



**Wniosek o objęcie refundacją
leku Detriol (kalcytriol)**

we wskazaniu:

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 weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.1.2023

Data ukończenia: 6 kwietnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy SUN-FARM Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem SUN-FARM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SUN-FARM Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorcy (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ALFA	alfakalcydol
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
eGFR	współczynnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
KAL	kalcytriol
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)

LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
nPCR	Znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka
OR	iloraz szans (odds ratio)
p.p.	punkt procentowy
PChN	przewlekła choroba nerek
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	analiza zgodna z protokołem badania (per-protocol)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTH	parathormon
PTH	parathormon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34

4.3.	Komentarz Agencji	36
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	38
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	38
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	38
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	39
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	40
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	40
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	43
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	43
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	44
5.4.	Komentarz Agencji	46
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	48
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	48
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	48
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	61
10.	Kluczowe informacje i wnioski	62
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	67
12.	Źródła.....	71

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.01.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2373.2022.2.ELA
PLR.4500.2374.2022.2.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816;
 - Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823
 - Wnioskowane wskazanie:
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 (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki
Polska

Wnioskodawca:

SUN-FARM Sp. z o.o.
ul. Dolna 21
05-092 Łomianki
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.01.2023 r., znak PLR.4500.2373.2022.2.ELA, PLR.4500.2374.2022.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 13.01.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816;
- Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2023, znak OT.423.0.1.2023.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.03.2023 r. pismem z dnia 02.03.2023 r. W związku z kolejnym niespełnieniem wymagań minimalnych, Agencja skierowała ponownie pismo, znak: OT.423.0.1.2023.7.TG z dnia 10.03.2023 r, z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.03.2023 r. pismem z dnia 30.03.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna. 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna. Detriol (kalcytriol) u osób dorosłych w leczeniu: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet płatnika. 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków 2022.
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. 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. Aestimo s.c., Wersja 1.0, Kraków 2022.
- Pismo wnioskodawcy z dnia 30.03.2023 r., stanowiące odpowiedź na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie Agencji OT.423.0.1.2023.7.TG

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816; Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823
Kod ATC	Kod ATC: A11CC04. Grupa farmakoterapeutyczna: witamina D i analogi
Substancja czynna	kalcytriol
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>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.</p> <p>Dwa znane miejsca działania kalcytriolu w organizmie to jelita i kości.</p> <p>Wydaje się, że błonie śluzowej jelit człowieka występuje białko wiążące receptory kalcytriolu.</p> <p>Ponadto istnieją dowody na to, że kalcytriol działa również bezpośrednio na nerki i gruczoły przytarczyczne.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Kalcytriol (1,25(OH)2D3) jest jednym z najważniejszych aktywnych metabolitów witaminy D3.</p> <p>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.</p> <p>U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, zwłaszcza przewlekłe dializowanych, wytwarzanie endogenego kalcytriolu coraz bardziej się zmniejsza, a nawet może ulec całkowitemu zahamowaniu.</p> <p>Niedobór ten odgrywa zasadniczą rolę w rozwoju osteodystrofii nerkowej.</p> <p>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.</p> <p>U pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc, idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i rzekomą niedoczynnością przytarczyc, hipokalcemii i jej objawy kliniczne ulegają poprawie pod wpływem leczenia produktem leczniczym Detriol.</p> <p>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.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<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. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).
Dawkowanie	<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.</p> <p>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><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. 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>
--	---

Źródło: ChPL Detriol

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26.08.2022 r., Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (procedura zdecentralizowana)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<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. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	nie

Źródło: ChPL Detriol

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Detriol nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. Natomiast w 2015 roku oceniano w Agencji w ramach procedury importu docelowego inny produkt leczniczy zawierający substancję czynną kalcytriol – Rocaltrol. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji, uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Rocaltrol. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 26/2015 z dnia 17.03.2015 r.¹	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgody na refundację leku Rocaltrol (calcitriolum), kapsułki á 0,5 µg oraz krople á 1 µg/ml, we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W wyżej wymienionych stanach stosuje się preparaty witaminy D. W Polsce obecnie dostępne są cholekalcyferol oraz alfacalcidol. Wyjątkowo, w przypadkach opornych stosuje się Calcitriol (Rocaltrol), który jest najbardziej aktywną formą witaminy D. Niedoczynność przytarczyc to rzadka choroba, ujawniająca się czasami po urodzeniu i polegająca na upośledzeniu czynności gruczołów przytarczycznych, w następstwie czego dochodzi do niedoboru PTH. Hormon ten bierze udział w regulacji poziomu wapnia we krwi i, wraz z witaminą D oraz kalcytoniną, odpowiada za gospodarkę wapniowo-fosforanową w organizmie. Leczenie choroby jest przewlekłe, trudne (nie ma leczenia substytucyjnego; stąd stosowane jest leczenie oboczne, które nie w pełni zastępuje działanie PTH), trwa całe życie. W opinii wielu ekspertów, w tym Konsultanta Krajowego, aczkolwiek calcitriol jest wielokrotnie droższy od</p>

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/281/SRP/U_8_99_150317_stanowisko_26_Rocaltrol_calcitriolum_import.pdf [dostęp: 16.03.2023]

	<p>komparatora, którym jest analog witaminy D alfacalcidol, to jednak powinien być dostępny szczególnie dla niemowląt i małych dzieci. Calcitriol w kroplach pozwala na skuteczne i precyzyjne dawkowanie. Grupa tych chorych dzieci nie jest wielka. Ogółem eksperci ocenili, że rocznie mogłoby podlegać leczeniu ok. kilkuset dzieci, przy 20-30 nowych przypadkach rocznie. W ciągu ostatnich 3 lat wydano zaledwie 22 zgody na sprowadzenie Rocaltrolu w ramach importu docelowego. Nie odnaleziono rekomendacji i standardów postępowania w niedoczynności przytarczyc.</p> <p>Krzywice hipofosfatemiczne to zespół bardzo rzadkich chorób uwarunkowanych genetycznie (ok 5 nowych pacjentów rocznie) i prowadzących do zwiększonej utraty fosforanów przez nerki. Patomechanizm chorób spowodowany jest nadmiarem fosfatonin (zaburzenie dotyczy bądź zmienionej cząsteczki FGF-23 bądź mutacji inaktywującej cząsteczki PHEX, która katabolizuje FGF-23). W konsekwencji, w organizmie występuje niedobór fosforu, którego następstwem są zaburzenia mineralizacji tkanki kostnej (krzywica). Ze względu na przebieg choroby charakteryzujący się występowaniem uszkodzenia nerek (o różnym nasileniu), calcitriol może być lepszym lekiem w porównaniu do innych preparatów witaminy D, takich jak alfacalcidol.</p>
<p>Rekomendacja nr 17/2015 z dnia 17.03.2015 r. Prezesa AOTMiT²</p>	<p>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 hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wskazaniami: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, zebrane dowody naukowe, oraz ich ograniczenia, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Rocaltrol (Calcitriolum) we wskazaniach: niedoczynność przytarczyc, krzywica hipofosfatemiczna przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod. Dotychczasowe stosowanie leku Rocaltrol w rozpatrywanych wskazaniach było ograniczone do pojedynczych przypadków, w których nie można zastosować dostępnych technologii alternatywnych lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod, i tyko leczenie w takich przypadkach powinno być objęte dalszą refundacją. Odnalezione rekomendacje wskazują na zasadność stosowania kalcytriolu jako terapii stosowanej w obu ocenianych wskazaniach, natomiast z uwagi na wyższy koszt terapii, w pierwszej kolejności zasadne jest wyczerpanie alternatywnych technologii medycznych dostępnych na terenie kraju.</p> <p>Analiza kosztów dokonana w ramach analizy ekonomicznej podlega ograniczeniom, które skutkują dużą niepewnością oszacowań. Wysoka niepewność oszacowań związana jest z liczebnością populacji docelowej, u której lek byłby stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka 0,25 mcg - [redacted] • Dawka 0,50 mcg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Agencja nie zgłasza uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek

ICD-10: E21.1

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/281/REK/RP_17_2015_Rocaltrol.pdf [dostęp: 16.03.2023]

Wtórna nadczynność przytarczyc to odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH przez wtórnie przerośnięte przytarczycy wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc. W jej powstawaniu uczestniczą: niedobór aktywnych metabolitów witaminy D, hipokalcemia i hiperfosfatemia. Przyczyny: przewlekła choroba nerek (PChN; najczęstsza przyczyna – u wszystkich z GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²), ostre uszkodzenie nerek, stany chorobowe przebiegające z przewlekłą hipokalcemią, także u chorych po operacjach bariatrycznych. Objawy zależą od choroby podstawowej będącej przyczyną przewlekłej hipokalcemii, czasu jej trwania i sposobu leczenia. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych na PChN prowadzi do rozwoju tzw. osteodystrofii nerkowej z dużym obrotem kostnym

Źródło: mp.pl – Interna – Mały podręcznik

W sytuacji utrzymującego się pobudzenia przytarczyc do wydzielania PTH dochodzi do ich przerostu i rozrostu. Czynność przerośniętych przytarczyc może z czasem ulec autonomizacji (nadczynność trzeciorzędowa).

Nieleczona trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych (zwapnienia naczyń i zastawek serca), zwapnień w tkankach miękkich, ciężkiej osteodystrofii, upośledzenia odporności oraz niedokrwistości odpornej na leczenie erytropoetyną. Może dochodzić do samoistnych pęknięć ścięgien mięśni. Występuje uporczywy świąd skóry. Nadczynność przytarczyc ustępuje samoistnie u 90% chorych po kilku miesiącach od przeszczepienia nerki.

Źródło: mp.pl – Interna – Mały podręcznik

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)

ICD-10: E.20

Hipokalcemia to zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy $< 2,25$ mmol/l (< 9 mg/dl).

Źródło: mp.pl – Interna – Mały podręcznik

Długotrwała (wieloletnia) hipokalcemia prowadzi do zaburzeń rozwoju zębów, do zaćmy, zmian skórnych (skóra sucha, łuszcząca się, zmiany jak w łuszczycy) i dotyczących paznokci, zaburzeń rozwoju umysłowego oraz zaburzeń neurologicznych (np. padaczki). Dotyczy to zwykle dzieci z wrodzoną niedoczynnością przytarczyc.

Źródło: mp.pl – Dla pacjentów

Niedoczynność przytarczyc:

- **Rzekoma (ICD-10 E20.1)**
Genetycznie uwarunkowana choroba charakteryzująca się opornością tkanek docelowych na PTH wskutek genetycznie uwarunkowanego defektu receptora PTH-PTHrP. Jeżeli oporność obejmuje kości, nosi nazwę zespołu wrodzonej osteodystrofii Albrighta.
- **Pooperacyjna (ICD-10 E89.2)**
Niedoczynność powstała wskutek usunięcia przytarczyc lub ich niedokrwienia w wyniku tyreoidektomii ($\sim 80\%$ wszystkich przypadków niedoczynności przytarczyc) lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie szyi (uwaga: niedoczynność przytarczyc może być przejściowa i ustąpić w ciągu < 6 mies. po operacji)
Źródło: mp.pl – Interna – Mały podręcznik
- **Idiopatyczna (ICD-10 E20.0)**
Terminem idiopatyczna niedoczynność przytarczyc określano tradycyjnie izolowane upośledzenie funkcji wydzielniczej przytarczyc, niewystępujące u krewnych i o niewyjaśnionej przyczynie. Obecnie wiadomo, że niedoczynność przytarczyc może być konsekwencją bardzo licznych defektów wrodzonych, zarówno odziedziczonych, jak i powstających *de novo*. Może także być konsekwencją wrodzonej aplazji lub hipoplazji gruczołów przytarczycznych, której mogą towarzyszyć inne wrodzone zaburzenia, np.:
 - dysmorficzny układ twarzy
 - niedobory odpornościowe
 - obrzęk limfatyczny
 - neuropatie
 - głuchota w wyniku uszkodzenia nerwu słuchowego
 - wady serca.

U coraz większej liczby pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i hiperkalciurią, ale bez żadnych innych anomalii, można wykazać nowe mutacje w obrębie genu receptora wapniowego (CaSR - calcium sensing receptor).

W grupie idiopatycznej niedoczynności niegdyś mieściła się także autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc. Również i ona ma jednak na ogół tło genetyczne; może być izolowana lub przebiegać z uszkodzeniem innych gruczołów dokrewnych.

Źródło: Zgliczyński 2011

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR)

ICD-10: E83.3

Wrodzona krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki.

Źródło: mp.pl – Podręcznik pediatrii

Odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie zmniejszają stopień zniekształcenia kości i kalectwa. Rokowanie co do życia jest dobre.

Źródło: Kubicka 2008

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2. APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie danych z bazy SWIAD NFZ (dostęp: 09.03.2023 r.)

Etykiety wierszy		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*	Suma
Wtórna nadczynność przytarczyc (E21.1)	Nadczynność ogółem E21	8 180	8 600	9 473	10 010	10 494	11 783	10 517	12 303	9 741	45 905
	E21.1	1 197	1 316	1 365	1 381	1 411	1 482	1 283	1 264	931	7 361
Niedoczynność przytarczyc (E20) z hipokalcemią (E83.5) i bez	E20	6 054	5 761	5 573	5 487	5 234	5 590	4 889	5 125	3 469	24 606
	Bez E83.5	6 054	5 761	5 572	5 485	5 232	5 589	4 888	5 125	3 468	24 604
	Z E83.5	-	-	2	2	2	2	1	2	1	9
Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (E83.3)#	Krzywica ogółem	354	306	424	596	580	503	465	579	406	2 693
	E83.3	350	301	416	581	545	468	440	561	393	2 600

* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze

aktualnie brak jest możliwości jednoznacznej identyfikacji dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. Rzeczywiście kod E83.3 wydaje się najbliższy prawdy ze względu na fakt, że dotyczy niedoboru fosfatazy kwaśnej, kod właściwy do sprawozdania hipofosfatemii rodzinnej. Mając jednak na uwadze polskie realia sprawozdawcze skonstruowano również zapytanie uwzględniające rozpoznania E55.0 – osteomalacja, czyli czynna krzywica młodzieńcza, E64.3 – kod właściwy do sprawozdania następstw krzywicy oraz N25.0 – kod właściwy do sprawozdań zaburzeń nerkowych związanych z utratą fosforanów, czyli krzywicy będącej następstwem nerkopochodnym.

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 [https://icd.who.int/browse10/2010/en#/E83.3 – dostęp: 03.04.2023], kod E83.3 obejmuje następujące jednostki chorobowe: niedobór kwaśnej fosfatazy, rodzinna hipofosfatemia, hipofosfatazja, krzywica oporna na witaminę D, osteomalacja oporna na witaminę D

Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że w latach 2014 - 2022 (I. półrocze) rozpoznano następującą liczbę pacjentów:

- Wtórna nadczynność przytarczyc (E21.1) – 7 361 pacjentów (dla nadczynności ogółem E21 – 45 905 pacjentów)
- Niedoczynność przytarczyc (E20) z hipokalcemią (E83.5) – 9 pacjentów (bez hipokalcemii – 24 604 pacjentów)
- Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (E83.3) – 2 600 pacjentów (krzywica ogółem 2 693 pacjentów)

Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów pozyskana z bazy SWIAD NFZ jest wyższa niż liczba pacjentów stanowiąca punkt wyjścia dla obliczeń populacji docelowej przez wnioskodawcę.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Medycyna Praktyczna – www.mp.pl
- PubMed – www.pubmed.gov
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - www.sign.ac.uk
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE) - www.ptendo.org.pl
- Endocrine Society (ES) - www.endocrine.org

- Europejska Sieć Referencyjna ds. Rzadkich Zaburzeń Endokrynologicznych (Endo-ERN) - <https://endo-ern.eu/pl/>
- European Society of Endocrinology (ESE) - <https://www.es-e-hormones.org/publications/guidelines/>
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej (PTEiDD) - www.pteiddd.pl
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) - www.aace.com
- The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) - <https://www.eurospe.org/>
- Pediatric Endocrine Society (PES) - <https://pedsendo.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 21-23.03.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																					
Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek																						
NICE 2021 (Anglia, Walia)	<p>Suplementacja witaminy D w zaburzeniach mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek</p> <p>Jeśli niedobór witaminy D został skorygowany, a objawy zaburzeń mineralno-kostnych w PChN nadal się utrzymują, należy zaproponować alfakalcydol lub kalcytriol pacjentom z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² (kategoria GFR G4 lub G5).</p> <p>Poziom dowodów i siła rekomendacji: nie podano</p>																					
KDIGO 2017 (Międzynarodowe)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia zespołu zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN (chronic kidney disease–mineral and bone disorders – CKD-MBD)</p> <p>U dorosłych pacjentów z CKD G3a do G5 niedializowanych sugeruje się, aby nie stosować rutynowo kalcytriolu i analogów witaminy D (Rekomendacja 2C). Zasadne jest zarezerwowanie stosowania kalcytriolu i analogów witaminy D dla pacjentów z CKD G4 do G5 z ciężką i postępującą nadczynnością przytarczyc. (bez poziomu rekomendacji)</p> <p>U pacjentów z CKD G5D (pacjenci dializowani) wymagających terapii obniżającej stężenie PTH sugeruje się stosowanie kalcymimetyków, kalcytriolu lub analogów witaminy D a bo skojarzenia kalcymimetyków z kalcytriolem lub analogami witaminy D. (Rekomendacja 2B)</p> <p>U pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki z eGFR większym niż ok. 30 ml/min/1,73 m² i niskim poziomem mineralizacji kości, sugeruje się leczenie witaminą D, kalcytriolem/alfakalcydolem i/lub środkami antyresorpcyjnymi (Rekomendacja 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 (Rekomendacja 2C).</p> <p>Siła rekomendacji (wg GRADE)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Implikacje dla klinicystów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom 1: „Rekomendujemy”</td> <td>Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania</td> </tr> <tr> <td>Poziom 2: „Sugerujemy”</td> <td>Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Każdy pacjent potrzebuje pomocy w podjęciu decyzji dotyczącej leczenia, zgodnych z jego wartościami i preferencjami)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kategoria „bez poziomu rekomendacji” (ang. not graded) jest zwykle stosowana w celu dostarczenia wskazówek opartych na zdrowym rozsądku lub gdy temat nie pozwala na odpowiednie zastosowanie dowodów. Zalecenia niesklasyfikowane są zazwyczaj zapisane jako proste deklaracje, ale nie należy ich interpretować jako zalecenia silniejsze niż zalecenia poziomu 1 lub 2.</p> <p>Poziom dowodów (wg GRADE)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Poziom</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Interpretacja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Wysoka jakość dowodów</td> <td>Jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana jakość dowodów</td> <td>Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niska jakość dowodów</td> <td>Prawdziwy efekt może znacząco różnić się od oszacowania efektu</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Bardzo niska jakość dowodów</td> <td>Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdy</td> </tr> </tbody> </table>	Poziom	Implikacje dla klinicystów	Poziom 1: „Rekomendujemy”	Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania	Poziom 2: „Sugerujemy”	Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Każdy pacjent potrzebuje pomocy w podjęciu decyzji dotyczącej leczenia, zgodnych z jego wartościami i preferencjami)	Poziom	Jakość dowodów	Interpretacja	A	Wysoka jakość dowodów	Jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu	B	Umiarkowana jakość dowodów	Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny	C	Niska jakość dowodów	Prawdziwy efekt może znacząco różnić się od oszacowania efektu	D	Bardzo niska jakość dowodów	Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdy
Poziom	Implikacje dla klinicystów																					
Poziom 1: „Rekomendujemy”	Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania																					
Poziom 2: „Sugerujemy”	Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Każdy pacjent potrzebuje pomocy w podjęciu decyzji dotyczącej leczenia, zgodnych z jego wartościami i preferencjami)																					
Poziom	Jakość dowodów	Interpretacja																				
A	Wysoka jakość dowodów	Jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu																				
B	Umiarkowana jakość dowodów	Prawdziwy efekt prawdopodobnie jest bliski oszacowanemu efektowi, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różny																				
C	Niska jakość dowodów	Prawdziwy efekt może znacząco różnić się od oszacowania efektu																				
D	Bardzo niska jakość dowodów	Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie dalekie od prawdy																				
Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)																						
ATA 2018 (USA)	Pooperacyjna niedoczynność przytarczyc																					

	<p>W każdym typie niedoczynności przytarczyc (profilaktyka, niedoczynność przytarczyc w stopniu od łagodnego do umiarkowanego, postępująca lub symptomatyczna niedoczynność przytarczyc) zalecane jest stosowanie doustnego wapnia oraz kalcytriolu. W przypadku postępującej lub symptomatycznej dodatkowo stosuje się wapń dożylnie.</p> <p>Brak klasyfikacji poziomu dowodów i siły rekomendacji.</p>
Khan 2022 (międzynarodowe)	<p>Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc (na podstawie ogólnych wytycznych dla leczenia hypoPT)</p> <p><u>Rekomendacje „GRADE”[*]:</u></p> <p>U pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc panel sugeruje terapię konwencjonalną jako terapię pierwszego rzutu (słabe zalecenie, dowody niskiej jakości).</p> <p>Uwagi: Gdy terapia konwencjonalna zostanie uznana za niezadowalającą, panel rozważa zastosowanie hormonu przytarczyc.</p> <p>Konwencjonalna terapia obejmuje doustne preparaty wapnia oraz aktywną postać witaminy D. U pacjentów z niskim stężeniem PTH po całkowitej tyreoidektomii (<10 pg/mL [1,05 pmol/L]), zaleca się leczenie 2-3 g wapnia pierwiastkowego dziennie i 0,5-1,5 µg kalcytriolu/dobę (w tabeli 4. w publikacji wymieniono stosowane leki bardziej szczegółowo: węgiel wapnia lub cytrynian wapnia, witamina D3 - cholekalcyferol, witamina D2 - ergokalcyferol, kalcytriol, alfakalcydol i diuretyki tiazydowe).</p> <p><u>Rekomendacje „un-GRADE”^{**}:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zastosować leczenie wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, w celu zwiększenia stężenia wapnia w surowicy do zakresu docelowego, tj. dolnej połowy normalnego zakresu referencyjnego lub tuż poniżej normalnego zakresu referencyjnego. W chwili obecnej nie jest jasne, jak najlepiej zbilansować dawki wapnia w stosunku do dawek aktywnego analogu witaminy D. • Złagodzić objawową hipokalcemię przy jednoczesnym unikaniu hiperkalciurii. • Unikać hiperkalciurii podczas miareczkowania terapii wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, dążąc do niskich prawidłowych poziomów wapnia w osoczu. • Unikać hiperfosfatemii. Członkowie panelu zalecają podawanie suplementów wapnia podczas posiłków, aby służyły one jako substancje wiążące fosforany, w razie potrzeby wdrażają dietę niskofosforanową u dorosłych oraz rozważnie stosują terapię aktywnym analogiem witaminy D. <p>[*]W wytycznych nie określono konkretnie siły rekomendacji i poziomu dowodów wg skali GRADE, natomiast rekomendacje pogrupowano na „GRADE” (zdefiniowane zgodnie z metodyką GRADE) i „un-GRADE” (zdefiniowane bez wykorzystania metodyki GRADE)</p>
Mantovani 2018³ (konsensus międzynarodowych ekspertów)	<p>Rzekoma niedoczynność przytarczyc</p> <p>Cele konwencjonalnego postępowania w przypadku oporności na PTH obejmują utrzymanie stężenia wapnia i fosforu w surowicy w granicach normy przy jednoczesnym unikaniu hiperkalciurii oraz obniżenie stężenia PTH, na co pozwala stężenie wapnia w surowicy i w moczu. Zaleca się stosowanie aktywnego metabolitu witaminy D - kalcytriolu lub aktywnego analogu witaminy D (alfakalcydolu) z suplementacją wapnia lub bez niej jako podstawy leczenia przewlekłej hipokalcemii. Pacjenci nie powinni być leczeni PTH lub analogami PTH. Podczas leczenia należy monitorować stężenie PTH, wapnia i fosforu co 6 miesięcy u pacjentów bezobjawowych oraz częściej, gdy jest to wskazane klinicznie. Pacjentów i (lub) ich rodzinę należy poinstruować o objawach i oznakach hipokalcemii i hiperkalciemii (A++).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A - dowody lub ogólne porozumienie pozwalają na pełną zgodę z zaleceniem</p> <p>B - dowody lub ogólna zgoda przemawiają za zaleceniem;</p> <p>C - dowody lub ogólna zgoda są zbyt słabe dla danego zalecenia;</p> <p>D - nie ma wystarczających dowodów lub ogólnej zgody, aby zgodzić się z zaleceniem.</p> <p>Jeśli większość głosów oddano na opcję D, rekomendacja nie została przyjęta. W zależności od proporcji głosów otrzymanych przez opcję z największą liczbą głosów, siłę rekomendacji określano w następujący sposób: + (26–49% głosów), ++ (50–69% głosów) i +++ (≥70% głosów).</p>
Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR)	
Haffner 2019⁴ (międzynarodowe)	<p><u>Hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X (XLH) (synonim HPDR)</u></p> <p>Zalecane jest leczenie objawowych dorosłych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (XLH) aktywną witaminą D (kalcytriol lub alfakalcydol) wraz z doustnymi preparatami fosforu (sole fosforanowe) w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej (poziom B, umiarkowane zalecenie)</p> <p>Zalecane jest stosowanie znacznie niższych dawek aktywnej witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol) i doustnych fosforanów niż są stosowane u dzieci (stopień C, umiarkowane zalecenie). Zalecany zakres dawek 750 - 1 600</p>

³ W przypadku rzekomej niedoczynności przytarczyc odnaleziono nowszą publikację tej samej autorki *Mantovani G i in. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. Horm Res Paediatr 2020; 93: 182–196*, jednak nie zawierała ona wskazania siły rekomendacji, stąd odstąpiono od jej opisywania w niniejszej AWA.

