickets Activity. Horm Res Paediatr 2017; 87(4):244-253	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Liu C, Ni X, Zhao Z, Qi W, Jiang Y, Li M, Wang O, Xing X, Xia W. Bone characteristics of autosomal dominant hypophosphatemic rickets patients. Bone 2023; 167:116602	Nieprawidłowa interwencja - spośród 11 pacjentów z ADHR 5 otrzymywało przez 1–3 lata leczenie uzupełniające fosforanem obojętnym, kalcytriolem i żelazem; do kohorty 7 pacjentów z ADHR dopasowano 7 chorych z XLH pod względem wieku i płci, spośród

Referencja	Przyczyna wykluczenia
	nich 4 pacjentów z XLH otrzymywało leczenie fosforanami i kalcytrolem po postawieniu diagnozy (potencjalne wyniki dla populacji XLH dotyczą zbyt małej liczby pacjentów)
Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CA, Insogna KL. Calcitonin administration in X-linked hypophosphatemia. <i>New Engl J Med</i> 2011; 364(17):1678-1680	Nieprawidłowa interwencja - ocena kalcitoniny
Lyles KW, Clark AG, Drezner MK. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. <i>Calcif Tissue Int</i> 1982; 34(2):125-130	Nieprawidłowa interwencja - leczenie witaminą D2 11 pacjentów w populacji łącznej 21 dzieci i dorosłych chorych na XLH
Lyles KW, Halsey DL, Friedman NE, Lobaugh B. Correlations of serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D, phosphorus, and parathyroid hormone in tumoral calcinosis. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1988; 67(1):88-92	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji z hiperfosfatemiczną wapnicą guza (ocena 9 pacjentów, 6 dorosłych i 3 dzieci)
Lyles KW, Harrelson JM, Drezner MK. The efficacy of vitamin D2 and oral phosphorus therapy in X-linked hypophosphatemic rickets and osteomalacia. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 1982; 54(2):307-315	Nieprawidłowa interwencja - leczenie doustnym fosforanem nerkowym w skojarzeniu z witaminą D2; leczenie dotyczyło 3 pacjentów, pozostali 4 byli nieleczeni
Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2003; 88(8):3591-3597	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji oceniające wpływ wczesnego rozpoczęcia leczenia kalcytrolem i fosforanami na poprawę wzrostu oraz parametrów biochemicznych i radiograficznych u pacjentów z XLH; nie można dokładnie zdefiniować w jakim wieku byli analizowani chorzy
Mäkitie O, Kooh SW, Sochett E. Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2003; 58(2):163-168	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji oceniające stosowanie przedłużonej wysokodawkowej terapii fosforanami i kalcytrolem jako czynnika ryzyka występowania trzeciorzędowej nadczynności przytarczyc; nie można dokładnie zdefiniować w jakim wieku byli analizowani chorzy
Marin A, Morales P, Jiménez M, Borja E, Ivanovic-Zuvic D, Collins MT, Florenzano P. Characterization of Oral Health Status in Chilean Patients with X-Linked Hypophosphatemia. <i>Calcif Tissue Int</i> 2021; 109(2):132-138	Nieprawidłowa interwencja - brak informacji o leczeniu (3 [15%] dorosłych nigdy nie otrzymało terapii, a 9 [45%] przeszło wcześniej terapię, ale już jej nie stosowało; natomiast wszyscy pacjenci pediatryczni byli poddawani konwencjonalnemu leczeniu farmakologicznemu; żaden pacjent nie otrzymywał wcześniej ani nie stosował burosumabu w momencie oceny tego badania)