⁴ Wytyczne zatwierdzone przez następujące organizacje: European Society for Paediatric Nephrology, European Society for Paediatric Endocrinology, European Society of Endocrinology, European Reference Network on Rare Endocrine Conditions, European Reference Network on Rare Bone Disorders, International Osteoporosis Foundation Skeletal Rare Diseases Working Group, European Calcified Tissue Society, the European Paediatric Orthopaedic Society study group on Metabolic and Genetic Bone Disorders, European Society of Craniofacial Surgery, European Society for Paediatric Neurosurgery i European Federation of Periodontology.

	mg dziennie (w oparciu o fosfor pierwiastkowy) dla fosforanów oraz 0,50 - 0,75 i 0,75 - 1,5 µg dziennie dla kalcytriolu i alfakalcydolu (stopień C, słabe zalecenie) Klasyfikacja poziomu dowodów i siły rekomendacji:		
	Jakość dowodów	Przewaga korzyści lub szkody	Zrównoważone korzyści i szkody
	Poziom A Interwencja: dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badanie kliniczne, metaanalizy na odpowiednich populacjach	Silna rekomendacja	Słaba rekomendacja (w oparciu o bilans korzyści i szkód)
	Poziom B Badania kliniczne lub diagnostyczne z niewie kimi ograniczeniami; spójne wnioski z wielu badań obserwacyjnych	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	
	Poziom C Pojedyncze lub nieliczne badania obserwacyjne lub wiele badań z niespójnymi wynikami lub poważnymi ograniczeniami	Umiarkowana rekomendacja Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)	
	Poziom D Opinie ekspertów, opisy przypadków, wnioskowanie z pierwszych zasad ⁵	Słaba rekomendacja (w oparciu o dowody niskiej jakości)	Nie można sformułować rekomendacji
Poziom X Wyjątkowe sytuacje, w których nie można przeprowadzić badań walidacyjnych, a korzyści lub szkody wyraźnie przeważają	Silna rekomendacja Umiarkowana rekomendacja	-	

W większości odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie w analizowanych wskazaniach aktywnej postaci witaminy D (tj. kalcytriolu lub alfakalcydolu).

W ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, wytyczne KDIGO 2017 u dorosłych pacjentów z CKD G3a do G5 niedializowanych nie zaleca rutynowego stosowania kalcytriolu i analogów witaminy D. W opinii KDIGO zasadne jest zarezerwowanie stosowania tych substancji dla pacjentów z CKD G4 do G5 z ciężką i postępującą nadczynnością przytarczyc. Ponadto, u pacjentów z CKD G5D (pacjenci dializowani) wymagających terapii obniżającej stężenie PTH sugeruje się stosowanie kalcymimetyków, kalcytriolu lub analogów witaminy D albo skojarzenia kalcymimetyków z kalcytriolem lub analogami witaminy D. Natomiast u pacjentów w ciągu pierwszych 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki z eGFR większym niż ok. 30 ml/min/1,73 m² i niskim poziomem mineralizacji kości, sugeruje się leczenie witaminą D, kalcytriolem/alfakalcydolem i/lub środkami antyresorpcyjnymi. Ponadto w zaburzeniach mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek, NICE 2021 zaleca alfakalcydol lub kalcytriol pacjentom z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m² (kategoria GFR G4 lub G5), jeśli niedobór witaminy D został skorygowany, a objawy zaburzeń mineralno-kostnych w PChN nadal się utrzymują.

W hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc wytyczne (amerykańskie ATA 2018, międzynarodowe *Khan 2022* i konsensus międzynarodowych ekspertów *Mantovani 2018*) zalecają zastosowanie aktywnego metabolitu witaminy D, tj. kalcytriolu lub aktywnego analogu witaminy D, tj. alfakalcydolu.

W dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej międzynarodowe wytyczne *Haffner 2019* zalecają aktywną postać witaminy D (kalcytriol lub alfakalcydol).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do dwóch ekspertów klinicznych. Otrzymało jedną odpowiedź, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński - Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii						

⁵ <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/pierwsze-zasady:3956958.html>, https://pl.wikipedia.org/wiki/Pierwsze_zasady [dostęp: 03.04.2023]

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek	<i>cynakalcet</i>	„Nie dysponuję wiarygodnymi danymi”	-	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-
	<i>parakalcytol</i>		-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
	<i>Inne aktywne, pochodne witaminy D (kalcytriol, alfakalcydol)</i>		-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)	<i>alfakalcydol</i>	„Do połowy 2022 r. praktycznie wszyscy chorzy”	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
	<i>kalcytriol</i>	„Od drugiej połowy 2022 r. kalcytriol jest coraz szerzej stosowany, jednak z racji posiadania przez chorych wcześniej zakupionych leków proces konwersji z alfakalcidolum na kalcytriol jest powolny”	„Uwzględniając korzystne właściwości farmakokinetyczne kalcytriol należy założyć, że w przyszłości lek ten będzie lekiem I wyboru w leczeniu chorych z niedoczynnością przytarczyc”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<i>Misiorowski W. i wsp.: Postępowanie w niedoczynności przytarczyc. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego – w trakcie publikacji</i>
dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna	<i>alfakalcydol</i>	„Większość chorych (szczególnie do połowy 2022 r.)”	-	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
	<i>kalcytriol</i>	„Odsetek chorych przyjmujących kalcytriol sukcesywnie rośnie”	„Uwzględniając korzystne właściwości farmakokinetyczne kalcytriol należy założyć, że w przyszłości lek ten będzie lekiem I wyboru w leczeniu chorych z krzywicami hipofosfatemicznymi”	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023.13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Colecalciferolum (refundacja apteczna);
- Paricalcitolium, cinacalcetii hydrochloridum i cinacalcetum (program lekowy B.39 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami [ICD-10: N25.8])

Należy dodać, że cholekalcyferol jest nieaktywną formą witaminy D, w odróżnieniu od wnioskowanego kalcytriolu – aktywnej formy witaminy D i komparatora – alfakalcydolu, który jest jej prekursorem.

Natomiast parakalcytol (syntetyczny analog witaminy D) i cynakalcet (kalcymimetyk obniżający poziom PTH) stosowane są w ramach programu lekowego u pacjentów długotrwale leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, stąd nie można ich uznać za leczenie opcjonalne wobec wnioskowanego kalcytriolu.

Szczegółowe dane przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 8. Analogi witaminy D refundowane we wskazaniach zbliżonych do wskazań wnioskowanych w ramach wykazu A1

Nazwa, postać i dawka	Opakowanie	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Substancja czynna: Colecalciferolum										
Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalcyferol i kalcyfediol	6,48	6,80	9,34	9,34	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	<1>przewlekła choroba nerek; <2>osteoporoza posterydowa - profilaktyka	ryczałt	3,20
Skróty: CHB - cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania *wg ChPL Juvit D3: zapobieganie krzywicy u dzieci; zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D; leczenie krzywicy i osteomalacji wywołanych niedoborem witaminy D.										

Tabela 9. Analogi witaminy D refundowane we wskazaniu zbliżonym (wtórna nadczynność przytarczyc) do wskazania wnioskowanego w ramach wykazu B.

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Program lekowy	PO	WDŚ
B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego								
Substancja czynna: Paricalcitolum								
Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzyk., 2 µg/ml	5 fiol.	1131.0, Parykalcytol	63,18	66,34	66,34	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzyk., 2 µg/ml	5 fiol.a 1 ml		63,18	66,34	66,34	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzyk., 5 µg/ml	5 fiol. a 1 ml		157,95	165,85	165,85	B.39.	bezpłatny	0
Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzyk., 5 µg/ml	5 fiol.a 1 ml		157,95	165,85	165,85	B.39.	bezpłatny	0
Skróty: CHB - cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; UCZ - urzędowa cena zbytu; WLF - wysokość limitu finansowania								

Z danych pozyskanych z bazy NFZ SWIAD wynika, że od 2013 r. refundacji spośród produktów leczniczych zawierających alfakalcydol lub kalcytriol (lub innych aktywnych analogów witaminy D3) w refundacji były wyłącznie dwa produkty lecznicze zawierające alfakalcydol: Alfadiol 0,001 mg, 100 kaps. i Alfadiol 0,25 mcg, 100 kaps. Produkty te zrefundowano w ww. okresie u 27 172 pacjentów na kwotę 2 235 845,68 zł. Należy mieć na uwadze, że produkt leczniczy Alfadiol jest zarejestrowany w szerszym spektrum wskazań niż Detriol.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
alfakalcydol	<ul style="list-style-type: none"> wytyczne kliniczne aktualna sytuacja chorych wymagających podawania aktywnych biologicznie postaci witaminy D i ograniczony dostęp do tej formy leczenia opinia prof. A. Lewińskiego 	<ul style="list-style-type: none"> wyбір zasadny. postępowanie zalecane w wytycznych klinicznych. podmiot odpowiedzialny spełnił wymogi art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz w § 4 ust. 3 pkt 1 rozporządzenia MZ ws. minimalnych wymagań. ankietowany przez Agencję prof. A. Lewiński (Konsultant krajowy w dz. endokrynologii) również wskazał alfakalcydol jako jedną z technologii opcjonalnych Wybór komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku jest spójny.

Ankietowany przez Agencję prof. A. Lewiński (konsultant krajowy w dz. endokrynologii), wśród aktualnie stosowanych technologii opcjonalnych wymienia:

- w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek: **cynakalcet, parakalcytol oraz inne aktywne pochodne witaminy D: kalcytriol, alfakalcydol;**
- w hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc: **kalcytriol, alfakalcydol;**
- w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej: **kalcytriol, alfakalcydol.**

Należy mieć na uwadze, że wybrany przez wnioskodawcę komparator nie jest aktualnie refundowany w refundacji aptecznej.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> wiek powyżej 18 r.ż. rozpoznanie: <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 	<ul style="list-style-type: none"> brak spełnienia kryteriów włączenia 	-
Interwencja	<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	<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	<ul style="list-style-type: none"> regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej dotychczasowe 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) 	-
Typ badań	<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 	Uwzględnienie jedynie badań klinicznych z randomizacją skutkuje pominięciem badań niższej jakości, w szczególności badań skuteczności praktycznej. Wątpliwości Agencji wzbudza zastosowanie takiego ograniczenia do badań randomizowanych dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, która jest chorobą rzadką, na co również zwraca uwagę wnioskodawca w swoich analizach.
Inne kryteria	Publ kacje w języku polskim lub angielskim	-	-

Ponadto, jako kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych wskazano: „raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS), w których zaprezentowano ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kalcytriolu w odniesieniu do alfakalcydolu w ramach badań z randomizacją, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997)”. Należy zauważyć, że poszukiwania ograniczono jedynie do przeglądów systematycznych bezpośrednio porównujących wskazane interwencje.

Dodatkowy przegląd systematyczny

W związku z wątpliwościami opisanymi w tabeli powyżej zgłoszonymi przez Agencję w ramach wezwania wnioskodawcy do uzupełnienia wymagań minimalnych (rozdz. 2.1. niniejszej analizy), w ramach uzupełnienia analiz przeprowadzono dodatkowy przegląd z poszerzonymi kryteriami włączenia dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do dodatkowego przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<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	<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	<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	<ul style="list-style-type: none"> regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej dodatkowe 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) 	-
Typ badań	<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 in vitro, analizy ekonomiczne badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej 	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w MEDLINE (PubMed), Embase (przez Elsevier), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 29.11.2022 r., oraz 14.03.2023 dla przeglądu dodatkowego (dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna).

W opinii Agencji wyszukiwania wnioskodawcy zostały przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

W Agencji przeprowadzono wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i typu badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.02.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania 3 pierwotne z randomizacją KAL vs ALFA (wszystkie bez zaślepienia), w tym:

- 2 badania we wskazaniu – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych (Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008);
- 1 badanie porównujących w populacji chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (Saha 2021).

Ponadto wskazano, że nie odnaleziono przeglądów systematycznych bezpośrednio porównujących KAL z ALFA w ramach badań z randomizacją we wnioskowanych wskazaniach.

W pierwszym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono badań randomizowanych dla ocenianej interwencji we wskazaniu dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna, przez co, jak wskazuje wnioskodawca „nie było możliwe przeprowadzenie wiarygodnej oceny z wybranym komparatorem, także w zakresie potencjalnego porównania pośredniego”.

Dodatkowy przegląd systematyczny

W ramach dodatkowego przeglądu systematycznego o poszerzonych kryteriach włączenia dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna do analizy wnioskodawcy włączono 8 publikacji:

- 5 badań dla kalcytriolu: Cheshier 2018 (bez randomizacji i grupy kontrolnej), Connor 2015 (obserwacyjno-przekrojowe), De Paula Corales Neto 2019 (bez randomizacji i grupy kontrolnej), Shanbhoque 2015 (przekrojowe) i Sullivan 1992 (prospektywne bez randomizacji i grupy kontrolnej);
- 3 badania dla alfakalcydolu: Hansen 2019 i Shanbhoque 2018 (publikacje 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), McKenna 2019 (seria przypadków).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kiattisunthorn 2011 <u>Źródło finansowania:</u> bd	- liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 2 - randomizacja: blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH (≤ 53 i > 53 pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: <i>superiority</i> , - okres obserwacji: 23,1 (SD: 2,6) tyg. - interwencje: podawane 2× lub 3×/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ (HD), dawki dostosowywano co 4 tygodnie w celu osiągnięcia docelowego stężenia PTH w za-kresie 16-32 pmol/l, a także w odniesieniu do zmian stężenia wapnia skorygowanego i fosforu (Ca-P) • Grupa KAL: kalcytriol 1–2 µg/tydz. u pacj. z PTH 32–53 pmol/L, lub 1,5–3 µg /tydz. u pacj. z PTH >53 pmol/L; • Grupa ALFA: alfakalcydol 2–4 µg/tydz. u pacj. z PTH 32–53 pmol/L, lub 3-5 µg /tydz. u pacj. z PTH >53 pmol/L;	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat • Regularne hemodializy od ≥ 3 mies. • Stężenie natywnego PTH ≥ 32 pmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfakalcydol • Niewystarczające parametry dializy (zdefiniowane jako spKt/V $< 1,2$ dla schematu 3×/tydz. i $< 2,0$ dla schematu 2×/tydz.) • Stężenie skorygowanego wapnia w osoczu $\geq 2,54$ mmol/l lub stężenie fosforu $\geq 1,94$ mmol/l po dostosowaniu wapnia w dializacie i leków wiążących fosforany • Ciąża lub karmienie piersią • Marskość wątroby • przeszczepienie nerki • Wcześniejsza paratyroidektomia • Nowotwór złośliwy lub przewlekłe zakażenie/zapalenie <u>Liczba pacjentów</u> Grupa KAL: 17 Grupa ALFA: 15	<u>Pierwszorzędowy:</u> Procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów z docelowym stężeniem PTH; • Zmiany stężenia wapnia (Ca) i fosforu (P) w osoczu; • Odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego wapnia w osoczu $> 2,69$ mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie fosforu w osoczu $> 1,94$ mmol/l); • Stężenie produktów Ca-P $> 4,46$ mmol²/l²; • Bezpieczeństwo.
Moe 2008	- liczba ośrodków: 3, - liczba ramion: 2,	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat 	<u>Pierwszorzędowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Źródło finansowania: The Scott Walker Research Grant, Ontario Branch-Canadian Society of Hospital Pharmacists (award sponsor GlaxoSmithKline) i Leo Pharma Canada, Inc</p>	<ul style="list-style-type: none"> - randomizacja: komputerowa, - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: łączny okres trwania badania – 16 tyg., - interwencje <ul style="list-style-type: none"> • Grupa KAL: 0,75 µg 3x w tyg. (2,25 µg /tydz.) • Grupa ALFA: 0,75 µg 3x w tyg. (2,25 µg /tydz.) - W badaniu zastosowano schemat naprzemienny. Po 6-tyg. leczenia miał miejsce 4-tygodniowy okres wymywania (<i>washout</i>, w którym chorzy nie otrzymywali żadnych witamin D), po którym rozpoczynał się kolejny 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tyg. próby (<i>cross over</i>). Dopuszczano zmiany terapii dodatkowych w przypadku wystąpienia hiperkalcemii oraz hiperfosfatemii. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wtórna nadczynność przytarczyc • Przewlekłe HD, 3x/tydz. • Stężenie natywnego PTH \geq 20 pmol/l • Brak wcześniejszego otrzymywania analogów witaminy D • Stężenie wapnia w dializacie = 1,25 mmol/l • Stężenie glinu w surowicy < 2000 nmol/l • Stabilna dawka leków wiążących fosforany zawierających wapń w ciągu ostatnich 4 tygodni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfakalcydol • Wyjściowe stężenie skorygowanego Ca w surowicy > 2,5 mmol/l • Wyjściowe stężenie P w surowicy > 2,0 mmol/l • Ciąża lub karmienie piersią • Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące odpowiedniej metody antykoncepcji • Marskość wątroby • Wcześniejsza paratyroidektomia • Jednoczesne stosowanie fenytoiny, fenobarbitalu lub prymidonu <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa KAL: 5 Grupa ALFA: 5</p>	<p>Zmiana stężenia PTH wyrażonego w pmol/l; <u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D3, • odsetek chorych z terapeutycznym zakresem stężenia PTH, • ocena stężenia wapnia skorygowanego, fosforanów i iłocynu wapnia i fosforu (Ca x P), a także odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego Ca w osoczu > 2,5 mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie P w osoczu > 1,8 mmol/l) i Ca x P > 4,8mmol²/l², • odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki leków wiążących fosforany; • Bezpieczeństwo.
<p>Saha 2021</p> <p>Źródło finansowania: Indian Council of Medical Research</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: jednoośrodkowe, - liczba ramion: 2, - randomizacja: blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciami), - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: <i>superiority</i>, - okres obserwacji: 6 mies., - interwencje: (dawki dostosowywano w trakcie badania) <ul style="list-style-type: none"> • Grupa ALFA: kontynuacja dawki alfakalcydolu sprzed badania – 0,5-1,0 µg, + 1,0-2,0 g wapnia pierwiastkowego w postaci soli węglanowej (każda tabletką zawierała 500 mg wapnia pierwiastkowego i 250 IU cholekalcyferolu); • Grupa KAL: kalcytriol w połowie dawki stosowanej w ramach wcześniejszej terapii alfakalcydolem. Pacjenci w obu grupach od 3 mies. do zakończenia badania otrzymywali cholekalcyferol w dawce 60000 j.m. Chorzy kontynuowali także przyjmowanie zwykłej dawki dobowej doustnego węglanu wapnia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc – rozpoznanie oparte na stwierdzeniu hipokalcemii oraz niskiego lub nieprawidłowego stężenia PTH w surowicy • Leczenie w latach 2019-2020 w klinikach endokrynologicznych All India Institute of Medical Sciences w New Delhi w Indiach • Brak stosowania leków wiążących fosforany, suplementów magnezu i diuretyków tiazydowych • Utrzymywanie optymalnego stężenia wapnia w surowicy podczas terapii alfakalcydolem podczas 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 miesiąca • Zgoda na udział we wszystkich zaplanowanych wizytach kontrolnych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek < 16 lat • Brak możliwości częstego uczestnictwa w wizytach kontrolnych w ramach badania ze względu na dużą odległość od miejsca zamieszkania • Ciąża i karmienie piersią • Choroby współtowarzyszące, takie jak choroba wieńcowa, choroba tętnic, celiakia czy zaburzenia neuropsychiatryczne 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyny w moczu [mg/mg] oraz odsetek chorych z hiperkalciami</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena stężenia 1,25(OH)2D i FGF23 w osoczu (odpowiedź bioadaptacyjna); • Średnie eGFR, średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu oraz średnie stężenie 25(OH)D; • Bezpieczeństwo

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Odmowa przejścia z ALFA na KAL Brak przestrzegania zaleceń dotyczących terapii we wcześniejszych próbach prowadzonych przez badaczy Liczba pacjentów Grupa KAL: 25 Grupa ALFA: 20	

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach: 5, 6 i 14.10 AKL wnioskodawcy.

Skrótowa charakterystyka badań włączonych w ramach dodatkowego przeglądu o poszerzonych kryteriach dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna znajduje się w drugim uzupełnieniu analiz wnioskodawcy na str. 5-6.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych w skali Jadad. Zgodnie ze skalą (maksymalny wynik – 5 pkt):

- badania Kiattisunthorn 2011 i Saha 2021 otrzymały 3 punkty (brak zaślepienia),
- badania Moe 2008 otrzymało 2 punkty (brak zaślepienia oraz brak szczegółowej informacji nt. przepływu pacjentów).

Dodatkowo, określono podtyp badań zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji – wszystkie wskazane powyżej badania pierwotne oznaczono jako podtyp IIA.

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności włączonych badań pierwotnych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Szczegółową ocenę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg wnioskodawcy

Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Kiattisunthorn 2011*	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Moe 2008*	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Saha 2021*	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

*w ramach badania ocena była taka sama dla wszystkich ocenianych punktów końcowych tj. głównych oraz dodatkowych punktów końcowych i bezpieczeństwa. Szczegółowo ocenę przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 14.1.1.

Zdaniem wnioskodawcy w badaniach Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008 ryzyko błędu systematycznego było średnie, natomiast w badaniu Saha 2021 ryzyko oceniono na niskie.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozd. 12 AKL wnioskodawcy):

- „W badaniu Kiattisunthorn 2011 chorzy otrzymywali około 2 razy większe dawki alfakalcydolu w porównaniu do kalcytriolu, natomiast w próbie Moe 2008 dawki obu leków były podobne, pomimo, iż alfakalcydol jest syntetycznym prekursorem kalcytriolu i wymaga dalszych przekształceń w organizmie, co może tłumaczyć obserwowane istotne różnice w skuteczności w tym badaniu na jego niekorzyść alfakalcydolu;
- We wszystkich analizowanych badaniach z randomizacją uwzględniono niewielką liczbę pacjentów, maksymalnie 45, a dodatkowo próba Moe 2008, do której włączono tylko 5 chorych, była prowadzona w schemacie naprzemiennym – jednakże autorzy badania Kiattisunthorn 2011 wskazali, że na podstawie danych z wcześniejszych prób, porównujących KAL i ALFA stosowane dożylnie oraz przyjmując standardowe odchylenie dla stężenia PTH w obu terapiach wynoszące 14,2 pmol/l i oczekiwaną istotną średnią różnicę między nimi 16 pmol/l, liczba analizowanych pacjentów na grupę powinna wynosić 15; dodali jednak, że w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej wykazania wspomnianej znamiennej różnicy przy poziomie istotności statystycznej równym 0,05, konieczne byłoby już włączenie 3533 chorych w każdej z grup i zaznaczyli, że brak różnic obserwowany w prowadzonym przez nich badaniu odzwierciedla rzeczywisty brak różnic między analizowanymi terapiami;
- 40% analizowanych w badaniu Kiattisunthorn 2011 pacjentów było poddawanych dializie 2 razy w tygodniu, co mogło redukować klirens fosforu w płynie dializacyjnym i powodować rzadsze stosowanie

leków – w próbie w procesie randomizacji zastosowano jednak stratyfikację uwzględniającą tę zmienną; ponadto u 60% chorych włączonych do tej próby miało w celu kontroli hiperkalcemii ustalone stężenie wapnia w dializacie wynoszące 1,0 mmol/l i autorzy badania zauważyli, że stężenie PTH może gwałtownie rosnać przy tak jego niskim stężeniu;

- Badanie Moe 2008 trwało łącznie z okresem wymywania tylko 16 tygodni (w tym 6 tygodni terapii każdym lekiem) i uwzględniło tylko 5 chorych, którzy byli leczeni w schemacie naprzemiennym;
- W badaniach porównujących KAL vs ALFA w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii różne było wymagane wyjściowo stężenie PTH – w badaniu Kiattisunthorn 2011 wynosiło ono ≥ 32 pmol/l, a w próbie Moe 2008 ≥ 20 pmol/l; także częstotliwość hemodializ była różna w tych próbach – w pierwszej z nich chorzy mogli być im poddawani 2 lub 3 razy w tygodniu, a w drugiej tylko 3 razy w tygodniu; co więcej długość trwania dializoterapii w pierwszej próbie wynosiła średnio minimalnie prawie 7 lat, a w drugiej próbie jej mediana to tylko 4 tygodnie;
- Do badania Saha 2021 włączano pacjentów w wieku ≥ 16 lat, podczas, gdy wskazania rejestracyjne kalcytriolu obejmują tylko pacjentów dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) – w publikacji nie podano czy uwzględniono jakichś chorych w wieku ≥ 16 lat i < 18 lat, ale wskazać trzeba, że średni wiek wszystkich uwzględnionych pacjentów wyniósł 42 (SD: 15) lat;
- Z uwagi na różnice w metodyce badań Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008, jak i odmiennych stosunku stosowanych dawek obu leków w tych próbach, nie przeprowadzono metaanalizy ich wyników;
- W badaniu Kiattisunthorn 2011 podano, że 5 (29,4%) i 6 (40%) chorych odpowiednio z grupy KAL i ALFA nigdy nie osiągnęło stężenia PTH < 32 pmol/l, co wydaje się błędnymi danymi z uwagi na łączną liczbę analizowanych pacjentów i podaną w publikacji liczbę chorych, którzy osiągnęli stężenie PTH 16-32 pmol/l przynajmniej raz podczas okresu obserwacji.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

Nie stwierdzono dodatkowych ograniczeń związanych z jakością badań ponad ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę z pierwotnego przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Dodatkowy przegląd systematyczny

W ramach pierwotnego wyszukiwania nie odnaleziono badań z randomizacją dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna, a odnalezione w dodatkowym przeglądzie badania były niskiej jakości – bez odpowiedniej grupy kontrolnej, badania przekrojowe czy serie przypadków. W analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono oceny jakości dla tych badań. Do najważniejszych ograniczeń badania należą m.in. uwzględniona niewielka liczba pacjentów, maksymalnie 52 chorych leczonych kalcytriolem lub alfakalcydołem. Do badania De Paula Corales Neto 2019 włączano dzieci i dorosłych (w opisie skupiono się na wynikach dotyczących dorosłych pacjentów), natomiast w badaniu Sullivan 1992 włączano chorych od 15 r.ż. W badaniu Connor 2015 nie podano informacji o czasie leczenia lub obserwacji, natomiast w badaniu Chesher 2018 nie zaprezentowano dokładnej charakterystyki pacjentów.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 12 AKL wnioskodawcy):

- „Odnaleziono dwa badania opisujące porównanie KAL vs ALFA w populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii: Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008 – były to niewielkie próby (odpowiednio 32 i 5 chorych), przeprowadzone odpowiednio w Tajlandii i Kanadzie, nie mniej jednak wystarczały do porównania skuteczności klinicznej obu leków, zwłaszcza w zakresie zmniejszania stężenia PTH i normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, dodatkowo umożliwiając ocenę zależności dawkowania aktywnego metabolitu witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jego prekursora, syntetycznego analogu – alfakalcydolu;
- W przypadku hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc uwzględniono jedno badanie: Saha 2021 – próba ta, podobnie jak wspomniane wyżej, nie była liczna (obejmowała 45 chorych) i była przeprowadzona w Indiach, ale także umożliwiła wiarygodną ocenę porównawczą obu leków w zakresie normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i ocenę zależności dawkowania obu preparatów;
- Nie odnaleziono żadnej próby z randomizacją, która porównywałaby KAL vs ALFA w populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną – może być to spowodowane tym, że to schorzenie zaliczane jest to chorób rzadkich (ORPHA:437) (Orphanet 2022);

- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania ograniczono się jedynie do prób klinicznych z randomizacją porównujących oba analizowane leki, ponieważ są to produkty znane od dawna i powszechnie stosowane, pomijając ostatnie ograniczenia związane z refundacją oraz dostępnością tych leków, nie ma alternatywy u wymagających tego pacjentów do zastosowania aktywnego metabolitu witaminy D lub jego syntetycznego prekursora. Założono więc jako podstawową i wystarczającą ocenę porównanie tych preparatów w zakresie efektów związanych z wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforanową na podstawie wiarygodnych badań klinicznych oraz analizę zależności dawkowania pomiędzy aktywnym metabolitem witaminy D (kalcytriolem) oraz jego prekursorem (alfakalcydolem), wymagającym dalszych przemian w organizmie do kalcytriolu. Należy ponadto podkreślić, że same preparaty są dobrze przebadane, a włączenie wszystkich dostępnych badań byłoby nadmiarowe, utrudniłoby selekcję najbardziej wiarygodnych i istotnych danych klinicznych i nie wnosilo kluczowych informacji w zakresie problemu decyzyjnego, co można stwierdzić choćby po liczbie trafień dla kwerendy „calcitriol” w przeprowadzonym wyszukiwaniu, która dla bazy Pubmed wyniosła 23161, dla bazy Embase 33483, a dla Cochrane Library 1983.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez Agencję:

W AKL oraz w piśmie z uzupełnieniami analiz wnioskodawcy w badaniu Kiattisunthorn 2011 błędnie przedstawiono jednostkę w zakresie zużycia leku, tj. średnią dawkę leku opisano w miligramach (mg/tydz.) zamiast w mikrogramach ($\mu\text{g}/\text{tydz.}$). Również w ramach opisu charakterystyki badania Moe 2008 przedstawiono jednostkę dawkowania leku w miligramach (mg) zamiast w mikrogramach (μg).

W pierwszym przeglądzie badań pierwotnych wnioskodawcy uwzględniano jedynie badania kliniczne z randomizacją, co skutkuje pominięciem badań niższej jakości, w szczególności badań skuteczności praktycznej. Po zwróceniu przez Agencję w wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych uwagi na kwestię zastosowania nieadekwatnie wąskich kryteriów selekcji badań pierwotnych dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, która jest chorobą rzadką, skutkującym brakiem włączenia badań dla tego problemu zdrowotnego, w ramach uzupełnienia analiz przeprowadzono dodatkowy przegląd z poszerzonymi kryteriami włączenia, m.in. kryteriami dot. rodzaju badań. W ramach tego dodatkowego przeglądu włączono 8 dodatkowych publikacji spełniających nowe kryteria włączenia, jednak ich charakterystyka została przedstawiona skrótowo. Również nie przedstawiono oceny jakości i ograniczeń każdego z badań, opisano, 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”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

Stężenie PTH

W badaniu Kiattisunthorn 2011 we wskazaniu wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami kalcytriolu i alfa-kalcydolu w zakresie procentowej zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji – MD=1,40 (95%CI: -23,74; 20,94, p = 0,9022; obliczenia wnioskodawcy). Średnie zmiany stężenia PTH w tym punkcie czasowym dla KAL oraz ALFA wynosiły odpowiednio -50,8 (SD: 31,8) p.p. vs -49,4 (SD: 32,5) p.p.. Także w pośrednich punktach czasowych autorzy badania wskazywali na brak istotności różnicy między grupami. W analizie w podgrupach pacjentów podzielonych w zależności od wyjściowego stężenia tego hormonu, ≤ 53 pmol/l lub > 53 pmol/l, również nie raportowano istotnych różnic między lekami w zakresie procentowej zmiany stężenia PTH.

W zakresie średniego stężenia PTH w danych punktach czasowych także nie odnotowano istotnych różnic między grupami, gdzie dla 24. tygodnia w grupie KAL i ALFA stężenie PTH wynosiło odpowiednio 31,2 (SD: 18,9) i 41,8 (31,1) pmol/l, p = 0,33.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – stężenie PTH (Kiattisunthorn 2011)

Punkt czasowy obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI), p*	p [#]
	KAL, N=17	ALFA, N=15		
Procentowa zmiana stężenia PTH [p.p.]				
Tydzień 4	-6,0 (bd.)	-4,2 (bd.)	-	NS

Punkt czasowy obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI), p*	p#
	KAL, N=17	ALFA, N=15		
Tydzień 8	-9,4 (bd.)	-17,8 (bd.)	-	NS
Tydzień 12	-31,9 (bd.)	-34,2 (bd.)	-	NS
Tydzień 16	-45,0 (bd.)	-42,9 (bd.)	-	NS
Tydzień 24/populacja ogólna	-50,8 (31,8)	-49,4 (32,5)	1,40 (-23,74; 20,94), p = 0,9022	0,91
Tydzień 24/wyjściowe stężenie PTH ≤ 53 pmol/l	-44,3 (40,4)	-50,1 (9,1)	-	0,75
Tydzień 24/ wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l	-55,1 (26,5)	-49,2 (37,3)	-	0,7
Stężenie PTH [pmol/l]^				
Tydzień 0	64,7 (22,2)	73,2 (32,8)	-	0,39
Tydzień 12	43,1 (27,9) p < 0,05 vs tydzień 0	49,4 (33,4)	-	0,57
Tydzień 24	31,2 (18,9) p < 0,01 vs tydzień 0	41,8 (31,1) p < 0,01 vs tydzień 0	-	0,33

*obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; #dane z publikacji *Kiattisunthorn 2011*;
^badacze podali również, że w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem PTH > 105 pmol/l zmiana stężenia PTH w 24. tygodniu wyniosła -54,2 % (SD: 30,4%) i nie różniła się od tej (p = 0,89), odnotowanej u pacjentów z wyjściowym PTH < 105 pmol/l;
^^pomiar przeprowadzany z użyciem chemiluminescencyjnego testu immunologicznego z zakresem odniesienia wynoszącym 1,6-6,8 pmol/l i czułością 0,13 pmol/l;

W badaniu Moe 2008 po 6 tygodniach wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami KAL i ALFA, 5,44 (SD: 7,44) vs 13,7 (6,98) pmol/l, p = 0,009, wskazująca na większą skuteczność kalcytriolu w redukcji poziomu PTH w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy jednak mieć na uwadze, na co również wskazuje wnioskodawca, że w badaniu stosowano podobne dawki kalcytriolu oraz alfakalcydolu – analogu który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co może wpływać na obserwowane różnice w skuteczności na niekorzyść alfakalcydolu. Badanie to także uwzględnia niewielką liczbę chorych, a okres obserwacji wynosił 6 tyg. (dla porównania, w badaniu *Kiattisunthorn 2011* były to 24 tyg.). Dodatkowo, w zakresie średniej redukcji stężenia PTH różnice między grupami nie były istotne statystycznie, chociaż liczbowo również wskazywały na przewagę KAL nad ALFA: -26,22 pmol/l (95% CI: -14,9; -37,5) i 6,12 pmol/l (95% CI: -33,3; 21,05), p = 0,13 (MD: -20,1 pmol/l).

Tabela 16. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – stężenie PTH (Moe 2008)

Punkt czasowy obserwacji	Średnia		p#
	KAL, N=5	ALFA, N=5	
Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]^			
Tydzień 0	31,7 (6,7)	19,9 (20,2)	0,30
Tydzień 6	5,44 (7,44) p = 0,003 vs tydzień 0	13,7 (6,98) p = 0,57 vs tydzień 0	0,009
Średnia redukcja stężenia PTH (95% CI) [pmol/l]			
Tydzień 6	-26,22 (-14,9; -37,5)	-6,12 (-33,3; 21,05)	0,13

^ pomiar przeprowadzany z użyciem chemiluminescencyjnego testu immunologicznego z czułością 0,1 pmol/l; # dane z publikacji *Moe 2008*

W AKL wnioskodawcy zwrócono również uwagę na obserwację, że w obu badaniach wykazano istotny spadek stężenia PTH po zastosowaniu KAL, natomiast w grupie ALFA istotną redukcję tego stężenia odnotowano tylko w badaniu *Kiattisunthorn 2011*.

Tabela 17. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – osiągnięcie określonego stężenia PTH (Moe 2008, *Kiattisunthorn 2011*)

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
<i>Kiattisunthorn 2011</i> ^^	24 tyg.	14/17 (82,4%)	10/15 (66,7%)	1,24 (0,81; 1,88) p = 0,3242	0,16 (-0,14; 0,46) p = 0,3048	0,44
Moe 2008	6 tyg.	1/5 (20%*)	2/5 (40%*)	-	-	0,6

Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p [^]
		KAL	ALFA			
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ dane podane w publikacjach; ^{^^} w badaniu podano także, że 5 (29,4%) i 6 (40%) chorych odpowiednio z grupy KAL i ALFA nigdy nie osiągnęło stężenia PTH < 32 pmol/l, co wydaje się błędnymi danymi z uwagi na łączną liczbę analizowanych pacjentów i liczbę chorych, którzy osiągnęli stężenie PTH 16-32 pmol/l przynajmniej raz podczas okresu obserwacji, podane w niniejszej tabeli						

W obu badaniach raportowano odsetki chorych uzyskujących określone stężenie PTH – w badaniu Kiattisunthorn 2011 wynosiło ono 16-32 pmol/l, a w próbie Moe 2008 (nazwane stężeniem terapeutycznym) wynosiło 10-20 pmol/l. W żadnym badaniu nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania określonego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA (wartość p wyniosła odpowiednio 0,44 oraz 0,6 w badaniach). Szczegółowy opis wyników punktów końcowych przedstawiono w rozdz. 5.4.1 oraz 5.4.1.1 w AKL wnioskodawcy.

Pozostałe parametry laboratoryjne

U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych, zarówno w badaniu Kiattisunthorn 2011 w 24 tyg. jak i w badaniu Moe 2008 w 6 tyg., nie raportowano statystycznie istotnych różnic między grupami KAL i ALFA w zakresie pozostałych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu oraz iloczynu wapnia i fosforu. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – pozostałe parametry laboratoryjne (Kiattisunthorn 2011)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Średnia (SD)		p
		KAL, N=17	ALFA, N=15	
Średnie stężenie wapnia skorygowanego [mmol/l]	Tydzień 0	2,30 (0,15)	2,27 (0,15)	0,59
	Tydzień 12	2,35 (0,27)	2,40 (0,17) p < 0,05 vs tydzień 0	0,49
	Tydzień 24	2,47 (0,22) p < 0,01 vs tydzień 0	2,47 (0,20) p < 0,01 vs tydzień 0	0,40
Średnia zmiana procentowa stężenia wapnia skorygowanego [p.p.]	24 tydzień	6,0 (7,2)	10,9 (6,5)	0,10
Średnie stężenie fosforu [mmol/l]	Tydzień 0	1,58 (0,32)	1,74 (0,29)	0,13
	Tydzień 12	1,61 (0,36)	1,78 (0,36)	0,23
	Tydzień 24	1,71 (0,39)	1,94 (0,74)	0,38
Średnia zmiana procentowa stężenia fosforu [p.p.]	24 tydzień	13,0 (29,4)	16,7 (57,2)	0,83
Średni iloczyn wapnia i fosforu [mmol ² /l ²]	Tydzień 0	3,65 (0,86)	3,99 (0,70)	0,23
	Tydzień 12	3,82 (0,96)	4,29 (0,87)	0,15
	Tydzień 24	4,28 (1,09)	4,81 (1,71)	0,34
Średnia zawartość wapnia pierwiastkowego w lekach wiążących fosforany [mg/dzień]	Tydzień 0	1210 (644)	1404 (583)	0,38
	Tydzień 12	1239 (685)	1524 (584)	0,22
	Tydzień 24	1180 (741)	1422 (868)	0,36

Skróty: p.p. – punkty procentowe

Tabela 19. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – pozostałe parametry laboratoryjne (Moe 2008)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	(SD)		p
		KAL, N=5	ALFA, N=5	
Średnie stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D ₃ [pmol/l]	Tydzień 0	25,6 (9,4)	25,2 (9,6)	0,97
	Tydzień 6	25,8 (13,6) p = 0,98 vs tydzień 0	41,6 (13,8) p = 0,038 vs tydzień 0	0,12
Mediana zmiany stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D ₃ [pmol/l]	Tydzień 6	2,20 (14,8)	16,4 (16,8)	0,23
Stężenie wapnia skorygowanego [mmol/l]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,262 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,13 i p = 0,80).		
Stężenie fosforanów [mmol/l]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,41 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,44 i p = 0,14).		

Punkt końcowy	Punkt czasowy	(SD)		p
		KAL, N=5	ALFA, N=5	
Iloczyn wapnia i fosforu [mmol ² /l ²]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,55 i p = 0,60). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,86 i p = 0,18).		

Opis pozostałych parametrów z badania Kiattisunthorn 2011, m.in. stosowania wodorotlenku glinu czy nPCR (znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek) zamieszczono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.4.2.

Zużycie leków

U chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych w badaniu Kiattisunthorn 2011 średnia dawki leku w populacji ogólnej wyniosła 4,07 (SD: 1,93) µg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (2,78) µg/tydz. w grupie ALFA różnica była istotna statystycznie p < 0,001. Wskazano również, że w obrębie obu grupy w subpopulacji pacjentów z wyjściowym stężeniem parathormonu > 53 pmol/l stosowano istotnie wyższą dawkę leku (KAL lub ALFA) niż u chorych z wyjściowym stężeniem PTH ≤ 53 pmol/l.

Tabela 20. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – zużycie leków (Kiattisunthorn 2011)

Punkt końcowy	Populacja	Średnia (SD)		p
		KAL, N=17	ALFA, N=15	
Średnia dawka (SD) [µg/tydz.]	Ogólna:	4,07 (1,93)	6,85 (2,78)	< 0,001
	- z wyjściowym stężeniem PTH ≤ 53 pmol/l	2,50 (1,12)	5,36 (1,87)	-
	- z wyjściowym stężeniem PTH > 53 pmol/l	4,96 (1,71) p < 0,001*	7,37 (2,87) p = 0,001*	-

* p dla porównania subpopulacji ≤53 vs >53 pg/mL wewnątrz grupy ALFA lub KAL

Zmiana leczenia

Po zakończeniu podstawowego okresu badania Kiattisunthorn 2011 (24 tyg.) u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu <1,94 mmol/l i stężeniem wapnia <2,69 mmol/l, spośród których u 13 (8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA) przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji. Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami, tak wyjściowo, jak i w 24. tygodniu, a także w żadnym innym punkcie czasowym badania.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności po zmianie leczenia (*cross over*) u pacjentów w stabilnym stanie opisano w rozdz. 5.4.4 AKL oraz na str. 4 pisma z uzupełnieniami analiz wnioskodawcy.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

Gospodarka wapniowo-fosforanowa

W badaniu Saha 2021 z pacjentami z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc główne punkty końcowe odnosiły się do gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu.

Na końcu badania (*at completion of study*, tj. dla punktów końcowych stosowano uśrednienie pomiarów z dwóch ostatnich wizyt kontrolnych) nie wykazano znamienych różnic między KAL vs ALFA w ocenie:

- średniego stężenia fosforanów (odpowiednio 4,9 [SD: 0,6] mg/dl vs 5,0 [SD: 0,7] mg/dl, p = 0,56),
- odsetka chorych z hiperfosfatemią (76% vs 75%, p = 0,99),
- średniego 24-godzinne go stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (0,28 [SD: 0,16] mg/mg vs 0,23 [SD: 0,10] mg/mg, p = 0,29),
- odsetka chorych z hiperkalciurią (72% vs 75%, p = 0,99).