Marx SJ, Bliziotis MM, Nanes M. Analysis of the relation between alopecia and resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 1986; 25(4):373-381	Nieprawidłowy rodzaj badania - badanie prowadzone na podstawie danych zebranych z opracowań wtórnych (dane dotyczące cech klinicznych, analiz surowicy i badań hodowanych fibroblastów skóry zebrano z czasopism, książek i abstraktów, uwzględniono również dane z dodatkowych pięciu rodzin, które nie zostały wcześniej zgłoszone)
Méaux MN, Harambat J, Rothenbuhler A, Léger J, Kamenicky P, Soskin S, Boyer O, Boros E, D'Anella P, Mignot B, Gebhart M, Vic P, Richard N, Thivichon-Prince B, Francou B, Linglart A, Bacchetta J, Molin A. Genotype-phenotype Description of Vitamin D-dependent Rickets 1A: CYP27B1 p.(Ala129Thr) Variant Induces a Milder Disease. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2023; 108(4):812-826	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji opisujące genotypowo-fenotypowe cechy pacjentów z VDDR1A, którzy byli leczeni alfakalcydolem; nie można dokładnie zdefiniować w jakim wieku byli analizowani chorzy – podano tylko szczegółowy wiek w momencie diagnozy klinicznej i genetycznej
Miyai K, Onishi T, Kashimada K, Hasegawa Y. Urinary calcium to creatinine ratio: a potential marker of secondary hyperparathyroidism in patients with vitamin D-dependent rickets type 1A. <i>Endocr J</i> 2015; 62(1):61-68	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Miyamoto J, Koto S, Hasegawa Y. Final height of Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of vitamin D and phosphate therapy. <i>Endocr J</i> 2000; 47(2):163-167	Nieprawidłowa populacja - chorzy na XLH otrzymujący leczenie w dzieciństwie (od 1-2 roku życia do około 14, 15 lat); oceniano wpływ terapii w trakcie wzrostu chorego na wzrost w wieku dorosłym
Moreira CA, Costa TMRL, Marques JVO, Sylvestre L, Almeida ACR, Maluf EMCP, Borba VZC. Prevalence and clinical characteristics of X-linked hypophosphatemia in Paraná, southern Brazil. <i>Arch Endocrinol Metab</i> 2021; 64(6):796-802	Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena częstości występowania i charakterystyka kliniczna hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X w Paraná w południowej Brazylii; badanie obserwacyjne (ankietowe) prowadzone w populacji 57 dzieci i dorosłych chorych z XLH, spośród których 45,6% stanowiły dzieci i osoby w wieku do 20 lat, a 54,4% osoby w wieku przynajmniej 21 lat (mediana wieku 22 lata); ponadto chorzy otrzymywali różne interwencje: 90% pacjentów otrzymywało konwencjonalne leki, najczęściej połączenie soli fosforanowych i kalcytriolu (43%), połączenie wapnia, soli fosforanowych i kalcytriolu (17,3%) lub sam kalcytriol (15,4%) - nie przedstawiono wyników skuteczności kalcytriolu w populacji dorosłych chorych z XLH