Badacze podali także, że nie odnotowano istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem (p = 0,23), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol (p = 0,24). Podobny brak znamienych zmian dotyczył też średniego 24-godzinne go stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio p = 0,40 i p = 0,12).

Średnie wartości poszczególnych punktów końcowych w poszczególnych punktach czasowych badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc – główne punkty końcowe (Saha 2021)

Punkt końcowy	Punkt czasowy obserwacji	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
Populacja ITT (N = 25 vs N = 20)						
	Wyjściowo	4,9 (0,6)	5,1 (0,6)	-		0,43

Punkt końcowy	Punkt czasowy obserwacji	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
Średnie stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]	1 miesiąc	4,9 (0,5)	5,0 (0,5)			0,85
	2 miesiąc	4,9 (0,6)	4,8 (0,5)			0,78
	3 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,5)			0,76
	4 miesiąc	4,7 (0,6)	4,8 (0,6)			0,48
	5 miesiąc	4,8 (0,7)	5,0 (0,5)			0,42
	6 miesiąc	4,9 (0,6)	5,0 (0,8)			0,75
Liczba chorych z hiperfosfatemią (%)	Wyjściowo	19 (76%)	16 (80%)	0,95 (0,70; 1,30) p = 0,7463	-0,04 (-0,28; 0,20) p = 0,7464	0,99
	1 miesiąc	20 (80%)	14 (70%)	1,14 (0,81; 1,62) p = 0,4513	0,10 (-0,15; 0,35) p = 0,4418	0,50
	2 miesiąc	15 (60%)	15 (75%)	0,80 (0,53; 1,20) p = 0,2837	-0,15 (-0,42; 0,12) p = 0,2762	0,35
	3 miesiąc	17 (68%)	16 (80%)	0,85 (0,60; 1,20) p = 0,3585	-0,12 (-0,37; 0,13) p = 0,3532	0,50
	4 miesiąc	18 (72%)	14 (70%)	1,03 (0,71; 1,50) p = 0,8835	0,02 (-0,25; 0,29) p = 0,8833	0,99
	5 miesiąc	16 (64%)	16 (80%)	0,80 (0,55; 1,15) p = 0,2330	-0,16 (-0,42; 0,10) p = 0,2227	0,33
	6 miesiąc	20 (80%)	15 (75%)	1,07 (0,77; 1,47) p = 0,6927	0,05 (-0,20; 0,30) p = 0,6906	0,73
Średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]	Wyjściowo	0,26 (0,16)	0,26 (0,20)			0,94
	1 miesiąc	0,33 (0,15)	0,26 (0,13)			0,10
	2 miesiąc	0,30 (0,15)	0,27 (0,15)			0,47
	3 miesiąc	0,30 (0,20)	0,27 (0,16)			0,60
	4 miesiąc	0,32 (0,17)	0,25 (0,10)			0,13
	5 miesiąc	0,30 (0,19)	0,24 (0,13)			0,24
	6 miesiąc	0,28 (0,18)	0,23 (0,09)			0,26
Liczba chorych z hiperkalcemią (%)	Wyjściowo	15 (60%)	13 (65%)	0,92 (0,59; 1,45) p = 0,7295	-0,05 (-0,33; 0,23) p = 0,7299	0,77
	1 miesiąc	20 (80%)	14 (70%)	1,14 (0,81; 1,62) p = 0,4513	0,10 (-0,15; 0,35) p = 0,4418	0,50
	2 miesiąc	19 (76%)	14 (70%)	1,09 (0,76; 1,56) p = 0,6559	0,06 (-0,20; 0,32) p = 0,6529	0,74
	3 miesiąc	14 (56%)	14 (70%)	0,80 (0,51; 1,26) p = 0,3318	-0,14 (-0,42; 0,14) p = 0,3265	0,37
	4 miesiąc	18 (72%)	16 (80%)	0,90 (0,65; 1,25) p = 0,5293	-0,08 (-0,33; 0,17) p = 0,5279	0,73
	5 miesiąc	18 (72%)	14 (70%)	1,03 (0,71; 1,50) p = 0,8835	0,02 (-0,25; 0,29) p = 0,8833	0,99
	6 miesiąc	17 (68%)	13 (65%)	1,05 (0,69; 1,59) p = 0,8329	0,03 (-0,25; 0,31) p = 0,8323	0,99
Populacja PP (N = 24 vs N = 18)						
Średnie stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]	Wyjściowo	4,9 (0,6)	5,0 (0,6)			0,46
	1 miesiąc	4,9 (0,5)	4,9 (0,5)			0,83
	2 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,6)			0,85
	3 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,5)			0,83
	4 miesiąc	4,7 (0,6)	4,8 (0,6)			0,46
	5 miesiąc	4,8 (0,7)	5,0 (0,5)			0,38
	6 miesiąc	4,9 (0,6)	5,0 (0,9)			0,69
Liczba chorych z hiperfosfatemią (%)	Wyjściowo	18 (75%)	14 (78%)	0,96 (0,69; 1,35) p = 0,8330	-0,03 (-0,29; 0,23) p = 0,8333	0,99
	1 miesiąc	19 (79%)	12 (67%)	1,19 (0,81; 1,75) p = 0,3826	0,13 (-0,15; 0,40) p = 0,3672	0,48

Punkt końcowy	Punkt czasowy obserwacji	Grupa		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
	2 miesiąc	14 (58%)	14 (78%)	0,75 (0,49; 1,14) p = 0,1781	-0,19 (-0,47; 0,08) p = 0,1663	0,32
	3 miesiąc	16 (67%)	15 (83%)	0,80 (0,56; 1,14) p = 0,2118	-0,17 (-0,42; 0,09) p = 0,2008	0,30
	4 miesiąc	17 (71%)	13 (72%)	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9212	-0,01 (-0,29; 0,26) p = 0,9213	0,99
	5 miesiąc	15 (63%)	15 (83%)	0,75 (0,52; 1,09) p = 0,1301	-0,21 (-0,47; 0,05) p = 0,1151	0,18
	6 miesiąc	19 (79%)	14 (78%)	1,02 (0,74; 1,40) p = 0,9140	0,01 (-0,24; 0,27) p = 0,9138	0,99
Średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]	Wyjściowo	0,27 (0,16)	0,26 (0,21)	-	-	0,92
	1 miesiąc	0,34 (0,15)	0,26 (0,13)			0,08
	2 miesiąc	0,30 (0,15)	0,27 (0,15)			0,54
	3 miesiąc	0,30 (0,20)	0,27 (0,16)			0,62
	4 miesiąc	0,32 (0,18)	0,25 (0,10)			0,14
	5 miesiąc	0,29 (0,18)	0,24 (0,14)			0,37
	6 miesiąc	0,28 (0,18)	0,23 (0,10)			0,26
Liczba chorych z hiperkalcurią (%)	Wyjściowo	15 (63%)	11 (61%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9271	0,01 (-0,28; 0,31) p = 0,9270	0,99
	1 miesiąc	19 (79%)	12/17 (71%)	1,12 (0,78; 1,62) p = 0,5426	0,09 (-0,18; 0,36) p = 0,5346	0,71
	2 miesiąc	18 (75%)	12 (67%)	1,13 (0,75; 1,68) p = 0,5639	0,08 (-0,19; 0,36) p = 0,5572	0,73
	3 miesiąc	14 (58%)	12 (67%)	0,88 (0,55; 1,40) p = 0,5778	-0,08 (-0,38; 0,21) p = 0,5783	0,75
	4 miesiąc	16 (70%)	14 (78%)	0,80 (0,54; 1,19) p = 0,2794	-0,15 (-0,43; 0,12) p = 0,2723	0,73
	5 miesiąc	15 (68%)	11/17 (65%)	0,97 (0,60; 1,54) p = 0,8846	-0,02 (-0,32; 0,28) p = 0,8848	0,99
	6 miesiąc	15 (65%)	11 (61%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9271	0,01 (-0,28; 0,31) p = 0,9270	0,99

* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ dane podane w publikacji

Pozostałe parametry laboratoryjne

W badaniu Saha 2021 u chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w 6 miesiącu obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami KAL vs ALFA w zakresie parametrów laboratoryjnych, takich jak średnie stężeń:

- 1,25-(OH)D – 32,3 vs 35,3 pg/ml, p = 0,51;
- FGF23 – 113 vs 116 pg/ml, p = 0,88;
- eGFR – 92 vs 94 ml/min/1,73 m², p = 0,85;
- wapnia całkowitego w osoczu – 8,9 vs 8,7 mg/dl, p = 0,13;
- 25(OH)D – 47 vs 44 ng/ml, p = 0,4.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy w rozdz. 6.4.2.

Tabela 22. Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc – pozostałe parametry laboratoryjne (Saha 2021, populacja PP)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Średnia (SD)		p
		KAL, N=20	ALFA, N=18	
Średnie stężenie 1,25-(OH)D [pg/ml]	Wyjściowo	37,6 (18,9)	31,8 (12,4)	0,25
	6 miesiąc	32,3 (16,9)	35,3 (11,6)	0,51
Średnie stężenie FGF23 [pg/m]	6 miesiąc	113 (57)	116 (68)	0,88
Średnie stężenie eGFR [ml/min/1,73 m ²]	6 miesiąc	92 (27)	94 (22)	0,85
Średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu [mg/dl]	6 miesiąc	8,9 (0,4)	8,7 (0,4)	0,13

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Średnia (SD)		p
		KAL, N=20	ALFA, N=18	
Średnie stężenie 25(OH)D	6 miesiąc	47,0 (11,8)	44,0 (10,4)	0,40

Zużycie leków

U chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w badaniu Saha 2021 mediana dziennej dawki leku wyniosła 0,75 (0,5; 1,0) µg w grupie KAL i 2,0 (1,0; 2,5) µg w grupie ALFA. W badaniu podano również, że u 10/24 (41,7%) chorych randomizowanych do grupy KAL wymagało redukcji ich dziennej dawki z uwagi na zwiększenie stężenia wapnia całkowitego > 10 mg/dl.

Tabela 23. Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc – zużycie leków (Saha 2021, populacja ITT)

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Grupa		p
		KAL, N=25	ALFA, N=20	
Mediana dziennej dawki (IQR) [µg]	6 miesiąc	0,75 (0,5; 1,0)	2,0 (1,0; 2,5)	bd.
IQR - Rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)				

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna

W wyniku pierwotnego wyszukiwania z ograniczeniem kryteriów do badań RCT nie odnaleziono randomizowanych badań spełniających kryteria włączenia.

W ramach dodatkowego przeglądu systematycznego o poszerzonych kryteriach włączenia dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna do analizy wnioskodawcy włączono 8 publikacji których wnioski opisane przez wnioskodawcę skrótkowo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Wnioski
kalcytriol		
Sullivan 1992	Rodzaj badania: prospektywne bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel badania: ocena klinicznej, biochemicznej i histologicznej odpowiedzi na stosowane leczenie Czas obserwacji: średnio 4,2 lata	Terapia kalcytriolem u pacjentów z XLH przynosi poprawę objawową, kliniczną i histomorfometryczną, a lek jest dobrze tolerowany.
Shanbhoque 2015	Rodzaj badania: przekrojowe Cel badania: ocena geometrii kości, wolumetrycznego BMD (vBMD), mikroarchitektury i szacowanej wytrzymałości kości u dorosłych pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną Czas obserwacji: między kwietniem 2013, a styczniem 2014 r.	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 beleczkową powierzchnią kości promieniowej. Podobny trend odnotowany także dla kości piszczelowej, ale wyn ki nie były znamienne. Dodatkowo przeprowadzone badania wskazują na wyraźną poprawę mineralizacji kości w warstwie korowej.
Chesher 2018	Rodzaj badania: bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel badania: ocena wyników dorosłych pacjentów z XLH spowodowanej mutacjami w genie PHEX Czas obserwacji: od 1998 r.	W wynikach badania podsumowano, że w podgrupie pacjentów leczonych w większości kalcytriolem i fosforanami nie odnotowano różnic w średnim stężeniu PTH, aktywności fosfatazy a kalicznej 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	Rodzaj badania: obserwacyjno-przekrojowe Cel badania: zbadanie związku między leczeniem, a entezopatią i chorobami zębów u dorosłych pacjentów z XLH Czas obserwacji: bd.	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	Rodzaj badania: bez randomizacji i grupy kontrolnej Cel badania: ocena częstości występowania wapnicy nerek i kamicy nerkowej u pacjentów z XLH i potwierdzoną mutacją PHEX oraz ocena czynników ryzyka z nimi związanych	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

Badanie	Metodyka	Wnioski
	Czas obserwacji: 5 lat	analizowanych pacjentów sugeruje łagodny przebieg obserwowanych zwapnień nerkowych.
alfakalcydol		
Shanbhogue 2018, Hansen 2019	Publikacje Hansen 2019 oraz Shanbhogue 2018 prezentowały wyn ki 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. Rodzaj badania: przekrojowe/prospektywne 6-letnie 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 Czas obserwacji: 6 lat – 2007-2013	Publikacja Shanbhogue 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. Autorzy analizy Shanbhogue 2018 stwierdzili, że leczenie dorosłych pacjentów konwencjonalnymi lekami (alfakalcydołem), choć związane ze zwiększoną resorpcją tkanki kostnej, nie wpływa istotnie na mineralną gęstość kości, na co wskazywały stabilne pomiary gęstości tkanki kostnej łądźwiowego 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.
McKenna 2019	Rodzaj badania: seria przypadków Cel badania: ocena użyteczności stosowania markerów kostnych jako surogatów punktów końcowych w skuteczności leczenia dziedzicznej hipofosfatemii Czas obserwacji: od 2011 r.	Analiza markerów przebudowy kości w ocenianej populacji pacjentów w większości przypadków wskazywała na osteomalację (nieodstateczne wysycenie kości wapniem, prowadzące do ich mniejszej wytrzymałości), niemal połowa pacjentów z XLH leczonych alfa-kalcydołem 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 analizie wnioskodawcy stwierdzono, 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 alfa-kalcydolu.”

Szerszy opis badań znajduje się w piśmie z powtórными uzupełnieniami analiz wnioskodawcy na str. 7-17.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

U chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w chorych przewlekle dializowanych w żadnym z analizowanych badań (Moe 2008 i Kiattisunthorn 2011) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi w tych badaniach definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w badaniach wartość. W badaniu Moe 2008 również nie było istotnej różnicy w odsetku chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – ocena bezpieczeństwa (Moe 2008, Kiattisunthorn 2011)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
	KAL	ALFA			
Kiattisunthorn 2011 (N = 17 vs N = 15)					
Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l), liczba pacjentów	2 (11,8%)	1 (6,7%)	1,87 (0,15; 22,94) p = 0,6258	0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6147	0,31
Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l), liczba zdarzeń	3 (3,5%)	1 (1,4%)	-	-	0,20
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l), liczba pacjentów	11 (64,7%)	10 (66,7%)	0,92 (0,21; 3,96) p = 0,9072	-0,02 (-0,35; 0,31) p = 0,9071	0,78
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l), liczba zdarzeń	19 (22,4%)	22 (29,8%)	-	-	0,48
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,46 mmol ² /l ² , liczba pacjentów	10 (58,8%)	12 (80%)	0,36 (0,07; 1,75) p = 0,2049	-0,21 (-0,52; 0,10) p = 0,1797	0,53

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p [^]
	KAL	ALFA			
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,46 mmol ² /l ² , liczba zdarzeń	21 (24,7%)	27 (36,5%)	-	-	0,34
Moe 2008 (N = 5 vs N = 5, schemat naprzemienny)					
Hiperkalcemia (stężenie wapnia skorygowanego > 2,5 mmol/l)	2 (40%*)	1 (20%*)	-	-	0,6
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,8 mmol/l)	2 (40%*)	2 (40%*)	-	-	1,0
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,8 mmol ² /l ²	1 (20%*)	2 (40%*)	-	-	0,6
Zwiększenie dawki leków wiążących fosforany	2 (40%*)	1 (20%*)	-	-	0,6
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ dane podane w publikacjach;					

Ponadto, w badaniu Kiattisunthorn 2011 wskazano, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiła hiperkalcemia mieli wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l. U żadnego chorych z tego badania nie stwierdzono ciężkiej hiperkalcemii (stężenia wapnia > 2,99 mmol/l). Nie odnotowano także przypadków śróddializacyjnego niedociśnienia ani skurczów spowodowanych hipokalcemią w trakcie hemodializy ze stężeniem wapnia w dializacie wynoszącym 1,0 mmol/l.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

U chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w badaniu Saha 2021 w populacji PP nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i ciężkiej hiperkalcemii między grupami KAL a ALFA. Nie raportowano żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

Tabela 26. Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc – ocena bezpieczeństwa (Saha 2021, populacja PP)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p [^]
	KAL, N=20	ALFA, N=18			
Hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 10,6 mg/dl)	5 (20,8%*)	2 (11,1%*)	2,25 (0,50; 10,20) p = 0,2929	0,14 (-0,10; 0,38) p = 0,2546	0,68
Ciężka hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 11,0 mg/dl)	2 (10%*)	1 (5,6%*)	1,80 (0,18; 18,21) p = 0,6187	0,04 (-0,12; 0,21) p = 0,6058	bd.
Hipokalcemia (stężenia wapnia w osoczu < 7,0 mg/dl) lub konieczność udzielenia pomocy w nagłych wypadkach	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
* obliczenia wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ dane podane w publikacjach					

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna

W wyniku pierwotnego wyszukiwania z ograniczeniem kryteriów do badań RCT nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań włączonych dla tego wskazania w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego przedstawiono z wynikami analizy skuteczności w rozdziale 4.2.1.1. niniejszej AWA, oraz w drugim piśmie z uzupełnieniami analiz wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Detriol

Do działań niepożądanych odnotowywanych bardzo często ($\geq 1/10$) należy hiperkalcemia, natomiast do działań występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: ból głowy, ból brzucha, nudności, wysypka i zakażenie dróg moczowych (na podstawie badań klinicznych kalcytriolu oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu).

Ponieważ kalcytriol wykazuje działanie witaminy D, mogą wystąpić działania niepożądane podobne do tych, które występują po przyjęciu nadmiernej dawki witaminy D, tj. zespół hiperkalcemii lub zatrucie wapniem (w zależności od ciężkości i czasu trwania hiperkalcemii).

Sporadyczne ostre objawy obejmują zmniejszenie apetytu, ból głowy, nudności, wymioty, ból brzucha lub ból brzucha z towarzyszącymi zaparciami.

Ze względu na krótki biologiczny okres półtrwania kalcytriolu, badania farmakokinetyczne wykazały normalizację zwiększonego stężenia wapnia w surowicy w ciągu kilku dni od zaprzestania leczenia, czyli znacznie szybciej niż w przypadku leczenia produktami zawierającymi witaminę D3.

Przewlekłe działania mogą obejmować osłabienie mięśni, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia czucia, gorączkę, pragnienie, polidypsję, wielomocz, odwodnienie, apatię, opóźnienie wzrostu i zakażenia dróg moczowych.

Przy jednoczesnej hiperkalcemii i hiperfosfatemii > 6 mg/100 mL lub $> 1,9$ mmol/L, może wystąpić kalcyfikacja widoczna radiologicznie.

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, rumień, świąd i pokrzywka.

Nieprawidłowości laboratoryjne

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek przewlekła hiperkalcemia może być związana ze zwiększeniem stężenia kreatyniny we krwi.

Po wprowadzeniu do obrotu

Liczba działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem kalcytriolu w praktyce klinicznej we wszystkich wskazaniach w okresie 15 lat jest bardzo mała, a każde pojedyncze działanie, w tym hiperkalcemia, występuje z częstością 0,001% lub mniejszą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Detriol (wybrane)

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.

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.

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. ergokalcyferolu lub cholekalcyferolu) na kalcytriol, powrót stężenia ergokalcyferolu we krwi do wartości wyjściowych może potrwać kilka miesięcy, co zwiększa ryzyko hiperkalcemii.

Pacjenci unieruchomieni, np. poddani zabiegom chirurgicznym, są szczególnie narażeni na ryzyko hiperkalcemii. Zwiększone ryzyko hiperkalcemii występuje również u pacjentów z sarkoidozą, u pacjentów z kamicą nerkową w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych tiazydowymi 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 zaleczonej diety jest obowiązkowe, a także należy ich poinformować, jak rozpoznawać objawy hiperkalcemii.

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 $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

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.

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.

Informacje ze stron URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeprowadził wyszukiwane ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Detriol na stronach internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA). W wyniku wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł komunikatów dotyczących bezpieczeństwa Detriolu lub innych produktów leczniczych zawierających kalcytriol.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również informację o zgłoszonych przypadkach zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych kalcytriolem z baz: EudraVigilance prowadzonej przez EMA, VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center oraz FAERS prowadzonej przez FDA. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy została zaprezentowana w rozdz. 8. AKL str. 64.

W ramach uzupełnienia, Agencja przeprowadziła wyszukiwanie informacji w dn. 22.03.2022 (komunikatów bezpieczeństwa, ostrzeżeń), na stronach internetowych instytucji: EMA i URPL, dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Detriol. Nie odnaleziono dodatkowych informacji.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), aktywnego metabolitu witaminy D, w odniesieniu do alfakalcydolu – jego prekursora, syntetycznego analogu. Ocena dotyczyła osób dorosłych w ramach trzech zarejestrowanych wskazań:

- 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.

Do analizy wnioskodawcy włączono 3 badania RCT bez zaślepienia w dwóch wskazaniach – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych (Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008) oraz hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (Saha 2021). We wszystkich włączonych badaniach randomizowanych populacje włączonych pacjentów były niewielkie (5 – 45 pacjentów).

Nie odnaleziono badań dla trzeciego wskazania, tj. dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, które jest chorobą rzadką, niemniej należy zauważyć, iż początkowo wyszukiwanie ograniczono jedynie do klinicznych badań randomizowanych, jednak w przypadku chorób rzadkich przegląd badań pierwotnych z takim zawężeniem kryteriów może być niewystarczający. W związku ze wskazanymi wątpliwościami zgłoszonymi przez Agencję w ramach wezwania wnioskodawcy do uzupełnienia wymagań minimalnych, w uzupełnieniach analiz przedstawiono dodatkowy przegląd z poszerzonymi kryteriami włączenia dla wskazania dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna. W wyniku przeglądu odnaleziono kilka badań niższej jakości, jednak stwierdzono, 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 podtrzymał stanowisko, że dla tej populacji brak jest dowodów klinicznych, które pozwoliłyby formalnie porównać skuteczność kalcytriolu i alfakalcydolu.

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono również opublikowanych przeglądów systematycznych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej spełniających przyjęte w AKL wnioskodawcy kryteria włączenia.

Różnice w zakresie charakterystyk badań (m.in. odmienny schemat badania, różnice w stosunku dawek ocenianych leków) i zróżnicowanie punktów końcowych w nich raportowanych nie pozwoliły na przeprowadzenie metaanalizy wyników z przedstawionych w publikacjach Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008.

W badaniach nie wskazano istotnych różnic między interwencjami, poza stężeniem PTH po 6 tyg. obserwacji w badaniu Moe 2008 w populacji z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych. Wynik ten jest jednak obciążony ograniczeniami, stosowano podobne dawki leków – aktywnego metabolitu witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jego prekursora alfakalcydolu, syntetycznego analogu, który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co może tłumaczyć obserwowane różnice na niekorzyść alfakalcydolu (należy zwrócić

uwagę, że w badaniu Kiattisunthorn 2011 zużycie leków różniło się istotnie między grupami). W drugim badaniu dla tego wskazania z 24 tyg. czasem obserwacji, Kiattisunthorn 2011, nie wykazano istotnych różnic w zakresie stężenia PTH. Ograniczenia szczegółowo opisano w rozdz. 4.1.3.2. i 4.1.4. niniejszej AWA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Detriol, preparatu zawierającego substancję czynną kalcytriol (1,25(OH)2D3, aktywny produkt hydroksylacji cholekalcyferolu), w postaci kapsułek miękkich, u pacjentów 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;

w ramach refundacji aptecznej, na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z zastosowaniem techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Ograniczenia analizy związane z przyjęciem techniki analitycznej przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Porównywane interwencje

Za komparatory dla terapii lekiem Detriol (KAL) uznano następujące technologie lekowe:

- analiza podstawowa:
 - alfakalcydol – preparat Alpha D3;
- analiza wrażliwości:
 - kalcytriol – preparaty Decostriol i Rocaltrol

Ograniczenia analizy związane z przyjęciem wskazanych komparatorów przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ);
- NFZ oraz świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

Horyzont czasowy

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA) przyjęto roczny horyzont analizy.

Dyskontowanie

Ze względu na horyzont analizy nie przeprowadzono dyskontowania wyników zdrowotnych oraz kosztowych.

Model elektroniczny

Wnioskodawca dla celów oceny skonstruował arkusz kalkulacyjny Excel z użyciem VBA (ang. *Visual Basic for Applications*), w którym uwzględniono:

- koszt analizowanych leków,
- dawkowanie substancji czynnych;
- procentowy udział poszczególnych prezentacji opakowań leków.

Przeprowadzono również jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (OWSA).

Ograniczenia dotyczące budowy modelu przedstawiono w rozdziale 5.3.1. niniejszej AWA.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Nie uwzględniono charakterystyki początkowej pacjentów, w tym: masy ciała, skład ciała, wieku pacjentów, typu analizowanego schorzenia.

Ograniczenia dotyczące charakterystyki populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną określono na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej. W przypadku populacji z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie przedstawiono dowodów klinicznych określających skuteczność kliniczną.

Ograniczenia dotyczące przyjętych danych wejściowych przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W ramach analizy, ze względu na zastosowaną technikę analityczną (CMA), uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszt leków.

Koszt leków

Koszt substancji czynnych uwzględnionych w analizie został przedstawiony w przeliczeniu na mikrogramy, DDD/PDD oraz w postaci kosztu rocznego. Dla celów analizy wrażliwości przyjęto różne warianty alternatywne, w tym: dawkowanie KAL, zakres cen (dla preparatów zawierających alfakalcydol i kalcytriol), zużycie różnych prezentacji leku, podstawy limitu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości, które dotyczą wariantu podstawowego analizy. W wariantach tym przyjęto udział poszczególnych prezentacji leku po 50%

Szczegóły dot. innych założeń przedstawiono w AE wnioskodawcy (rozdział 2.5 oraz 5.1).

Tabela 27. Zestawienie kosztów leków uwzględnionych w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	DDD/PDD (dawka lub ilość jednostek)	Koszt, zł	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Detriol (kalcytriol)			
0,25 µg – jednostkowe	1 µg / 0,67 µg		
0,25 µg – zbiorcze (90 kaps.)	22,5 / 33,6		
0,5 µg – jednostkowe	1 µg / 0,67 µg		
0,5 µg – zbiorcze (90 kaps.)	45 / 67,2		
Alpha D3 (alfakalcydol)			
0,25 µg – jednostkowe	1 µg / 1,49 µg	0,00	4,32
0,25 µg – zbiorcze (50 kaps.)	12,5 / 8,39*	0,00	53,96
0,5 µg – jednostkowe	1 µg / 1,49 µg	0,00	5,77
0,5 µg – zbiorcze (30 kaps.)	15 / 10,07*	0,00	86,49
* obliczenia Agencji DDD – dzienna dawka dobową PDD – przepisywana dawka dobową/ najczęściej stosowana dobową dawką (druga definicja zgodna z ustawą o refundacji)			

Tabela 28. Zestawienie rocznego kosztu terapii dla leków uwzględnionych w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Ilość	Koszt, zł	
		Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Detriol (kalcytriol)			
0,25 µg – na miesiąc	20,26 µg (0,90 opak)		
0,25 µg – na rok	243,15 µg (10,81 opak.)		
0,5 µg – na miesiąc	20,26 µg (0,45 opak)		
0,5 µg – na rok	243,15 µg (5,40 opak.)		
Średni koszt roczny			
Alpha D3 (alfakalcydol)			
0,25 µg – na miesiąc	45,33 µg (3,63 opak.)	0,00	195,83
0,25 µg – na rok	543,96 µg (43,52 opak.)	0,00	2 348,30

0,5 µg – na miesiąc	45,33 µg (3,02 opak.)	0,00	261,55
0,5 µg – na rok	543,96 µg (36,26 opak.)	0,00	3 136,30
Średni koszt roczny		0,00	2 742,30
*obliczenia Agencji, nieścisłości związane z oszacowaniami są związane z zaokrągleniami danych przedstawionych w AE wnioskodawcy			

Ograniczenia związane z przyjętymi wartościami przedstawiono w rozdziale 5.3.2. niniejszej AWA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki zdrowotne

Ze względu na przyjętą technikę analityczną nie oceniano wyników zdrowotnych dla interwencji i komparatorów.

Wyniki ekonomiczne

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów stosowania produktu Detriol (kalcytriol) w porównaniu z lekiem Alpha D3 (alfakalcydol) wraz z wynikami inkrementalnymi – w perspektywie NFZ oraz wspólnej – przedstawione w analizach wnioskodawcy (rozdział 8.2. AE wnioskodawcy)

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (AE wnioskodawcy)

Parametr	Detriol	Alpha D3
Koszt leków [zł]		0,00
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie kalcytriolu w miejsce alfa-kalcydolu jest dla płatnika (NFZ).

Poniżej przedstawiono oszacowanie z perspektywy NFZ+pacjenta.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna (AE wnioskodawcy)

Parametr	Detriol	Alpha D3
Koszt leków [zł]		2 742,30
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy refundacja leku Detriol będzie wiązała się z względem terapii alfa-kalcydolem (produkt leczniczy Alpha D3) w ramach perspektywy wspólnej analizy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Ze względu na brak refundowanych komparatorów stanowiących technologię alternatywną dla kalcytriolu w ocenianych populacjach w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

W tabeli poniżej przedstawiono ceny progowe leku Detriol, przy którym koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych od kosztów ich uzyskania.

Tabela 31. Zestawienie progowych cen zbytu netto leku Detriol (AE wnioskodawcy)

Wyszczególnienie	Progowa cena zbytu netto (CZN)	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
0,25 µg x 90 kaps.		
0,5 µg x 90 kaps.		

W przypadku perspektywy wspólnej, w przedstawiono oszacowania, zgodnie z którymi cena leku zrównująca koszt stosowania z technologią opcjonalną kształtuje się zaproponowanej ceny zbytu netto.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

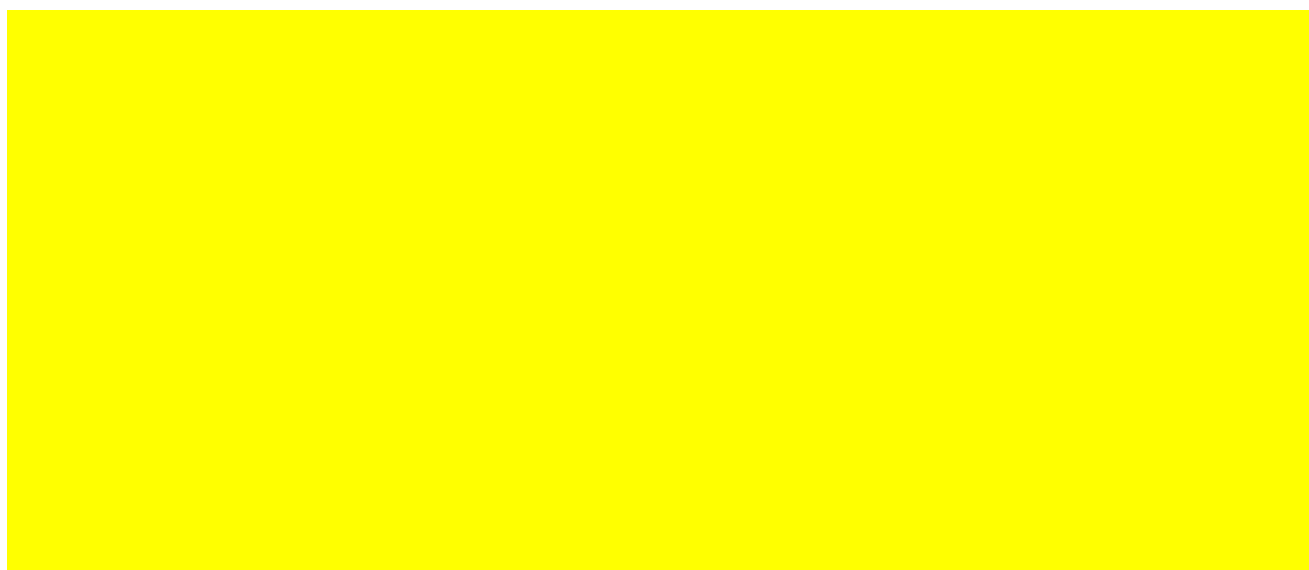
Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej, jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano scenariusze alternatywne oraz zakres parametrów opisane w rozdziale 8.3.1. AE wnioskodawcy.

W przypadku perspektywy NFZ nie stwierdzono zmiany wnioskowania dot. inkrementalnego kosztu związanego ze stosowaniem ocenianej technologii. W przypadku perspektywy wspólnej największe różnice w zakresie inkrementalnego kosztu terapii stwierdzono w przypadku:



Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej przedstawiono na poniższym wykresie tornado.



Rysunek 1. Wykres tornado - rozrzut wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej (opracowanie Agencji na podstawie danych wnioskodawcy)

Kolorem czerwonym zaznaczono wartość zerową, wskazującą na zmianę wnioskowania.

Zgodnie z wynikami analizy wnioskodawcy, 1 z 11 scenariuszy AW wpływa na wnioskowanie dotyczące opłacalności wnioskowanej technologii -

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskuje się o refundację w pełnym zakresie wskazań zarejestrowanych
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Interwencję porównano z nier refundowanym komparatorem
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę przeprowadzono z zastosowaniem techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W przypadku populacji z HPDR przyjęto założenia dot. skuteczności terapii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont pozwalający na oszacowanie różnic kosztowych ocenianych terapii.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na uwzględniony horyzont analizy nie przeprowadzono dyskontowania..
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”), nd – nie dotyczy

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

Nie przedstawiono ograniczeń związanych z założeniami i strukturą modelu wnioskodawcy.

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- W ramach założeń pominięto analizę w poszczególnych populacjach, uwzględniając porównanie wspólne dla oceny efektywności kosztowej analizowanej terapii. Ze względu na konieczność indywidualizacji dawki w zależności od stanu pacjenta i jego odpowiedzi na leczenie brak podziału na subpopulacje ogranicza możliwość wnioskowania z przeprowadzonej analizy.
- Założono brak różnic w zakresie bezpieczeństwa terapii. Zgodnie z publikacją Stuss 2023 profil zdarzeń niepożądanych pomiędzy lekami zawierającymi kalcytriol i alfakalcydol jest odmienny, co może mieć istotny wpływ na oszacowania wyników zdrowotnych w populacji polskiej.
- W ramach analizy przyjęto równoważność technologii wnioskowanej względem wybranych komparatorów, co nie znajduje odpowiedniego uzasadnienia w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy. W szczególności:
 - nie odnaleziono dowodów naukowych, potwierdzających skuteczność terapii we wskazaniu dziedzina krzywica hipofosfatemiczna;
 - skuteczność terapii i jej równoważność we wskazaniu wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek została przyjęta na podstawie 2 badań (w tym tylko jedno cross-over) w bardzo małej puli chorych (32 oraz 5 pacjentów). W publikacji Moe 2008 (5 chorych) wskazano, iż badanie przerwano ze względu na problemy z rekrutacją pacjentów wcześniej nieleczonych analogami wit. D, populacja w badaniu Kiattisunthorn 2011 obejmowała natomiast pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*/ stadium G5 choroby), gdzie w analizie problemu decyzyjnego uwzględniono chorych z umiarkowaną do ciężką przewlekłą chorobą nerek (w APD wnioskodawcy wskazano na stadia G3b-G5 choroby).
 - W publikacji Saha 2021 stanowiącej podstawę oceny we wskazaniu hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc wielkość próby nie była szacowana *a priori*, spełnia tzw. regułę kciuka (10 obserwacji na 1 oceniany parametr aby wykryć istotną zależność ze standardową mocą testu) w ujęciu parametrów głównych, jednak w przypadku uwzględnienia oceny pozostałych wyników liczba obserwacji jest zbyt niska aby wnioskować o równoważnej skuteczności,

W ocenie Agencji zgromadzone dowody w ograniczony sposób pozwalają na przyjęcie założeń dot. równoważnej skuteczności terapii dla celów analizy minimalizacji kosztów. Brak dodatkowych materiałów z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE, ang. *real world evidence*) wpływa negatywnie na możliwość wnioskowania z przeprowadzonych analiz. Za zasadne w niniejszej sytuacji wskazuje się zastosowanie techniki kosztów-konsekwencji wprowadzenia technologii do refundacji, która nie powinna ograniczać się wyłącznie do oceny kosztów i zestawienia ich z efektami zdrowotnymi, powinna również uwzględnić konieczności monitorowania terapii celem dostosowania dawki leku, którego biodostępność

jest istotnie większa niż porównywanego alfakalcydolu (w publikacji Saha 2021, cytującej publ. Brandi 2002, wskazano iż wartości te wynoszą 40% i 70% odpowiednio dla alfakalcydolu i kalcytriolu).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia danych zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 12. AE wnioskodawcy):

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

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez Agencję

- Przyjęto założenia dotyczące dawkowania kalcytriolu (i alfakalcydolu) na podstawie 2 badań o małej liczbie pacjentów. Nie uwzględniono dawkowania u pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną.
- W analizie nie uwzględniono charakterystyki początkowej pacjentów, w szczególności masy i składu ciała. Zgodnie z przeglądem literatury Bennour 2022 u pacjentów z nadmierną masą ciała skuteczność suplementacji witaminą D oraz jej innymi formami jest obniżona. Brak uwzględnienia charakterystyki pacjentów ogranicza możliwość wnioskowania dot. realnego zużycia ocenianego leku w warunkach praktyki klinicznej.

Dla leków stanowiących komparatory w analizie wnioskodawcy przyjęto ceny na podstawie portalu internetowego gdziepolek.pl oraz danych wewnętrznych wnioskodawcy. Ze względu na system raportowania cen (tylko część [1 540] z aptek raportujących stany magazynowe do portalu [1 920 podmiotów] posiadało lek) oraz politykę marżową poszczególnych przedsiębiorstw w przypadku leków nierefundowanych należy wskazać na ograniczenie związane ze stabilnością cen przyjętych w oszacowaniach. Na dzień 13.03.2023 r. średnia 7-dniowa cena dla prezentacji 0,5 µg x 30 kaps. wynosiła 64,83 zł/opak natomiast prezentacja 0,25 x 50 kaps. – 55,39 zł/opak. (w AE wnioskodawcy odpowiednio 86,49 zł/opak. oraz 53,96 zł/opak.). W komentarzu (rozdział 5.4. AWA) przedstawiono dodatkowe produkty lecznicze, których uwzględnienie wpływa na wnioskowanie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w ramach analizy przeprowadził próbę walidacji wewnętrznej, konwergencji i zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował (AE, str. 35):

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

- *testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;*
 - *testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych;*
 - *analizy kodu programu pod kątem błędów syntaktycznych (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft® Office Excel 2019);*
 - *sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy.*
- Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty był logicznie uzasadniony, w szczególności:*
- *przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;*
 - *przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów dotyczących zużycie leków pro-wadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego.*

Analitycy Agencji nie zdiagnozowali błędów mających wpływ na oszacowania przeprowadzone w analizie.

Walidacja konwergencji

W ramach oceny konwergencji wnioskodawca przedstawił publikację Rosery 2006 dot. analizy kosztów-żyteczności parykalcytolu podawanego dożylnie w porównaniu z alfakalcydolem podawanym dożylnie lub kalcytriolem podawanym doustnie u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w trakcie hemodializy

w Niemczech. Inkrementalne koszty porównywanych substancji przeliczono na rzecz oceny technologii porównywanych w niniejszej analizie – wykazano niższy koszt leczenia kalcytriolem o 2 103 euro rocznie.

Zweryfikowano informacje przedstawione w publikacji. W opracowaniu uwzględniono również alfakalcydol stosowany doustnie (*Eins Alpha capsule*). Roczny koszt stosowania wymienionej technologii wyniósł 375,95 euro względem 2 478,35 euro dla alfakalcydolu w postaci doustnej.

W analizie uwzględniono cztery produkty zawierające kalcytriol, dla których średnia cena wynosiła 398,76 euro (w tym uwzględnione w analizie wrażliwości – Decostriol 375,60 euro, Rocaltrol 470,85 euro).

Zgodnie z przytoczonymi wyżej danymi, roczny koszt stosowania kalcytriolu w porównaniu z doustnym alfakalcydolem był wyższy o 22,81 zł.

Nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych spełniających kryteria analizowanego problemu decyzyjnego.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca wskazał iż (str. 36):

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

Przeprowadzony przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową kalcytriolu (...) nie dostarczył polskich danych empirycznych, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wyników wyrażonych w kosztach.

Zgodnie z Wytocznymi HTA „Walidacja zewnętrzna (...) może polegać na np. porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowymi badań.”

W ramach analizy weryfikacyjnej odnaleziono publikację Coudenys 2019 pozwalającą na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej we wskazaniu hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (w tym przypadku pooperacyjna).

W publikacji przedstawiono wyniki retrospektywnego badania pacjentów poddanych całkowitej tyreoidotomii w Szpitalu Uniwersyteckim w Brukseli z okresu 1996-2016, którym podawano kalcytriol. Głównym punktem końcowym było porównanie funkcjonowania nerek na początku i na końcu badania mediana (zakres) wieku pacjentów wynosiła w momencie operacji 50 (18-75) lat, na zakończenie obserwacji 55 (28-85) lat, średni czas obserwacji wyniósł 6,6 lat.

Charakterystyka pacjentów: 20,8% mężczyzn, 84,2% pochodzenia kaukaskiego, 19,8% z cukrzycą typu 2., 29,7% z nadciśnieniem tętniczym, 6,9% z kamicą nerkową, 43,6% pacjentów miało wykonaną operację ze względu na zmiany złośliwe w obrębie przytarczyc. Mediana (IQR) stężenia kompletnej formy parathormonu wynosiła 1,41 (0,88-2,23) pmol/l, natomiast stężenie 25(OH) witaminy D – 60 (44-85) nmol/l. Pacjenci stosowali równocześnie: hormonalną terapię zastępczą (98%), suplementację wapnia (76,2%), suplementację wit. D (28,7%), leki obniżające stężenie cholesterolu (26,7%) oraz leki obniżające ciśnienie krwi (29,7%).

Zgodnie z przedstawionymi danymi, 31, 46, 13 i 11 pacjentów stosowało kalcytriol w dawkach odpowiednio 0,25 µg/dzień, 0,5 µg/dzień, 0,75 µg/dzień i przekraczające 1 µg/dzień, co daje średnią 0,52 µg/dzień. Wartość ta jest niższa niż uwzględnione w analizie – wartość średnia z badań Kiattisunthorn 2011 i Saha 2021 (analiza podstawowa) oraz wartość z badania Saha 2021 (0,75 µg/dzień).

W badaniu stwierdzono, iż stosowanie kalcytriolu było związane z pogorszeniem funkcjonowania nerek ($p=0,027$).

Powyższe wskazuje, iż przyjęte dla celów analizy dawkowanie kalcytriolu może się różnić w rzeczywistej praktyce klinicznej od założeń przedstawionych w analizach wnioskodawcy. Należy również uwzględnić fakt, iż część pacjentów stosowała dodatkową suplementację wit. D, której wpływ na wyniki przeprowadzonego badania nie został omówiony w publikacji. Dodatkowo wskazane, statystycznie istotne różnice w zakresie wydolności nerek wskazują na niepewność założenia w zakresie braku różnic bezpieczeństwa stosowanych terapii.

Nie odnaleziono innych badań RWE, w tym w pozostałych wskazaniach, pozwalających na uwzględnienie w niniejszym problemie decyzyjnym.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Aktualizacja cen leku Alpha D3

Poniżej przedstawiono oszacowania na podstawie modelu wnioskodawcy, w którym uwzględniono aktualizację średniej ceny produktu Alpha D3 z ostatnich siedmiu dni na dzień 13.03.2023 r.

Oszacowane ceny wynosily dla poszczegolnych prezentacji:

- 0,25 µg x 50 kaps. – 55,39 zł/opak.;
- 0,5 µg x 30 kaps. – 64,83 zł/opak.

Ze wzgledu na brak wplywu na wyniki z perspektywy NFZ, ponizej przedstawiono wykluczenie oszacowanie z perspektywy NFZ+pacjenta.

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspolna (AE wnioskodawcy)

Parametr	Detriol	Alpha D3
Koszt lekow [zł]		2 380,70
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniem Agencji refundacja leku Detriol bedzie wiązala się z [redacted] wzgledem terapii produktem leczniczym Alpha D3 (alfakalcydol) w ramach perspektywy wspolnej analizy.

Oszacowana progowa CZN z perspektywy wspolnej wynosi:

- 0,25 µg x 90 kaps. – [redacted] zł/opak.;
- 0,5 µg x 90 kaps. – [redacted] zł/opak.

Powyzsze progowe ceny zbytu netto są [redacted] niz CZN zaproponowana przez wnioskodawce.

Alternatywne dane dot. kosztownosci terapii – Alfalcidol Softgel oraz historyczne dane dot. Alfadiol

Ponizej przedstawiono oszacowania na podstawie modelu wnioskodawcy, w którym zaimplementowano ceny oraz wielkosc opakowania leku Alfalcidol Softgel oraz historyczne Alfadiol za rok 2021.