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, Bernabeu I, Díaz-Grande JM, Rey-Cordo L, Ariceta G, Rica I, Nieto J, Vilalta R, Martorell L, Vila-Cots J, Alexandre F, Fontalba A, Soriano-Guillén L, García-Sagredo JM, García-Miñaur S, Rodríguez B, Juaristi S, García-Pardos C, Martínez-Peinado A, Millán JM, Medeira A, Moldovan O, Fernandez A, Loidi L. Genetic diagnosis of X-linked dominant Hypophosphatemic Rickets in a cohort study: tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)2D serum levels are associated with PHEX mutation type. BMC Med Genet 2011; 12:116	Nieprawidłowa interwencja - brak informacji (podano, że wszystkie pomiary wykonano w momencie postawienia diagnozy i przed jakimkolwiek leczeniem)
Nagata Y, Imanishi Y, Ishii A, Kurajoh M, Motoyama K, Morioka T, Naka H, Mori K, Miki T, Emoto M, Inaba M. Evaluation of bone markers in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Endocrine 2011; 40(2):315-317	Nieprawidłowa interwencja - brak informacji o leczeniu
Nakajima S, Yamaoka K, Yamamoto T, Okada S, Tanaka H, Seino Y. Decreased concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in peripheral mononuclear cells of patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of phosphate supplementation. Bone Miner 1990; 10(3):201-209	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 10 pacjentów, 4 dorosłych i 6 dzieci; brak oddzielnych wyników dla dorosłych)
Nakamura Y, Takagi M, Takeda R, Miyai K, Hasegawa Y. Hypertension is a characteristic complication of X-linked hypophosphatemia. Endocr J 2017; 64(3):283-289	Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji pomiędzy krzywicą XLH a nadciśnieniem; w tabelach podano charakterystyki wyjściowe każdego z 22 pacjentów; w badaniu nie oceniano leczenia
Nehgme R, Fahey JT, Smith C, Carpenter TO. Cardiovascular abnormalities in patients with X-linked hypophosphatemia. J CLIN ENDOCRINOL METAB 1997; 82(8):2450-2454	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 13 pacjentów, 2 dorosłych i 11 dzieci; średnia wieku 13,5 lat, zakres: 8–20 lat)
Ni X, Zhang Q, Li X, Pang Q, Gong Y, Wang O, Li M, Xing X, Jiang Y, Xia W. Low Levels of Serum Sclerostin in Adult Patients with Tumor-Induced Osteomalacia Compared with X-linked Hypophosphatemia. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107(1):E361-E371	Nieprawidłowa interwencja - badanie miało na celu porównanie charakterystyk pacjentów z TIO (osteomalacja wywołana nowotworem) do pacjentów z XLH; 8 (33,3%) pacjentów z XLH otrzymało suplementację fosforanem, a 9 (37,5%) kalcytriol; żaden z pacjentów z XLH nie był leczony burosumabem - nie przedstawiono oddzielnych wyników skuteczności dla pacjentów XLH leczonych kalcytriolem
Nicolaidou P, Papadopoulou A, Georgouli H, Matsinos YG, Tsapra H, Fretzayas A, Giannoulia-Karantana A, Kitsiou S, Douros K, Papassotiriou I, Chrousos GP. Calcium and vitamin D metabolism in hypocalcemic vitamin D-resistant rickets carriers. Horm Res 2006; 65(2):83-88	Nieprawidłowa interwencja – nie podano informacji o stosowanym leczeniu; celem badania było zbadanie profilu wybranych parametrów biochemicznych i hormonalnych związanych z układem hormonalnym witaminy D u 67 chorych z HVDRR będących heterozygotami
Obara-Moszynska M, Rojek A, Kolesinska Z, Jurkiewicz D, Chrzanowska KH, Niedziela M. X-linked hypophosphatemic rickets in children: clinical phenotype, therapeutic strategies, and molecular background. Endokrynol Pol 2021; 72(2):108-119	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 11 pacjentów, 1 dorosły i 10 dzieci)
Raimann A, Mehany SN, Feil P, Weber M, Pietschmann P, Boni-Mikats A, Klepochova R, Krššák M, Häusler G, Schneider J, Patsch JM, Raum K. Decreased Compressional Sound Velocity Is an Indicator for Compromised Bone Stiffness in X-Linked Hypophosphatemic Rickets (XLH). Front Endocrinol 2020; 11	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 8 pacjentów w wieku 4,2 do 20,8 lat; mediana wieku: 13,4 lat; średnia wieku 12,9 lat, SD: 5,8)
Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Cioffi M, Strazzullo P. Fibroblast growth factor 23 is increased in calcium nephrolithiasis with hypophosphatemia and renal phosphate leak. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(3):959-963	Nieprawidłowa populacja – pacjenci z kamicą nerkową po wydaleniu/usunięciu kamienia
Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, Krohn HP, Ehrich JH, Brodehl J. X linked hypophosphatemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. Arch Dis Child 1990; 65(10):1125-1128	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę wpływu terapii witaminą D i fosforanami na wzrost pacjentów z XLH; w próbie uwzględniono jedynie 2 dorosłych pacjentów leczonych kalcytriolem
Reusz GS, Latta K, Hoyer PF, Byrd DJ, Ehrich JH, Brodehl J. Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated hypophosphatemic rickets. Lancet 1990; 335(8700):1240-1243	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w większości w populacji dzieci (ocena 12 pacjentów, 1 dorosły i 11 dzieci)
Seino Y, Tanaka H, Yamaoka K. Phosphate administration enhances the action of 1,25(OH)2D3 in familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1992; Spec No:92-95	Nieprawidłowa interwencja - ocena tabletek fosforanowych; leczeni pacjenci jeden miesiąc przed rozpoczęciem badania musieli odstawić wszystkie leki, następnie pacjentom podawano tabletki fosforanowe