Ze wzgledu na alternatywne wielkosc dawki (1 µg zamiast 0,5 µg) przyjeto, iz 75% pacjentow bedzie stosowac kapsulki zawierajace 1 µg alfakalcydolu (zgodnie z DDD), natomiast pozostala populacja, w ilosci uzupealnijacej dawke 0,25 µg. Zalozenie takie ma uzasadnienie w kontekście optymalizacji wydatkow związanych ze stosowaniem lekow zawierajacych alfakalcydol – w przypadku produktu Alpha D3 opakowania zawieraly zbliżona ilosc mikrogramow substancji czynnej, w przypadku leku Alfalcidol Softgel i Alfadiol wieksze opakowanie zawiera czterokrotnosc substancji czynnej wzgledem opakowania mniejszego.

W analizie uwzględniono srednie ceny Alfalcidol Softgel z okresu ostatnich 7 dni (cytujac portal gdziepolek.pl zgodnie ze stanem na dzien 13.03.2023 r.):

- 1 µg x 100 kaps. – 72,67 zł/opak.;
- 0,25 µg x 100 kaps. – 48,88 zł/opak.

oraz srednia kwote związana z zakupem leku Alfadiol (uwzględniono brak refundacji tego leku):

- 1 µg x 100 kaps. – 19,19 zł/opak.;
- 0,25 µg x 100 kaps. – 10,44 zł/opak.

Pozostale parametry arkusza pozostawiono bez zmian.

Ponizej przedstawiono oszacowania z perspektywy NFZ.

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ (oszacowanie Agencji)

Parametr	Detriol	Alfalcidol Softgel	Alfadiol
Koszt leczenia [zł]		0,00	0,00
Koszt inkrementalny [zł]			

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie leku Detriol w porownaniu z produktem Alfalcidol Softgel oraz Alfadiol jest [redacted] dla płatnika. [redacted]

Ponizej przedstawiono oszacowanie z perspektywy wspolnej.

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspolna (oszacowanie Agencji)

Parametr	Detriol	Alfalcidol Softgel	Alfadiol
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami stosowanie leku Detriol w porownaniu z produktem Alfalcidol Softgel jest [redacted] z perspektywy wspolnej. Oszacowana progowa CZN za opak. 0,25 µg x 90 kaps wynosi [redacted] zł, natomiast opak. 0,5 µg x 90 kaps. – [redacted] zł.

W przypadku, gdyby produkt leczniczy Alfadiol był dostępny dla pacjentów przy odpłatności 100% zgodnie ze średnią ceną w roku 2021, stosowanie leku Detriol w porównaniu z produktem Alfadiol byłoby [redacted] z perspektywy wspólnej. Oszacowana progowa CZN za opak. 0,25 µg x 90 kaps wyniosłaby [redacted] zł, natomiast opak. 0,5 µg x 90 kaps. – [redacted] zł.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), w postaci kapsułek miękkich, u pacjentów 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;

w ramach refundacji aptecznej, na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Ze względu na brak refundowanych komparatorów stanowiących technologię alternatywną dla kalcytriolu w ocenianych populacjach w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Dla celów analizy przyjęto techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W opinii Agencji zastosowanie techniki minimalizacji kosztów w przypadku populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamy (czy też zbliżony) skuteczność analizowanego schematu terapeutycznego. Dodatkowo, ze względu na jakość dowodów przedstawionych celem oceny skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej zasadnym byłoby przedstawienie szczegółowej analizy kosztów-konsekwencji wprowadzenia produktu leczniczego Detriol na listę leków refundowanych, uwzględniając nie tylko elementy kosztowe leku wnioskowanego i przyjętych komparatorów, lecz również wyniki zdrowotne uwzględniające inne czynniki (poza biomarkerami) związane z chorobami, w których oceniane substancje mają zastosowanie, np. jakość życia pacjentów, prewencja zdarzeń osteoporotycznych, występowanie zdarzeń nefrologicznych, wydajności nerek, zmiany kostne. Analiza kosztów-użyteczności w ocenianym problemie zdrowotnym, uwzględniając wyżej wymienione czynniki, wiązałaby się z koniecznością budowy zaawansowanej struktury, której wartość decyzyjna miałaby ograniczony charakter ze względu na liczbę założeń koniecznych do przeprowadzenia analizy.

Co więcej, w odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy do wniosku refundacyjnego wnioskodawca wskazał:

„ (...) *że nie ma możliwości wiarygodnego porównania obu leków (kalcytriolu i alfakalcydolu – przyp. Agencji) 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 (chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną – przyp. Agencji) brak jest dowodów klinicznych, które pozwalałyby formalnie porównać skuteczność kalcytriolu i alfakalcydolu. (...) Przygotowanie analizy koszty-konsekwencje oprócz porównania kosztów terapii, prowadziłyby do szcążkowego zestawienia przypadkowych wyników klinicznych, które nic wartościowego nie wnosiliby do procesu decyzyjnego dla leku Detriol.*”

Stąd przedstawione wyniki analizy ekonomicznej związane są wyłącznie z kosztochłonnością technologii, co ogranicza możliwość wnioskowania dot. efektywności kosztowej, tj. płacenia za dodatkowy efekt terapeutyczny.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja produktu leczniczego Detriol będzie wiązała się ze [redacted] kosztów z perspektywy NFZ o [redacted] zł rocznie, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted] [redacted] w wysokości [redacted] zł.

[redacted]. Z perspektywy wspólnej oszacowana progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł odpowiednio za opakowanie 0,25 µg x 50 kaps. oraz 0,5 µg x 30 kaps.

Aktualizacja ceny na dzień 13.03.2023 r. nie zmienia wnioskowania dot. efektywności kosztowej leku.

Uwzględnienie nierefundowanych komparatorów do analizy powoduje trudności w interpretacji efektywności kosztowej ocenianej technologii, ponieważ zakłada stabilność rynku. W czasie analizy weryfikacyjnej na rynku

dostępny znalazł się inny preparat zawierający alfakalcydol (Alfacalcidol Softgel), którego średnia 7-dniowa cena na portalu gdziepolek.pl wynosiła na dzień 13.03.2023 r.:

- 0,001 mg x 100 kaps. – 72,67 zł/opak;
- 0,00025 mg x 100 kaps. – 48,88 zł/opak

Zgodnie z danymi historycznymi cena Alfadiolu w roku 2021, gdy nie było problemów z dostępnością do leku, kształtowała się następująco:

- 0,001 mg x 100 kaps. – 19,19 zł/opak;
- 0,00025 mg x 100 kaps. – 10,44 zł/opak

Zgodnie z przeprowadzoną dodatkową analizą Agencji uwzględniono dwa alternatywne komparatory – aktualnie dostępny w ramach importu interwencyjnego Alfacalcidol Softgel oraz Alfadiol, który, zgodnie z listem intencyjnym między GSK a Polpharma sp. z o. o., mógłby ponownie wrócić do obrotu i refundacji. Ze względu na odmienną dawkę leku dostosowano udziały poszczególnych prezentacji opakowań.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż uwzględnienie ww. leków mogłoby wpłynąć na wnioskowanie z AE wnioskodawcy, w szczególności przywrócenie dostępności leku Alfadiol, który był [REDAKTOWANE] względem pozostałych analizowanych technologii. Ograniczeniem przeprowadzonej analizy dodatkowej jest przyjęcie kosztu stosowania Alfadiolu z 2021 roku, jednakże w porównaniu ze zbliżonym lekiem i postacią (Alfacalcidol softgel) cena Alfadiolu (lub leku o innej nazwie handlowej wprowadzony na podstawie współpracy GSK i Polpharma) [REDAKTOWANE], aby zmienić wnioskowanie dot. efektywności kosztowej terapii.

W odpowiedzi na powtórne wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy do wniosku refundacyjnego wnioskodawca wskazał:

„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) (co jest błędne, bo Agencja ma 60 dni na wydanie takiej rekomendacji, pomijając ew. okres zawieszenia postępowania – przyp. Agencji) 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 Detriol.

oraz

„(...) że zaniżona wycena Alfadiolu stanowiła główną przyczynę utraty dostępności do tego leku i usunięcie go z listy leków refundowanych. Będąc producentem leku Detriol, 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 Detriol.

Zgodnie z informacją przedstawioną w Rejestrze Produktów Leczniczych URPL oraz komunikatem GSK⁶, z dniem 23 marca 2023 r, nastąpiła zmiana podmiotu odpowiedzialnego leku Alfadiol, co odzworowane jest w aktualnej ChPL leku⁷ oraz ulotce dla pacjenta⁸. Nieznana jest nowa cena produktu oraz nasycenie rynku w kolejnych miesiącach, jednakże pominięcie tej technologii w ocenie kosztochłonności leczenia chorych wymagających suplementacji analogami witaminy D pomija kontekst uzasadniający cenę wnioskowanego produktu względem kosztu istniejącej technologii. Jak wskazano wyżej, „nowy” Alfadiol musiałby być [REDAKTOWANE], stąd uwzględnienie dwóch dodatkowych technologii wraz z zakresem prawdopodobnych cen jest zasadne, ponieważ pozwala na stworzenie kontekstu dla decyzji o możliwej refundacji wnioskowanej technologii.

⁶ <https://pl.gsk.com/pl-pl/produkty/leki-na-recepte-lista/alfadiol-0-251-mcg-kapsu%C5%82ki-mi%C4%99kkie/#> [dostęp: 03.04.2023 r.]

⁷ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/417/characteristic> [dostęp: 03.04.2023 r.]

⁸ <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/417/leaflet> [dostęp: 03.04.2023 r.]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz świadczeniobiorców w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Detriol (kalcytriol) u osób dorosłych w leczeniu:

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego oraz
- wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 1 lipca 2023 roku do 06.2025 r.)

Kluczowe założenia

W scenariuszu istniejącym założono, że produkt leczniczy Detriol (kalcytriol) nie będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych.

W scenariuszu nowym założono, że produkt leczniczy Detriol (kalcytriol) będzie finansowany ze środków publicznych w docelowej populacji chorych zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Założono, że w przypadku objęcia refundacją ze środków publicznych leku Detriol, zostanie utworzona nowa, odrębna grupa limitowa obejmująca kalcytriol. Założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa produktu leczniczego Detriol 0,5 mikrograma x 90 kapsulek miękkich

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Wielkość populacji docelowej wnioskodawca oszacował w oparciu o dane sprzedażowe NFZ dotyczące produktu leczniczego Alfadiol (alfakalcydol). Liczbę sprzedanych opakowań leku Alfadiol oszacowano na podstawie Uchwał Rady w sprawie przyjęcia sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021.

Oszacowano prognozy zużytych jednostek alfakalcydolu w μg , na podstawie liczby zrefundowanych opakowań leku Alfadiol w latach 2014-2019, nie uwzględniając danych w latach 2020-2021 (widoczny jest wówczas spadek liczby sprzedanych opakowań spowodowany wpływem pierwszych lat pandemii Covid-19). Obliczono liczbę pełnych rocznych terapii alfakalcydołem zakładając średnią dawkę alfakalcydolu 1,49 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ na podstawie badań klinicznych Kiattisunthorn 2011 i Saha 2021. Założono, że liczba terapii alfakalcydołem będzie odpowiadała zapotrzebowaniu na lek Detriol.

Tabela 36. Liczba sprzedanych opakowań leku Alfadiol 0,25 μg x 100 kaps. oraz Alfadiol 1,0 μg x 100 kaps. (na podstawie Uchwał Rady w sprawie przyjęcia sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021)

Rok	Liczba sprzedanych opakowań alfakalcydolu				Liczba sprzedanych μg alfakalcydolu	Liczba rocznych terapii alfakalcydołem
	Alfadiol 0,25 μg x 100 kaps	Alfadiol 1,0 μg x 100 kaps	łącznie	źródło		
2014	168 254	98 507	266 761	UR NFZ 4/2015/II	14 057 000 μg	25 842
2015	164 972	105 629	270 600	UR NFZ 7/2016/III	14 687 158 μg	27 000
2016	157 994	109 531	267 525	UR NFZ 4/2017/III	14 902 905 μg	27 397
2017	155 105	111 682	266 787	UR NFZ 2/2018/III	15 045 825 μg	27 660
2018	151 626	114 354	265 980	UR NFZ 3/2019/III	15 226 050 μg	27 991
2019	151 971	118 907	270 878	UR NFZ 6/2020/III	15 689 975 μg	28 844
2020	148 798	116 855	265 653	UR NFZ 5/2021/III	15 405 450 μg	28 321
2021	140 436	113 100	253 536	UR NFZ 3/2022/IV	14 820 900 μg	27 246
Prognoza liczby sprzedanych jednostek alfakalcydolu						
2022	-	-	-	-	16 494 379 μg	30 323
2023	-	-	-	-	16 777 935 μg	30 844
2024	-	-	-	-	17 061 491 μg	31 365
2025	-	-	-	-	17 345 048 μg	31 887
2026	-	-	-	-	17 628 604 μg	32 408

Źródło: BIA wnioskodawcy rozdz. 3.1 (tabela 4, 5, 6); model BIA (iloraz łącznej rocznej liczby sprzedanych μg alfakalcydolu oraz średniego dziennego zużycia alfakalcydolu 1,49 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ z badań klinicznych Kiattisunthorn 2011 i Saha 2021); ^

Wnioskodawca oszacował liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Detriol na [redacted].

Zużycie leków

Zużycie leków ustalono na podstawie badań klinicznych: Kiattisunthorn 201 oraz Saha 2021: kalcytriol: 0,67 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ i alfakalcydol: 1,49 $\mu\text{g}/\text{dzień}$.

Tabela 37. Liczba zużycie kalcytriolu i alfakalcydolu z badań klinicznych Kiattisunthorn 2011 oraz Saha 2021.

Badanie kliniczne	Zużycie kalcytriolu	Zużycie alfakalcydolu
Kiattisunthorn 2011	0,58 μg	0,98 μg
Saha 2021	0,75 μg	2,00 μg

Udziały w rynku

Scenariusz istniejący

Założono, że w scenariuszu istniejącym wszyscy pacjenci z populacji docelowej mogą otrzymywać produkty lecznicze zawierające kalcytriol lub alfakalcydol. Wnioskodawca wskazał, że zgodnie z danymi sprzedażowymi ze strony gdziepolek.pl (stan na 07.11.2022 r.) w Polsce dostępne i sprzedawane w ramach importu interwencyjnego były preparaty alfakalcydolu (Alpha D3, 0,50 μg x 30 kaps., Alpha D3, 0,25 μg x 50 kaps.) oraz kalcytriolu (Decostriol 0,5 μg x 100 kaps., Decostriol 0,25 μg x 100 kaps.). [redacted]

W scenariuszu istniejącym uwzględniono produkty lecznicze Alpha D3 i Detriol, wydawane za pełną odpłatnością świadczeniobiorcy.

Na podstawie danych sprzedażowych z portalu gdziepolek.pl z okresu 01-07.11.2022 r. i przy założeniu średnich dobowych dawek leków alfakalcydolu 1,49 µg i kalcytriolu 0,67 µg z badań klinicznych, oszacowano, że:

- aktualny udział alfakalcydolu (produkt leczniczy Alpha D3) w liczbie terapii wynosi 89%, natomiast udział kalcytriolu (produkt leczniczy Detriol – pełnopłatnie dla pacjentów) – 11% (założono tym samym, że udział produktu Detriol będzie odpowiadał historycznemu udziałowi dotychczas sprzedawanego preparatu kalcytriolu (Decostriol)),
- udziały poszczególnych prezentacji w przeliczeniu na liczbę terapii produktem Alpha D3 wynoszą 56% (opak. 50 kaps. a 0,25 µg) i 44% (opak. 30 kaps. a 0,50 µg),
- udziały poszczególnych prezentacji w przeliczeniu na liczbę terapii produktem Detriol wyniosą [redacted] (rok 1)/ [redacted] (rok 2) (opak. 90 kaps. a 0,25 µg) oraz [redacted] (rok 1) / [redacted] (rok 2) (opak. 90 kaps. a 0,50 µg), zgodnie z zakładaną przez Wnioskodawcę wielkością dostaw w scenariuszu nowym.

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym oszacowano prognozę udziałów produktu Detriol na podstawie założonej przez Wnioskodawcę maksymalnej wielkości dostaw produktu Detriol opakowań 90 kaps. a 0,25 µg wynoszącej [redacted], natomiast opakowań produktu Detriol 90 kaps. a 0,50 µg wynoszącej [redacted]. W wariancie podstawowym przyjęto konserwatywnie, że dostawy te zostaną w 100% wykorzystane. Deklarowane wielkości dostaw przeliczono na liczbę rocznych terapii (zakładając średnią dawkę dobową kalcytriolu na poziomie [redacted] i oszacowano udział rynkowy produktu Detriol w liczbie leczonych pacjentów na [redacted].

Tabela 38. Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym i nowym

Terapia	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	Udziały (w liczbie leczonych)		Udział poszczególnych prezentacji w liczbie terapii	Liczba rocznych terapii		Udziały (w liczbie leczonych)		Udział poszczególnych prezentacji w liczbie terapii	Liczba rocznych terapii	
	I rok	II rok		I rok	II rok	I rok	II rok		I rok	II rok
Preparaty kalcytriolu	11%	11%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Detriol 0,25 µg x 90 kaps.	11%	11%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Detriol 0,50 µg x 90 kaps.			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Preparaty alfakalcydolu	89%	89%	-	27 769	28 235	35%	18%	-	10 747	5 716
Alpha D3 0,25 µg x 50 kaps.	89%	89%	56%	15 427	15 686	35%	18%	56%	5 971	3 176
Alpha D3 0,50 µg x 30 kaps.			44%	12 342	12 549			44%	4 776	2 541
Łącznie	100%	100%	100%	[redacted]	[redacted]	100%	100%	100%	[redacted]	[redacted]

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 3.4; *udziały obliczono zgodnie z deklarowaną przez Wnioskodawcę wielkością dostaw leku Detriol

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono kategorie kosztowe na podstawie analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono koszty następujących leków:

- Detriol, 0,25 µg x 90 kapsulek miękkich oraz Detriol, 0,5 µg x 90 kapsulek miękkich – na podstawie danych wnioskodawcy;
- Alpha D3, 0,50 µg x 30 kapsulek miękkich oraz Alpha D3, 0,25 µg x 50 kapsulek miękkich - na podstawie portalu gdziepolek.pl z okresu 1-7.11.2022 r.

W obliczeniach analizy wpływu na budżet uwzględniono te same kategorie kosztów jak w Analizie ekonomicznej, zaprezentowane w rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa pacjentów	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz obecny						
Koszty wnioskowanego leku Detriol, w tym						
o Koszt opak. 90 kaps a 0,25 mcg						
o koszt opak. 90 kaps a 0,5 mcg						
Kalcytriol - inne	0	0	0	0	0	0
Alfakalcydol	74 935 636	76 191 477	0	0	74 935 636	76 191 477
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku Detriol, w tym						
o Koszt opak. 90 kaps a 0,25 mcg						
o koszt opak. 90 kaps a 0,5 mcg						
Kalcytriol - inne	0	0	0	0	0	0
Alfakalcydol	29 000 971	15 425 250	0	0	29 000 971	15 425 250
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku Detriol, w tym						
o Koszt opak. 90 kaps a 0,25 mcg						
o koszt opak. 90 kaps a 0,5 mcg						
Kalcytriol - inne	0	0	0	0	0	0
Alfakalcydol	-45 934 665	-60 766 227	0	0	-45 934 665	-60 766 227
Koszty sumaryczne						

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania Detriolu w analizowanym wskazaniu będzie się wiązało ze:

- wydatków całkowitych o [] odpowiednio w I i II roku analizy, z perspektywy płatnika publicznego,
- wydatków całkowitych o [] odpowiednio w I i II roku analizy, z perspektywy wspólnej.

W perspektywie wspólnej [] kosztów wynika z [] kosztów alfakalcydol o około [] w scenariuszu nowym w porównaniu do scenariusza istniejącego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>W analizach Wnioskodawca przedstawił oszacowania na podstawie danych sprzedażowych leku o szerszym wskazaniu rejestracyjnym (i refundacyjnym) względem ocenianej technologii. Liczebność populacji docelowej wykonano w oparciu o dane sprzedażowe NFZ dotyczące produktu leczniczego Alfadiol (alfakalcydol), jednakże należy podkreślić, że produkty lecznicze Detriol oraz Alfadiol różnią się zakresem wskazań rejestracyjnych. Liczbę sprzedanych opakowań leku Alfadiol oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021. Oszacowano prognozowaną liczbę rocznych terapii alfakalcydołem w latach 2022-2026.</p> <p>Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Detriol, wnioskodawca oszacował łącznie na [redacted], bez oszacowania w podziale na trzy wskazania.</p> <p>Wnioskodawca przedstawił dodatkowo oszacowanie epidemiologiczne rocznej liczebności dorosłych pacjentów w podziale na trzy wskazania: z wtórną nadczynnością przytarczyc z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek [redacted] osób, z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc wynosi [redacted] chorych, z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną [redacted] chorych.</p> <p>Wnioskodawca podkreślił, że oszacowana liczebność wynikająca z dostępnej epidemiologii jest ok. [redacted] od rzeczywistej liczby leczonych alfakalcydołem raportowanej przez NFZ w analizie weryfikacyjnej AOTMiT, w której liczebność pacjentów przyjmujących alfakalcydol, ze zdiagnozowaną chorobą układu moczowego z rozpoznaniem N00- N29 według klasyfikacji ICD-10, bez podziału na stadia niewydolności nerek, w 2014 r. wynosiła 26 189 pacjentów (źródło: AOTMiT-OT-4350-29/2015⁹).</p> <p>W związku powyższym wnioskodawca uznał, że bardziej wiarygodnych oszacowań wpływu na budżet dostarcza analiza oparta na prognozach historycznego rzeczywistego zapotrzebowania na alfakalcydol.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ

⁹ Strona

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/145/AWA/145_OT_4350_29_PARICALCITOL_Teva_AWA_2016.01.08.pdf
(dostęp 31.03.2023 r.)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego																				
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	<p>Wnioskodawca przyjął założenie że produkt leczniczy Detriol nie jest obecnie stosowany w Polsce. Tymczasem produkt leczniczy Detriol 100 kapsulek jest dostępny (pełnopłatny) w aptekach zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie gdziepolek.pl (stan na 27.03.2023).¹⁰ Lek Detriol 100 kapsulek był dostępny dla pacjentów przed złożeniem wniosku refundacyjnego 07.12.2022 r.</p> <p>Statystyki wszystkich opakowań Detriol</p> <p>Wystawisz recepty w gabinecie.gov.pl? Zainstaluj nakładkę GdziePolek dla Chrome, aby widzieć szczegóły produktu i jego dostępność. ZOBACZ w Chrome Web Store</p> <p>Dostępność w aptekach</p> <p>% aptek, które posiadały przynajmniej jedno opakowanie</p> <p>W podanym okresie dostępne były dane z od 1540 do 1900 aptek.</p> <p>Zrzut ekranu z portalu gdziepolek.pl (https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsulki/statystyki) [dostęp: 14.02.2023 r.]</p>																				
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w rozdziale 6.3.1 Ocena modelu wnioskodawcy																				
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-																				
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>Oszacowana liczebność populacji docelowej dla leku Detriol wynosi [] i [] pacjentów (rocznych terapii) odpowiednio w pierwszym i w drugim roku refundacji, na podstawie danych sprzedażowych NFZ dotyczących produktu leczniczego Alfadiol.</p> <p>Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika w okresie 2014 – 2022 (I półrocze) rozpoznano:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Etykiety wierszy</th> <th>Suma 2014-2022*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Wtórna nadczynność przytarczyc (E21.1)</td> <td>Nadczynność ogółem E21</td> <td>45 905</td> </tr> <tr> <td>E21.1</td> <td>7 361</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Niedoczynność przytarczyc (E20) z hipokalcemią (E83.5) i bez</td> <td>E20</td> <td>24 606</td> </tr> <tr> <td>Bez E83.5</td> <td>24 604</td> </tr> <tr> <td>Z E83.5</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (E83.3)[†]</td> <td>Krywica ogółem</td> <td>2 693</td> </tr> <tr> <td>E83.3</td> <td>2 600</td> </tr> </tbody> </table> <p>* na czas sporządzenia niniejszej analizy dla 2022 roku dostępne były dane wyłącznie za pierwsze półrocze</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że liczba pacjentów pozyskana z bazy SWIAD NFZ jest wyższa niż liczba pacjentów z populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę. Dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3.</p>	Etykiety wierszy		Suma 2014-2022*	Wtórna nadczynność przytarczyc (E21.1)	Nadczynność ogółem E21	45 905	E21.1	7 361	Niedoczynność przytarczyc (E20) z hipokalcemią (E83.5) i bez	E20	24 606	Bez E83.5	24 604	Z E83.5	9	Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (E83.3) [†]	Krywica ogółem	2 693	E83.3	2 600
Etykiety wierszy		Suma 2014-2022*																				
Wtórna nadczynność przytarczyc (E21.1)	Nadczynność ogółem E21	45 905																				
	E21.1	7 361																				
Niedoczynność przytarczyc (E20) z hipokalcemią (E83.5) i bez	E20	24 606																				
	Bez E83.5	24 604																				
	Z E83.5	9																				
Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (E83.3) [†]	Krywica ogółem	2 693																				
	E83.3	2 600																				

¹⁰ Strona: <https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsulki/statystyki?pvId=276094> ;

Strona <https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsulki/statystyki?pvId=276816> (dostęp: 27.03.2023)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym roczna wielkość dostaw, wyrażona w liczbie opakowań leku Detriol: <ul style="list-style-type: none"> 90 kaps. a 0,25 µg wynosi [redacted] 90 kaps. a 0,50 µg wynosi [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz w Rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Liczebność populacji docelowej wnioskodawca określił na podstawie danych sprzedażowych NFZ dotyczących produktu leczniczego Alfadiol. Liczbę sprzedanych opakowań leku Alfadiol oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021. Należy podkreślić, że produkty lecznicze Detriol oraz Alfadiol różnią się zakresem wskazań rejestracyjnych.