Referencja	Przyczyna wykluczenia
Smith PS, Gottesman GS, Zhang F, Cook F, Ramirez B, Wenkert D, Wollberg V, Huskey M, Mumm S, Whyte MP. X-Linked Hypophosphatemia: Uniquely Mild Disease Associated With PHEX 3'-UTR Mutation c.*231A>G (A Retrospective Case-Control Study). J Bone Miner Res 2020; 35(5):920-931	Nieprawidłowa interwencja - brak szczegółowych informacji o leczeniu
Sochett E, Doria AS, Henriques F, Kooh SW, Daneman A, Mäkitie O. Growth and metabolic control during puberty in girls with X-linked hypophosphataemic rickets. Horm Res 2004; 61(5):252-256	Nieprawidłowa populacja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę wzrostu i kontrolę metaboliczną u 6 dziewcząt w wieku dojrzewania, które były leczone kalcytriolem od momentu diagnozy do osiągnięcia maksymalnego wzrostu
Stickler GB, Morgenstern BZ. Hypophosphataemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. Lancet 1989; 2(24.09.1923):902-905	Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie bez randomizacji oceniające charakterystykę kliniczną i maksymalny wzrost u dorosłych pacjentów z XLH, którzy byli leczeni dużymi dawkami witaminy D, witaminą D oraz fosforanami, a także kalcytriolem; leczenie rozpoczęto w dzieciństwie, ale terapię kalcytriolem otrzymywało tylko 11 pacjentów - nie wiadomo ilu z nich kontynuowało terapię w momencie przeprowadzenia analizy, gdyż dane takie zaprezentowano łącznie dla wszystkich leczonych pacjentów
Stürznickel J, Heider F, Delsmann A, Gödel M, Grünhagen J, Huber TB, Kornak U, Amling M, Oheim R. Clinical Spectrum of Hereditary Hypophosphatemic Rickets With Hypercalciuria (HHRH). J Bone Miner Res 2022; 37(8):1580-1591	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji z HHRH (dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią)
Sullivan R, Abraham A, Simpson C, Olear E, Carpenter T, Deng Y, Chen C, Insogna KL. Three-Month Randomized Clinical Trial of Nasal Calcitonin in Adults with X-linked Hypophosphatemia. Calcif Tissue Int 2018; 102(6):666-670	Nieprawidłowa interwencja - placebo aerozol do nosa lub 400 j.m. donosowej kalcytoniny łososiowej dziennie; pacjenci przyjmujący konwencjonalną terapię kalcytriolem i fosforem podczas badania przesiewowego zaprzestali stosowania obu leków co najmniej 2 tygodnie przed włączeniem do badania; badanie RCT; 21 pacjentów z XLH
Taylor A, Sherman NH, Norman ME. Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemia: Effect of treatment versus disease. PEDIATR NEPHROL 1995; 9(2):173-175	Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji oceniające występowanie nefrokalcynozy u pacjentów z XLH; w próbie uwzględniono jedynie 3 dorosłych pacjentów leczonych kalcytriolem
Tieder M, Modai D, Samuel R. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. NEW ENGL J MED 1985; 312(10):611-617	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji z HHRH (dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią)
Tieder M, Modai D, Shaked U, Samuel R, Arie R, Halabe A, Maor J, Weissgarten J, Averbukh Z, Cohen N, et al. "Idiopathic" hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. N Engl J Med 1987; 316(3):125-129	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji z HHRH (dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią)
Tiosano D, Hadad S, Chen Z, Nemirovsky A, Gepstein V, Militianu D, Weisman Y, Abrams SA. Calcium absorption, kinetics, bone density, and bone structure in patients with hereditary vitamin D-resistant rickets. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(12):3701-3709	Nieprawidłowa interwencja - suplementy wapnia w dużych dawkach
Tiosano D, Schwartz Y, Braver Y, Hadash A, Gepstein V, Weisman Y, Lorber A. The renin-angiotensin system, blood pressure, and heart structure in patients with hereditary vitamin D-resistance rickets (HVDRR). J Bone Miner Res 2011; 26(9):2252-2260	Nieprawidłowa interwencja - ocena suplementacji wapnia podawanego w dzieciństwie u chorych na HVDRR; wszyscy dorośli pacjenci przestali suplementować wapń w wieku od 18 do 20 lat, mimo spożywania <1 g wapnia dziennie w diecie zawierającej wapń
Tragler A, Pai BU. Hypophosphatemic vitamin D resistant rickets treatment with one alpha hydroxy vitamin D3. Indian Pediatr 1989; 26(4):386-388	Brak dostępu do publikacji
Vaisbich MH, Koch VH. Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up. Pediatr Nephrol 2006; 21(2):230-234	Nieprawidłowa populacja – badanie prowadzone w populacji dzieci
Xia WB, Jiang Y, Li M, Xing XP, Wang O, Hu YY, Zhang HB, Liu HC, Meng XW, Zhou XY. Levels and dynamic changes of serum fibroblast growth factor 23 in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Chin Med J (Engl) 2010; 123(9):1158-1162	Nieprawidłowa interwencja – badanie bez randomizacji mające na celu ocenę stężenia i dynamicznych zmian FGF-23 u pacjentów z oporną na witaminę D krzywicą/osteomalacją; nie podano czym byli leczeni analizowani pacjenci i nie podano oddzielnych wyników dla dorosłych chorych

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy ekonomicznej (punkt II Pisma) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1)

Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

W przypadku wskazania: dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna nie przedstawiono dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Z tego względu, na zasadną technikę analizy wskazuje się analizę kosztów-konsekwencji.

(...)

Zastosowanie § 5 ust. 3 określa, iż „w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności (...) dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy kosztów pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej” czyli przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.

(...)

W związku z powyższym proszę o zastosowanie właściwych technik analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego lub przedstawienie dowodów naukowych z innych publikacji niż randomizowane badania kliniczne wskazujące na równorzędność ocenianych technologii.

Odpowiedź wnioskodawcy:

W odpowiedzi na uwagi Analityków AOTMiT przeprowadzono dodatkowy, rozszerzony systematyczny przegląd literatury nakierowany na dowolnej wiarygodności dowody kliniczne dla kalcytriolu i alfakalcydolu w populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną. Jego wyniki przedstawiono powyżej i potwierdzają one, że nie ma możliwości wiarygodnego porównania obu leków z powodu braku badań bezpośrednio je porównujących oraz z powodu bardzo niskiej jakości i wysokiej heterogeniczności odnalezionych doniesień. Wnioskodawca podtrzymuje swoje stanowisko, że dla przedmiotowej populacji brak jest dowodów klinicznych, które pozwalałyby formalnie porównać skuteczność kalcytriolu i alfakalcydolu. Należy podkreślić, że alfakalcydol jest syntetycznym prekursorem kalcytriolu (ulegającym przekształceniu w wątrobie do kalcytriolu po hydroksylacji przy węglu 25). Przygotowanie analizy koszty-konsekwencje oprócz porównania kosztów terapii, prowadziłyby do szcątkowego zestawienia przypadkowych wyników klinicznych, które nic wartościowego nie wnosiłoby do procesu decyzyjnego dla leku Detriol. Stąd jedynym zasadnym podejściem wydaje się ograniczenie oceny ekonomicznej do oceny kosztów związanych ze stosowaniem obu leków.