Wnioskowany lek Detriol miałby zostać umieszczony do nowej grupy limitowej, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa produktu leczniczego Detriol, 0,5 mikrograma x 90 kapsulek miękkich

Udziały w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych sprzedażowych ze strony gdziepolek.pl zakładając, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej mogą otrzymywać produkty lecznicze zawierające substancje czynną kalcytriol lub alfakalcydol. Udziały w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie maksymalnej wielkości dostaw produktu Detriol założonej przez Wnioskodawcy. W analizie wrażliwości testowano warianty dotyczące udziałów rynkowych. W oszacowaniach udziałów rynkowych wnioskodawca nie uwzględnił opinii ekspertów klinicznych. [redacted]

W analizie wrażliwości testowano m.in.: parametry kosztowe (ceny zbytu netto Detriolu $\pm 5\%$ od ceny wnioskowanej, minimalne i maksymalne ceny jednostkowe alfakalcydolu); udziały rynkowe (w scenariuszu nowym 100% udziału produktu Detriol oraz w scenariuszu istniejącym alternatywne udziały substancji czynnych 95% alfakalcydol i 5% kalcytriol); jednakowe udziały mniejszych/większych 50%/50% dawek produktów Detriol i Alpha D3); 90% udział pacjentów ze wskazaniami do alfakalcydolu, którzy mogą otrzymać kalcytriol; [redacted]

Z perspektywy płatnika publicznego, we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji produktu Detriol [redacted]

- w 1 roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniały się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).
- w 2 roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniały się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów wprowadzenie refundacji produktu Detriol wiązało się z [redacted] we wszystkich wariantach analizy wrażliwości.

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy rozdz. 10)

- „ze względu na brak innych źródeł, średnią cenę jednostkową alfakalcydolu (Alpha D3) oszacowano w oparciu o dane sprzedażowe poszczególnych prezentacji, odnalezione na portalu gdziepolek.pl. Oszacowanie to obarczone jest niepewnością ze względu na brak innego, bardziej rzetelnego źródła informacji. Ponadto, wyliczenia udostępnione przez portal gdziepolek.pl przeprowadzone są w oparciu o dane sprzedaży ilościowej z aptek zarejestrowanych na portalu (w tym apteki, które nie miały produktu), co powoduje ograniczenie w przełożeniu oszacowania cen w/w leków na całą Polskę. W związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany ceny komparatora.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, zakładając zmienność najbardziej istotnych parametrów. W ramach analizy wpływu na budżet testowano wpływ parametrów analizy wrażliwości przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 42. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Nr wariantu	Wariant analizy	Wartość / założenie w wariantcie AW	Uzasadnienie / źródło
AW 1	Cena zbytu netto produktu Detriol (sc. nowy) niższa o 5%	Detriol 0,25 µg x 90 kaps.: ██████████ Detriol 0,50 µg x 90 kaps.: ██████████	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 2	Cena zbytu netto produktu Detriol (sc. nowy) wyższa o 5%	Detriol 0,25 µg x 90 kaps.: ██████████ Detriol 0,50 µg x 90 kaps.: ██████████	Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji
AW 3	Scenariusz nowy: 100% udział produktu Detriol w scenariuszu nowym	Udziały w scenariuszu nowym: Detriol: 100% Technologie opcjonalne: 0%	Wariant nie uwzględniający ograniczeń w wiekości dostaw produktu Detriol
AW 4	Scenariusz istniejący: udział alfakalcydolu i kalcytriolu z całego okresu sprzedaży	Udziały w scenariuszu istniejącym: Alfakalcydol: 95% Kalcytriol: 5%	Uwzględniono alternatywne udziały substancji czynnych alfakalcydolu i kalcytriolu w scenariuszu istniejącym z całego okresu, w którym odnotowano sprzedaż leku Decostriol (źródło: <i>gdziepolek.pl</i>) Pierwsza sprzedaż leku Decostriol na portalu <i>gdziepolek.pl</i> została odnotowana 25.10.2022 r. Szczegółowe dane zostały przedstawione w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Sprzedaż leków z aptek”
AW 5	Jednakowe udziały mniejszych/większych dawek produktów Detriol i Alpha D3	Udziały mniejszych i większych dawek: 50% / 50%	Założenie własne
AW 6	Udział pacjentów ze wskazaniami do alfakalcydolu, którzy mogą otrzymać kalcytriol	90%	Ze względu na różnice we wskazanych rejestracyjnych dla substancji czynnej alfakalcydolu i kalcytriolu założono, że możliwe jest, że nie wszyscy chorzy kwalifikujący się do terapii alfakalcydolem kwalifikują się do leczenia kalcytriolem; wartość 90% przyjęta arbitralnie
AW 7	Minimalne ceny jednostkowe alfakalcydolu	Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 79,91 zł Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 51,22 zł	Przyjęto minimalną odnotowaną w statystykach na stronie internetowej <i>gdzieolek.pl</i> cenę z okresu 10.08.2022-7.11.2022 r dla każdego opakowania. Szczegółowy wykaz cen został przedstawiony w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Ceny leków z aptek”
AW 8	Maksymalne ceny jednostkowe alfakalcydolu	Alpha D3, 0,50 µg x 30 kaps.: 93,26 zł Alpha D3, 0,25 µg x 50 kaps.: 60,36 zł	Przyjęto maksymalną odnotowaną w statystykach na stronie internetowej <i>gdzieolek.pl</i> cenę z okresu 10.08.2022-7.11.2022 r dla każdego opakowania. Szczegółowy wykaz cen został przedstawiony w modelu dołączonym do analizy w arkuszu „Ceny leków z aptek”
AW 9	██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████

Źródło: BIA Wnioskodawcy rozdz. 8.4.1

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie prawdopodobnym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Wydatki inkrementalne w wariancie podstawowym - analiza wrażliwości (zł)

Warianty AW	Perspektywa wspólna				Perspektywa płatnika publicznego				Perspektywa pacjentów			
	rok 1	%*	rok 2	%*	rok 1	%*	rok 2	%*	rok 1	%*	rok 2	%*
Analiza podstawowa												
AW 1: Cena Detriol (-5%)												
AW 2: Cena Detriol (+5%)												
AW 3: Sc. nowy – 100% udział produktu Detriol												
AW 4: Sc. istn. - udział alfakalcydolu i kalcytriolu z całego okresu (95%/5%)												
AW 5: Jednakowe udziały mniejszych/większych dawek (Detriol, Alpha D3)												
AW 6: % pacj. ze wsk. do alfakalcydolu, którzy mogą otrzymać kalcytriol												
AW 7: Minimalne ceny jednostkowe alfakalcydolu												
AW 8: Maksymalne ceny jednostkowe alfakalcydolu												
AW 9: [redacted]												

* obliczenia własne Agencji (zmiana procentowa wyników analizy wrażliwości względem wyników analizy podstawowej)

Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości: inkrementalne wydatki na lek Detriol

Warianty AW	Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa pacjentów	
	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
Analiza podstawowa						
AW 1: Cena Detriol -5%						
AW 2: Cena Detriol +5%						
AW 3: Sc. nowy – 100% udział produktu Detriol						
AW 4: Sc. istn. - udział alfakalcydolu i kalcytriolu z całego okresu (95%/5%)						
AW 5: Jednakowe udziały mniejszych/większych dawek (Detriol, Alpha D3)						
AW 6: % pacj. ze wsk. do alfakalcydolu, którzy mogą otrzymać kalcytriol						
AW 7: Minimalne ceny jednostkowe alfakalcydolu						

Warianty AW	Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa pacjentów	
	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
AW 8: Maksymalne ceny jednostkowe alfakalcydolu						
AW 9:						

Z perspektywy płatnika publicznego, we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, wprowadzenie refundacji produktu Detriol

- w 1 roku (wydatki inkrementalne zmieniły się względem wyników analizy podstawowej).
- w 2 roku (wydatki inkrementalne zmieniły się względem wyników analizy podstawowej).

Największy wpływ na wydatków inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego ma przyjęcie w scenariuszu nowym 100% udziału produktu Detriol (scenariusz 3) - wzrost wydatków inkrementalnych

Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów wprowadzenie refundacji produktu Detriol wiązało się z we wszystkich wariantach analizy wrażliwości.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem przeprowadzonej analizy było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz świadczeniobiorców w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Detriol (kalcytriol) u osób dorosłych w leczeniu: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Detriol, wnioskodawca oszacował na , na podstawie danych sprzedażowych NFZ dotyczących produktu leczniczego Alfadiol. Liczbę sprzedanych opakowań leku Alfadiol oszacowano na podstawie sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia z lat 2014-2021. Należy podkreślić, że produkty lecznicze Detriol oraz Alfadiol różnią się zakresem wskazań rejestracyjnych.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Detriol spowoduje wydatków całkowitych o odpowiednio w I i II roku analizy z perspektywy płatnika publicznego, oraz wydatków całkowitych o odpowiednio w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie wrażliwości testowano m.in.: parametry kosztowe (ceny zbytu netto Detriolu $\pm 5\%$ od ceny wnioskowanej, minimalne i maksymalne ceny jednostkowe alfakalcydolu); udziały rynkowe (w scenariuszu nowym 100% udział produktu Detriol oraz w scenariuszu istniejącym alternatywne udziały substancji czynnych 95% alfakalcydolu i 5% kalcytriolu); jednakowe udziały mniejszych/większych 50%/50% dawek produktów Detriol i Alpha D3); 90% udział pacjentów ze wskazaniami do alfakalcydolu, którzy mogą otrzymać kalcytriol;

- w 1 roku (wydatki inkrementalne zmieniły się względem wyników analizy podstawowej).

- w 2 roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniały się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).
- [redacted]

Ograniczenia analizy wskazane przez Agencję:

- Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie, które spowoduje uwolnienie środków publicznych.

W obliczeniach wykorzystano Obwieszczenie Ministra Zdrowia (MZ 20/10/2022) oraz dane NFZ o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. (DGL 23/02/2022).

Tabela 45. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego rozwiązania zł

Scenariusz	Całkowite wydatki płatnika na leki refundowane na liście A
Stan aktualny (aktualne warunki refundacji na liście A)	
Stan po wprowadzeniu proponowanego rozwiązania	
Uwolnione środki	

W wyniku proponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania racjonalizacyjnego, uwolnienie środków publicznych oszacowano na

Tabela 46. Bilans wydatków płatnika, zł

Scenariusz	rok 1	rok 2
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny)		
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej		
Bilans wydatków		

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Detriol (kalcytriol) we wnioskowanych wskazaniach, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.03.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Detriol”. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania leku Detriol we wnioskowanych wskazaniach.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.01.2023 r., znak PLR.4500.2373.2022.2.ELA, PLR.4500.2374.2022.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 13.01.2023), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816;**
- **Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.02.2023, znak OT.423.0.1.2023.TG.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 06.03.2023 r. pismem z dnia 02.03.2023 r. W związku z kolejnym niespełnieniem wymagań minimalnych, Agencja skierowała ponownie pismo, znak: OT.423.0.1.2023.7.TG z dnia 10.03.2023 r, z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.03.2023 r. pismem z dnia 30.03.2023 r.

Problem zdrowotny

Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek

ICD-10: E21.1

Wtórna nadczynność przytarczyc to odwracalny stan zwiększonego wydzielania PTH przez wtórnie przerośnięte przytarczycy wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc. W jej powstawaniu uczestniczą: niedobór aktywnych metabolitów witaminy D, hipokalcemia i hiperfosfatemia. Przyczyny: przewlekła choroba nerek (PChN; najczęstsza przyczyna – u wszystkich z GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m²), ostre uszkodzenie nerek, stany chorobowe przebiegające z przewlekłą hipokalcemią, także u chorych po operacjach bariatrycznych. Objawy zależą od choroby podstawowej będącej przyczyną przewlekłej hipokalcemii, czasu jej trwania i sposobu leczenia. Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych na PChN prowadzi do rozwoju tzw. osteodystrofii nerkowej z dużym obrotem kostnym

W sytuacji utrzymującego się pobudzenia przytarczyc do wydzielania PTH dochodzi do ich przerostu i rozrostu. Czynność przerośniętych przytarczyc może z czasem ulec autonomizacji (nadczynność trzeciorzędowa).

Nieleczona trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych (zwapnienia naczyń i zastawek serca), zwapnień w tkankach miękkich, ciężkiej osteodystrofii, upośledzenia odporności oraz niedokrwistości odpornej na leczenie erytropoetyną. Może dochodzić do samoistnych pęknięć ścięgien mięśni. Występuje uporczywy świąd skóry. Nadczynność przytarczyc ustępuje samoistnie u 90% chorych po kilku miesiącach od przeszczepienia nerki.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)

ICD-10: E.20

- **Rzekoma (ICD-10 E20.1)**
Genetycznie uwarunkowana choroba charakteryzująca się opornością tkanek docelowych na PTH wskutek genetycznie uwarunkowanego defektu receptora PTH-PTHrP. Jeżeli oporność obejmuje kości, nosi nazwę zespołu wrodzonej osteodystrofii Albrighta.
- **Pooperacyjna (ICD-10 E89.2)**
Niedoczynność powstała wskutek usunięcia przytarczyc lub ich niedokrwienia w wyniku tyreoidektomii (~80% wszystkich przypadków niedoczynności przytarczyc) lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie szyi (uwaga: niedoczynność przytarczyc może być przejściowa i ustąpić w ciągu <6 mies. po operacji)
- **Idiopatyczna (ICD-10 E20.0)**
Terminem idiopatyczna niedoczynność przytarczyc określano tradycyjnie izolowane upośledzenie funkcji wydzielniczej przytarczyc, niewystępujące u krewnych i o niewyjaśnionej przyczynie. Obecnie wiadomo, że niedoczynność przytarczyc może być konsekwencją bardzo licznych defektów wrodzonych, zarówno odziedziczonych, jak i powstających *de novo*. Może także być konsekwencją wrodzonej aplazji lub hipoplazji gruczołów przytarczycznych, której mogą towarzyszyć inne wrodzone zaburzenia, np.: dysmorficzny układ twarzy, niedobory odpornościowe, obrzęk limfatyczny, neuropatie, głuchota w wyniku uszkodzenia nerwu słuchowego i wady serca.

U coraz większej liczby pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc i hiperkalciurią, ale bez żadnych innych anomalii, można wykazać nowe mutacje w obrębie genu receptora wapniowego (CaSR - calcium sensing receptor).

W grupie idiopatycznej niedoczynności niegdyś mieściła się także autoimmunologiczna niedoczynność przytarczyc. Również i ona ma jednak na ogół tło genetyczne; może być izolowana lub przebiegać z uszkodzeniem innych gruczołów dokrewnych.

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR)

ICD-10: E83.3

Wrodzona krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki.

Odpowiednio wczesne rozpoznanie i leczenie zmniejszają stopień zniekształcenia kości kości i kalectwa. Rokowanie co do życia jest dobre.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023.13), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: coledalciferolum (refundacja apteczna) oraz paricalcitolium (program lekowy B.39).

Cholekalcyferol jest nieaktywną formą witaminy D, w odróżnieniu od wnioskowanego kalcytriolu – aktywnej formy witaminy D i komparatora – alfakalcydolu, który jest jej prekursorem.

Parakalcytol stosowany jest u pacjentów długotrwale leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, stąd nie można go uznać za leczenie opcjonalne wobec wnioskowanego kalcytriolu.

Ankietowany przez Agencję prof. A. Lewiński (konsultant krajowy w dz. endokrynologii), wśród aktualnie stosowanych technologii opcjonalnych wymienia:

- w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek: cynakalcet, parakalcytol oraz inne aktywne pochodne witaminy D: kalcytriol, alfakalcydol;
- w hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc: kalcytriol, alfakalcydol;
- w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej: kalcytriol, alfakalcydol.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają w analizowanych wskazaniach obok kalcytriolu – alfakalcydol.

Aktualnie w powszechnej refundacji nie ma produktów leczniczych zawierających aktywną postać witaminy D.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

Stężenie PTH

W badaniu Kiattisunthorn 2011 we wskazaniu wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami kalcytriolu i alfakalcydolu w zakresie procentowej zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji, MD=1,40 (95%CI: -23,74; 20,94, p = 0,9022; obliczenia wnioskodawcy). Średnie zmiany stężenia PTH w tym punkcie czasowym dla KAL oraz ALFA wynosiły odpowiednio -50,8 (SD: 31,8) p.p. vs -49,4 (SD: 32,5) p.p.. W zakresie średniego stężenia PTH w danych punktach czasowych także nie odnotowano istotnych różnic między grupami, gdzie dla 24. tygodnia w grupie KAL i ALFA stężenie PTH wynosiło odpowiednio 31,2 (SD: 18,9) i 41,8 (31,1) pmol/l, p = 0,33.

W badaniu Moe 2008 po 6 tygodniach wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami KAL i ALFA, 5,44 (SD: 7,44) vs 13,7 (6,98) pmol/l, p = 0,009, wskazująca na większą skuteczność kalcytriolu w redukcji poziomu PTH w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy jednak mieć na uwadze, na co również wskazuje wnioskodawca, że w badaniu stosowano podobne dawki kalcytriolu oraz alfakalcydolu – analogu który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co może wpływać na obserwowane różnice w skuteczności na niekorzyść alfakalcydolu. Badanie to także uwzględnia niewielką liczbę chorych, a okres obserwacji wynosił 6 tyg. (dla porównania, w badaniu Kittisunthorn 2011 były to 24 tyg.). Dodatkowo, w zakresie średniej redukcji stężenia PTH różnice między grupami nie były istotne statystycznie, chociaż liczbowo również wskazywały na przewagę KAL nad ALFA: -26,22 pmol/l (95% CI: -14,9; -37,5) i 6,12 pmol/l (95% CI: -33,3; 21,05), p = 0,13 (MD: -20,1 pmol/l).

W żadnym badaniu nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania predefiniowanego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA (wartość p wyniosła odpowiednio 0,44 oraz 0,6 w badaniach).

Pozostałe parametry laboratoryjne

U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych, zarówno w badaniu Kiattisunthorn 2011 w 24 tyg. jak i w badaniu Moe 2008 w 6 tyg., nie raportowano statystycznie istotnych różnic między grupami KAL i ALFA w zakresie pozostałych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu oraz iloczynu wapnia i fosforu.

Zużycie leków

U chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych w badaniu Kiattisunthorn 2011 średnia dawki leku w populacji ogólnej wyniosła 4,07 (SD: 1,93) µg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (2,78) µg/tydz. w grupie ALFA, różnica była istotna statystycznie $p < 0,001$. Wskazano również, że w obrębie obu grupy w subpopulacji pacjentów z wyjściowym stężeniem parathormonu > 53 pmol/l stosowano istotnie wyższą dawkę leku (KAL lub ALFA) niż u chorych z wyjściowym stężeniem PTH ≤ 53 pmol/l.

Zmiana leczenia (cross over)

Po zakończeniu podstawowego okresu badania Kiattisunthorn 2011 (24 tyg.) u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu $< 1,94$ mmol/l i stężeniem wapnia $< 2,69$ mmol/l, spośród których u 13 (8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA) przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji. Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami, tak wyjściowo, jak i w 24. tygodniu, a także w żadnym innym punkcie czasowym badania.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

Gospodarka wapniowo-fosforanowa

Na końcu badania Saha 2021 (tj. dla punktów końcowych stosowano uśrednienie pomiarów z dwóch ostatnich wizyt kontrolnych) nie wykazano znamienych różnic między KAL vs ALFA w ocenie:

- średniego stężenia fosforanów (odpowiednio 4,9 [SD: 0,6] mg/dl vs 5,0 [SD: 0,7] mg/dl, $p = 0,56$),
- odsetka chorych z hiperfosfatemią (76% vs 75%, $p = 0,99$),
- średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (0,28 [SD: 0,16] mg/mg vs 0,23 [SD: 0,10] mg/mg, $p = 0,29$),
- odsetka chorych z hiperkalciurią (72% vs 75%, $p = 0,99$).

Badacze podali także, że nie odnotowano istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem ($p = 0,23$), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol ($p = 0,24$). Podobny brak istotnych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio $p = 0,40$ i $p = 0,12$).

Pozostałe parametry laboratoryjne

W badaniu Saha 2021 u chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w 6 miesiącu obserwacji nie raportowano istotnych statystycznie różnic między grupami KAL vs ALFA w zakresie parametrów laboratoryjnych, takich jak średnie stężenia:

- 1,25-(OH)D – 32,3 vs 35,3 pg/ml, $p = 0,51$;
- FGF23 – 113 vs 116 pg/ml, $p = 0,88$;
- eGFR – 92 vs 94 ml/min/1,73 m², $p = 0,85$;
- wapnia całkowitego w osoczu – 8,9 vs 8,7 mg/dl, $p = 0,13$;
- 25(OH)D – 47 vs 44 ng/ml, $p = 0,4$.

Zużycie leków

U chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w badaniu Saha 2021 mediana dziennej dawki leku wyniosła 0,75 (0,5; 1,0) µg w grupie KAL i 2,0 (1,0; 2,5) µg w grupie ALFA.

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna

W analizie wnioskodawcy stwierdzono, 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.”

Analiza bezpieczeństwa

Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

U chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych w żadnym z analizowanych badań (Moe 2008 i Kiattisunthorn 2011) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi w tych badaniach definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w badaniach wartość. W badaniu Moe 2008 również nie było istotnej różnicy w odsetku chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

U chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w badaniu Saha 2021 w populacji PP nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i ciężkiej hiperkalcemii między grupami KAL a ALFA. Nie raportowano żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), w postaci kapsułek miękkich, u pacjentów 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;

w ramach refundacji aptecznej, na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Ze względu na brak refundowanych komparatorów stanowiących technologię alternatywną dla kalcytriolu w ocenianych populacjach w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Dla celów analizy przyjęto techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

W opinii Agencji zastosowanie techniki minimalizacji kosztów w przypadku populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych potwierdzających tożsamość (czy też zbliżoną) skuteczność analizowanego schematu terapeutycznego. Dodatkowo, ze względu na jakość dowodów przedstawionych celem oceny skuteczności klinicznej oraz efektywności kosztowej zasadnym byłoby przedstawienie szczegółowej analizy kosztów-konsekwencji wprowadzenia produktu leczniczego Detriol na listę leków refundowanych, uwzględniając nie tylko elementy kosztowe leku wnioskowanego i przyjętych komparatorów, lecz również wyniki zdrowotne uwzględniające inne czynniki (poza biomarkerami) związane z chorobami, w których oceniane substancje mają zastosowanie, np. jakość życia pacjentów, prewencja zdarzeń osteoporotycznych, występowanie zdarzeń nefrologicznych, wydajności nerek, zmiany kostne. Analiza kosztów-użyteczności w ocenianym problemie zdrowotnym, uwzględniając wyżej wymienione czynniki, wiązałaby się z koniecznością budowy zaawansowanej struktury, której wartość decyzyjna miałaby ograniczony charakter ze względu na liczbę założeń koniecznych do przeprowadzenia analizy.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólną (NFZ+pacjent).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja produktu leczniczego Detriol będzie wiązała się ze [redacted] z perspektywy NFZ o [redacted] zł rocznie, natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]

[redacted] Z perspektywy wspólnej oszacowana progowa cena zbytu netto wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł odpowiednio za opakowanie 0,25 µg x 50 kaps. oraz 0,5µg x 30 kaps.

Aktualizacja ceny na dzień 13.03.2023 r. nie zmienia wnioskowania dot. efektywności kosztowej leku.

Uwzględnienie nierefundowanych komparatorów w analizie powoduje trudności w interpretacji efektywności kosztowej ocenianej technologii, ponieważ zakłada stabilność rynku. W czasie analizy weryfikacyjnej na rynku dostępny znalazł się inny preparat zawierający alfakalcydol (Alfacalcidol Softgel), którego średnia 7-dniowa cena na portalu gdziepolek.pl wynosiła na dzień 13.03.2023 r.:

- 0,001 mg x 100 kaps. – 72,67 zł/opak;
- 0,00025 mg x 100 kaps. – 48,88 zł/opak

Zgodnie z danymi historycznymi cena Alfadiolu w roku 2021, gdy nie było problemów z dostępnością do leku, kształtowała się następująco:

- 0,001 mg x 100 kaps. – 19,19 zł/opak;
- 0,00025 mg x 100 kaps. – 10,44 zł/opak

Zgodnie z przeprowadzoną dodatkową analizą Agencji uwzględniono dwa alternatywne komparatory – aktualnie dostępny w ramach importu interwencyjnego Alfacalcidol Softgel oraz Alfadiol, który, zgodnie z listem intencyjnym między GSK a Polpharma sp. z o. o., mógłby ponownie wrócić do obrotu i refundacji. Ze względu na odmienną dawkę leku dostosowano udziały poszczególnych prezentacji opakowań.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż uwzględnienie ww. leków mogłoby wpłynąć na wnioskowanie z AE wnioskodawcy, w szczególności przywrócenie dostępności leku Alfadiol, który był [redacted] względem pozostałych analizowanych technologii. W porównaniu Detriol vs Alfadiol Softgel koszt inkrementalny wnioskowanej technologii wynosi [redacted] zł rocznie, natomiast w porównaniu Detriol vs Alfadiol – [redacted] zł/rok.

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy dodatkowej jest przyjęcie kosztu stosowania Alfadiolu z 2021 roku, jednakże w porównaniu ze zbliżonym lekiem i postacią (Alfacalcidol softgel) cena Alfadiolu (lub leku o innej nazwie handlowej wprowadzony na podstawie współpracy GSK i Polpharma) musiałaby być [redacted], aby zmienić wnioskowanie dot. efektywności kosztowej terapii.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Detriol spowoduje [redacted] wydatków całkowitych o [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy z perspektywy płatnika publicznego, oraz [redacted] wydatków całkowitych o [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej.

Liczbę dorosłych pacjentów kwalifikującej się do zastosowania produktu Detriol, wnioskodawca oszacował na [redacted].

- w 1 roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniły się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).
- w 2 roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniły się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania leku Detriol we wnioskowanych wskazaniach.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>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.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy</u> Ze względu na brak odnalezionych badań dla ocenianej interwencji we wskazaniu: dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna, nie było możliwe wykonanie oddzielnej analizy ekonomicznej dla ww. wskazania, w szczególności przeprowadzenie oceny wyników zdrowotnych. Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna jest chorobą rzadką, stąd zaprojektowanie badań klinicznych o odpowiedniej mocy do wykazania istotnych różnic między porównywanymi technologiami jest mało prawdopodobne. W związku z tym, jak również ze względu na wykazaną równowagę ocenianej interwencji i komparatora w znacznie liczniejszej populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, przyjęto za racjonalne przeprowadzenie wspólnej analizy minimalizacji kosztów w całym zakresie wnioskowanych wskazań.</p> <p><u>Komentarz Agencji</u> Wnioskodawca nie przedstawił analizy kosztów konsekwencji, nie przedstawiono również dowodów określających skuteczność technologii w analizowanej populacji pomimo dwukrotnego wezwania do uzupełnienia.</p>
<p>2) Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy nie przedstawiono oszacowań wyników zdrowotnych uzyskiwanych przez pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologie alternatywne w horyzoncie analizy. Przedstawiono wyłącznie porównanie wyników między technologiami w horyzoncie badań, co nie stanowi oszacowania wyników w horyzoncie analizy.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Przedstawienie w analizie wyników zdrowotnych w horyzoncie badań miało na celu uzasadnienie zastosowanej technologii analitycznej (analiza minimalizacji kosztów). Zgodnie z wytycznymi HTA, analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne. W takim przypadku analiza polega tylko na porównaniu kosztów (AOTMiT 2016). W związku z powyższym, w ramach CMA nie jest zasadne prezentowanie wyników zdrowotnych w horyzoncie analizy.</p>
<p>3) Do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych i przeglądu systematycznego użyteczności stosuje się wymogi: opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu (§5 ust. 12 Rozporządzenia)</p> <p>Uzasadnienie: Zgodnie z uwagą przedstawioną w części dot. analizy klinicznej, aktualnie obowiązuje wzór diagramu PRISMA opublikowany na stronie https://www.prismastatement.org/documents/PRISMA_2020_flow_diagram_new_SRs_v1.docx, natomiast w analizie ekonomicznej wykorzystano poprzedni wzór diagramu.</p>	NIE	<p><u>Odpowiedź wnioskodawcy:</u> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. wskazuje na konieczność opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu, bez wskazania wzoru diagramu. Zgodnie z wytycznymi HTA, zastosowanie diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA jest wymagane w analizie klinicznej; nie wskazano natomiast analogicznych wymagań w odniesieniu do przeglądu użyteczności. Ponadto wykonany przegląd systematyczny nie obejmował „szarej literatury”, a więc zgodnie z danymi ze strony www.guides.lib.unc.edu/prisma zasadnym diagramem PRISMA 2020 jest jego wersja V1, a nie wersja V2, która obejmuje poza bazami danych i rejestrami, także „szarą literaturę”. Wykorzystany w analizie ekonomicznej schemat PRISMA w zupełności spełnia swoją funkcję i jego modyfikacja wskazana przez Agencję nie miałaby żadnego wpływu na wyniki analizy i możliwości wnioskowania na jej podstawie.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4) Pominięto ważny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia)</p> <p>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.).</p>	NIE	<p>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 Detriol. 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 Detriol, 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 Detriol.</p>
Analiza wpływu na budżet		
<p>4) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej (§ 6. ust. 1 pkt 1 oraz ust. 3 Rozporządzenia)</p> <p>Uzasadnienie: 1a) W ramach analizy wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowania liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, nie przedstawiono rocznej liczebności docelowej zgodnej z wnioskiem oraz nie przedstawiono oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. Przedstawione oszacowania dotyczą szerszej populacji, w której stosowany był alfakalcydol pod postacią preparatu Alfadiol czy też Alpha D3 / Alfacalcidol softgel ELC (Alpha-Calcicare). Oszacowania przedstawiono na podstawie zrealizowanych opakowań, co niekoniecznie odwołuje się do liczebności populacji docelowej. Nie przedstawiono oszacowań oddolnych, tj. wychodzących z poziomu epidemiologii, rozpowszechnienia poszczególnych rozpoznaw zgodnych z ICD 10 w populacji generalnej. Dodatkowo należy wskazać, iż oszacowania przedstawiono łącznie dla 3 analizowanych populacji o potencjalnie różnym dawkowaniu, jednocześnie nie wskazując liczby pacjentów, a liczbę terapii (tabela 6 oraz 7 BIA wnioskodawcy).</p>	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „(...) Podjęto próbę oszacowania maksymalnego potencjału rynkowego dla produktu Detriol, tj. epidemiologicznego oszacowania rocznej liczebności chorych którzy spełnialiby wskazania do zastosowania wnioskowanej technologii, w podziale na trzy wskazania. (...):</p> <ul style="list-style-type: none"> • „łączna liczba dorosłych osób z wtórną nadczynnością przytarczyc z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek wynosi 85 964 osób. (...) • szacunkowa liczebność populacji dorosłych z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc wynosi 7 837 chorych. (...) • szacunkowa liczebność populacji dorosłych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną wynosi 484 chorych.” <p>„Oszacowana liczebność wynająca z dostępnej epidemiologii jest [] od rzeczywistej liczby leczonych alfakalcydolem raportowanej przez NFZ (ok. 26 tys. osób; AOTMIT-OT-4350-29/2015). Należy podkreślić, że oszacowanie epidemiologiczne nie uwzględnia odsetka rzeczywiście leczonych analogami witaminy D, ponadto jest obciążone znacznym stopniem niepewności, gdyż dane dotyczące rozpowszechnienia rozważanych jednostek chorobowych w Polsce są bardzo skąpe lub niedostępne. W związku powyższym wnioskodawca podtrzymuje stanowisko, że bardziej wiarygodnych oszacowań wpływu na budżet dostarcza analiza oparta na prognozach historycznego rzeczywistego zapotrzebowania na alfakalcydol.”</p>
<p>1b) W ramach analizy wskazano, iż lek Detriol nie był dostępny dla pacjentów w ramach importu interwencyjnego (wg informacji przekazanej przez Wnioskodawcę [będącego jednocześnie dystrybutorem innego produktu zawierającego calcitriol - Decostriolu], dostępny limit produktu Decostriol został już wyprzedany i produkt ten nie</p>	NIE	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „Tak jak to przedstawiono w analizach dla leku Detriol, dostępność na rynku prezentacji produktu Detriol w opakowaniu 100 kapsułek jest tymczasowa, a po wprowadzeniu do obrotu produktu Detriol w opakowaniu 90 kapsułek (niezależnie od jego statusu refundacji),</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>będzie obecny na polskim rynku do końca grudnia 2022 r.), jednakże zgodnie z informacjami przedstawionymi na portalu gdziepolek.pl (który to portal jest źródłem części danych uwzględnionych w analizie) wskazano, iż lek był dostępny (pełnopłatny) dla pacjentów przed złożeniem wniosku refundacyjnego, tj. 07.12.2022 r. (...). Należy zaznaczyć, iż w obrocie dostępny jest lek w opakowaniu 100 kapsułek, gdzie wniosek refundacyjny dotyczy opakowania zawierającego 90 kapsułek. Powyższe wskazuje, iż technologia mogła być stosowana przez pacjentów, co stoi w sprzeczności do przedstawionego założenia o braku pacjentów stosujących produkt leczniczy Detriol (rozdział 3.3. BIA wnioskodawcy).</p>		<p>prezentacja Detriol 100 kaps. nie będzie już dostępna na rynku. Przedstawione przez Analityków Agencji dane dotyczące dostępności leku Detriol dotyczą właśnie postaci 100 kaps., której dostępność zakończy się z wyczerpaniem zapasów aptek. W związku z tym wspomniane dane nie powinny być brane pod uwagę w ocenie założeń przedłożonej analizy wpływu na budżet dla wnioskowanego produktu.”</p> <p>„Wnioskowaną technologię stanowi produkt leczniczy Detriol w opakowaniu zawierającym 90 kapsułek, w związku z czym informacje przedstawione w rozdziale 3.3 BIA wnioskodawcy dotyczą wyłącznie ww. prezentacji leku, która obecnie nie jest stosowana w populacji docelowej.”</p> <p><u>Komentarz Agencji:</u> Wnioskodawca przyjął założenie że produkt leczniczy Detriol nie jest obecnie stosowany w Polsce. Tymczasem produkt leczniczy Detriol 100 kapsułek jest dostępny w aptekach zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie gdziepolek.pl (stan na 27.03.2023).¹¹</p>
<p>2) BIA nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podobnie do punktu 1. przedstawiono oszacowania liczby terapii, a nie liczby pacjentów, którzy z terapii mogliby skorzystać.</p>	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: Stosowne wyjaśnienia przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 1.</p>
<p>3) BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W analizie nie przeprowadzono oszacowań ilościowej prognozy rocznych wydatków w przypadku braku objęcia refundacją ocenianej technologii. W oszacowaniach w scenariuszu istniejącym (przykładowo tabela 16. BIA) uwzględniono wyłącznie produkt leczniczy w opakowaniu 90 kapsułek (wnioskowany) pomijając dostępność technologii w opakowaniu 100 kapsułek (dostępny na rynku).</p>	NIE	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „Dostępność na rynku prezentacji produktu Detriol w opakowaniu 100 kapsułek jest tymczasowa, a po wprowadzeniu do obrotu produktu Detriol w opakowaniu 90 kapsułek (niezależnie od jego statusu refundacji), prezentacja Detriol 100 kaps. nie będzie już dostępna na rynku. Scenariusz istniejący reprezentuje przewidywany stan przyszły (w horyzoncie analizy wpływu na budżet) w sytuacji braku refundacji wnioskowanej technologii (Detriol 90 kaps.), a nie stan obecny na dzień przeprowadzenia analizy. W związku z powyższym, założenie w tym scenariuszu braku obecności produktu aktualnie dostępnego na rynku, który zgodnie z deklaracją wnioskodawcy zostanie wycofany z obrotu wraz z wprowadzeniem wnioskowanej technologii, należy uznać za uzasadnione.”</p>
<p>4) BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podobnie do sytuacji przedstawionej w pkt. 3. Dodatkowo, nie uwzględniono przejścia części pacjentów z technologii nier refundowanej na refundowaną oraz podziału na trzy wskazania kliniczne.</p>	NIE	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: Przyjęty w scenariuszu nowym udział rynkowy produktu Detriol 90 kaps. () w pierwszych dwóch latach refundacji) wynikał z przewidywanej przez wnioskodawcę maksymalnej wielkości dostaw, co omówiono szczegółowo w Rozdziale 3.4.2 AWB. Należy podkreślić, że ograniczenie wielkości dostaw produktu Detriol częściowo wynikają ze stosunkowo krótkiego terminu ważności, w związku z czym istnieje duże ryzyko przeterminowania się partii niewykorzystanego produktu przy założeniu zbyt optymistycznego zapotrzebowania, zwłaszcza w obliczu prawdopodobnej kontynuacji wydawania zgód na czasowe dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych z innych rynków (import interwencyjny kalcytriolu i alfakalcydolu), z pełną odpłatnością świadczeniobiorców. Na rynku leków aptecznych częste jest również zjawisko istotnego udziału sprzedaży postaci pełnopłatnych leków, które znajdują się na wykazie leków refundowanych (np. preparaty hydrokortyzonu). Ponieważ można przypuszczać, że dla części pacjentów koszty stosowania np. produktu Alpha D3 są do zaakceptowania, możliwe, że będą oni kontynuować</p>

¹¹ Strona: [https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsu ki/statystyki?pvId=276094](https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsu%20ki/statystyki?pvId=276094) ;

Strona [https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsu ki/statystyki?pvId=276816](https://www.gdziepolek.pl/produkty/117921/detriol-kapsu%20ki/statystyki?pvId=276816) (dostęp: 27.03.2023)

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>tę terapię mimo wprowadzenia refundacji produktu Detriol. Jednocześnie należy zauważyć, że zmiana terapii np. z alfakalcydolu na kalcytriol wymaga czasowego ścisłego monitorowania pacjenta przez lekarza, co może w niektórych przypadkach stanowić barierę dla przestawienia się pacjenta na inny produkt. Brak uwzględnienia podziału na trzy wskazania kliniczne wynika z następujących przesłanek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rozważane wskazania kliniczne stanowią jedno wskazanie refundacyjne – w takim przypadku nie ma obowiązku przeprowadzenia analizy w podziale na subpopulacje - dane dotyczące udziału poszczególnych wskazań w liczbie leczonych nie są dostępne, brak również wiarygodnych danych nt. średniej dawki w podziale na poszczególne wskazania.”
<p>5) BIA nie zawiera tabelarycznego zestawienia wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 rozporządzenia oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 rozporządzenia (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza nie zawiera danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczby populacji docelowej, w tym potencjalnej liczby osób poniżej 18 roku życia, dla których lek nie może być refundowany zgodnie ze złożonym wnioskiem (rejestracja wyłącznie w populacji osób dorosłych), a także w populacji niezgodnej ze wskazaną dla leku Detriol w porównaniu z lekiem Alfadiol.</p>	?	<p>Odpowiedź wnioskodawcy: „Oszacowanie epidemiologiczne populacji docelowej przedstawiono w odpowiedzi na Uwagę 1. do analizy wpływu na budżet.”</p>

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Chesher 2018	Chesher D, et al. Outcome of adult patients with X-linked hypophosphatemia caused by PHEX gene mutations. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2018; 41(5):865-876
Connor 2015	Connor J, et al. 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, et al. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in X-linked hypophosphatemic rickets: Diagnostic imaging and risk factors. <i>J Endocr Soc</i> 2019; 3(5):1053-1061
Hansen 2019	Hansen S, et al. 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
Kiattisunthorn 2011	Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. <i>Nephrology (Carlton)</i> 2011; 16(02.01.1900):277-284.
McKenna 2019	McKenna MJ, et al. Congenital hypophosphatemia 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
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
Saha 2021	Saha S, Sreenivas V, Goswami . Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2021; 106(7):2092-2102
Shanbhogue 2018	Shanbhogue VV, et al. 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
Shanbhogue 2015	Shanbhogue VV, et al. 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, et al. 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ATA 2018	Lisa A Orloff LA i in. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. <i>Thyroid</i> . 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29.
Haffner 2019	Haffner D I in. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphatemia. <i>Nat Rev Nephrol</i> . 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5.
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). <i>Kidney Int Suppl</i> . 2017;7:1–59.
Khan 2022	Khan AA i in. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. <i>J Bone Miner Res</i> 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub 2022 Nov 14.
Mantovani 2018	Giovanna Mantovani G i in. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. <i>Nat Rev Endocrinol</i> 2018 Aug;14(8):476-500. doi: 10.1038/s41574-018-0042-0.
NICE 2021	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline. Published: 25 August 2021. www.nice.org.uk/guidance/ng203 [dostęp: 03.04.2023]

Pozostałe publikacje

AOTMiT-OT-4350-29/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum) 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 alfacalcydolem strona: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/145/AWA/145_OT_4350_29_PARICALCITOL_TEVA_AWA_2016.01.08.pdf (dostęp: 31.03.2023 r.)
Bennour 2022	Bennour I, Haroun N, Sicard F, Mounien L, Landrier J-F. Vitamin D and obesity/adiposity—a brief overview of recent studies. <i>Nutrients</i> . 2022;14(10):2049.
Brandt 2002	Brandt L. Pharmacokinetics of 1,25(OH)2D3 and 1alpha(oh)d3 in normal and uraemic men. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> . 2002;17(5):829–42.
ChPL Lek Detriol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol (08.2022)
Coudenys 2019	Coudenys E, Van Meerhaeghe T, Unuane D, Buyl R, Bravenboer B. Long-term treatment with calcitriol in postsurgical hypoparathyroidism leads to renal function decline. <i>Hormone and Metabolic Research</i> . 2019;51(06):362–6.
Kubicka 2008	Kubicka k, Kawalec W, red.. <i>Pediatrics. Podręcznik dla studentów</i> . Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
mp.pl – Podręcznik pediatrii	mp.pl – Podręcznik pediatrii https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrics/chapter/B42.1.3.38.4.1 . [dostęp: 03.04.2023]

mp.pl – Interna – Mały podręcznik	mp.pl – Interna – Mały podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.2.2 . [dostęp: 03.04.2023]
	mp.pl – Interna – Mały podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.2.3 . [dostęp: 03.04.2023]
	mp.pl – Interna – Mały podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.19.1.6.1 . [dostęp: 03.04.2023]
	mp.pl – Interna – Mały podręcznik https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1 . [dostęp: 03.04.2023]
mp.pl – Dla pacjentów	mp.pl – Dla pacjentów https://www.mp.pl/pacjent/objawy/176020.hipokalcemia [dostęp: 03.04.2023]
Rosery 2006	Rosery H, Bergemann R, Marx SE, Boehnke A, Melnick J, Sterz R, et al. Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis. Clinical Drug Investigation. 2006;26(11):629–38.
Stuss 2023	Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. Clinical efficacy and safety of use of alfacalcidol and calcitriol in daily endocrinological practice. Endokrynologia Polska. 2023;74(1):16–24.
Zgliczyński 2011	Zgliczyński W., red. Wielka Interna. Endokrynologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.