Uwaga 2)

Pominięto ważny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

Wnioskodawca w analizie problemu decyzyjnego zdiagnozował, iż

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.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się uwzględnienie w analizie, iż lek Alfadiol może zostać ponownie wprowadzony do obrotu (i refundacji) w horyzoncie analizy.

Parametr ten jest istotnym czynnikiem walidującym, ze względu na to, iż średni koszt opakowania leku Alfadiol 0,025 mcg i 0,1 mcg w latach 2019-2021 wynosił odpowiednio 10,44 i 19,19 zł, natomiast w roku 2022 (dane za I półrocze) – odpowiednio 15,09 oraz 23,58 zł. (zgodnie z materiałami przedstawionymi w modelu elektronicznym przedstawionymi w arkuszu `UR NFZ_2014-2022`) (15,01 i 23,64 zł zgodnie z Uchwałą Rady NFZ nr 25/2022/IV z dnia 23.12.2022 r.).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Na chwilę obecną żaden preparat alfakalcydolu nie jest objęty refundacją. Informacja, czy jakkolwiek proces refundacyjny dla produktów zawierających tę substancję czynną został zainicjowany, nie jest obecnie dostępna. Zakładając, że odpowiedni wniosek zostanie jednak złożony w najbliższym czasie, można szacować, że czas oceny tego wniosku do wydania rekomendacji Prezesa AOTMIT (180 dni) oraz czas potrzebny na przeprowadzenie negocjacji cenowych i podjęcie finalnej decyzji przez Ministra Zdrowia łącznie mogą przekroczyć 1 rok. Następnie, faktyczne pojawienie się leku w sprzedaży i rozpowszechnienie jego stosowania również nie nastąpi natychmiast. Zatem wydaje się, że powyższy proces realnie przekroczy horyzont czasowy analiz dla leku Dertiol.

Co jednak bardziej istotne, Wnioskodawca uważa, że zaniżona wycena Alfadiolu stanowiła główną przyczynę utraty dostępności do tego leku i usunięcie go z listy leków refundowanych. Będąc producentem leku Dertiol, Wnioskodawca ma świadomość obecnych kosztów produkcji zarówno kalcytriolu, jak i alfakalcydolu. Uprzednia wycena Alfadiolu była na tyle zaniżona, że już 2022 roku jego sprzedaż refundowana prawdopodobnie nie pokrywała kosztów produkcji, co zmusiło do producenta do złożenia wniosku o skrócenie decyzji refundacyjnej. Zatem trudno zakładać, że warunkach bardzo wysokiej inflacji, ta sama wycena Alfadiolu w jakimkolwiek zakresie mogłaby być ponownie brana pod uwagę w kontekście wznowienia refundacji tego produktu. Z tego względu Wnioskodawca uznaje za niezasadne uwzględnianie w obliczeniach uprzednich cen leku Alfadiol, przy założeniu, że preparaty alfakalcydolu będą ponownie refundowane w zakresie wskazań zgodnych z wnioskiem dla leku Dertiol.

W odpowiedzi na uwagi dotyczące analizy wpływu na budżet (punkt III Pisma) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Uwaga 1)

Oszacowania oraz prognozy w BIA nie zostały przedstawione na podstawie rocznej liczebności populacji zgodnie z ust. 1 pkt 1 i 2 (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia)

Uzasadnienie:

W analizach przedstawiono oszacowania na podstawie danych sprzedażowych leku o szerszym wskazaniu rejestracyjnym (i refundacyjnym) względem ocenianej technologii.

W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania populacji ogólnej (w domyśle również docelowej).

Nie przeprowadzono oszacowań wpływu na budżet płatnika z zastosowaniem oszacowanej populacji. Przedstawiony w pierwotnych analizach wariant, uzyskany na podstawie alternatywnych źródeł danych, zgodnie z zapisami Rozporządzenia może stanowić wariant dodatkowy, jednakże nie podstawowy (może być to wariant najbardziej prawdopodobny, niemniej jednak uzyskany na podstawie alternatywnych źródeł, z populacji szerszej niż wnioskowana).

Odpowiedź wnioskodawcy:

Celem analizy wpływu na budżet jest jak najbardziej precyzyjne oszacowanie wpływu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia na zmianę wydatków płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca podtrzymuje, że oszacowania przeprowadzone w oparciu o prognozowanie zużycia alfakalcydolu na przestrzeni ostatnich kilku lat są najbardziej precyzyjne, a nawet mogą mieć charakter konserwatywny. W przypadku metodologii opartej o liczby pacjentów szacowane epidemiologicznie, w celu oszacowania możliwego zużycia poszczególnych leków (sprzedaży refundowanej), całościowo w przedziałach rocznych, konieczne byłoby zróżnicowanie populacji docelowej na poszczególne wskazania ze względu na możliwe różnice w dawkowaniu oraz w czasie trwania terapii, zarówno alfakalcydolu, jak i kalcytriolu. Tego rodzaju precyzyjne dane nie są generalnie dostępne, dlatego podejście to wymagałoby przyjęcia szeregu arbitralnych założeń. Tym sposobem trudno byłoby ocenić wiarygodność uzyskanych wyników takiej analizy wpływu na budżet. Natomiast uwzględnienie rzeczywistych danych sprzedażowych, obrazujących faktyczne zapotrzebowanie na rozważane leki, dodatkowo w sytuacji względnej jego stabilności w kolejnych latach (dane NFZ z okresu 2014-2021), wydają się prowadzić do prognoz o możliwie najwyższej wiarygodności. Z tego względu Wnioskodawca uważa za niezasadne przeprowadzenie wskazanych przez Agencję obliczeń, których niska wiarygodność wręcz obniżyłaby jakość analizy wpływu na budżet dla leku Detriol, zmniejszając jej użyteczność w kontekście wnioskowania o zasadności jego finansowania ze środków publicznych.

W odpowiedzi na prośby dodatkowe (punkt IV Pisma) proszę przyjąć następujące wyjaśnienia:

Ze względu na informacje przedstawione w APD wnioskodawcy oraz w nawiązaniu do pkt. II.2 niniejszego pisma (uwaga dot. refundacji produktu Alfadiol) proszę o przeprowadzenie dodatkowego oszacowania analizy wpływu na budżet zakładającego przywrócenie produktu leczniczego Alfadiol z uwzględnieniem średniej ceny za opakowanie leku za rok 2022 w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością pacjenta 30% oraz 100%.

Odpowiedź wnioskodawcy:

Jak wspomniano w punkcie powyżej, Wnioskodawca uważa, że zaniżona wycena Alfadiolu stanowiła główną przyczynę utraty dostępności tego leku i usunięcie go z listy leków refundowanych. Uprzednia wycena Alfadiolu była zaniżona, co zmusiło producenta do złożenia wniosku o skrócenie decyzji refundacyjnej. Zatem trudno zakładać, że w warunkach bardzo wysokiej inflacji ta sama wycena Alfadiolu w jakimkolwiek zakresie mogłaby być ponownie brana pod uwagę w kontekście wznowienia refundacji tego produktu. Z tego względu Wnioskodawca uznaje za niezasadne uwzględnianie w obliczeniach uprzednich cen leku Alfadiol, przy założeniu, że preparaty alfakalcydolu będą ponownie refundowane w zakresie wskazań zgodnych z wnioskiem dla leku Detriol.

W razie konieczności złożenia dalszych wyjaśnień pozostaję do dyspozycji.

Z poważaniem

dr Marcin Ocypa
Prokurent
SUN-FARM Sp. z o.o.