



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 45/2023 z dnia 17 kwietnia 2023 roku

w sprawie oceny 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

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Detriol (calcitriolum), kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816;*
- *Detriol (calcitriolum), kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823,*

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 (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR).*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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 parathormonu (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. Najczęstszą przyczyną jest przewlekła choroba nerek (PChN), ostre uszkodzenie nerek, stany chorobowe przebiegające z przewlekłą hipokalcemią, także u chorych po operacjach bariatrycznych. Wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu PChN prowadzi do rozwoju tzw. osteodystrofii nerkowej z dużym obrotem kostnym. 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 erytropoetyngą.

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.
- Pooperacyjna (ICD-10 E89.2) - powstała wskutek usunięcia przytarczyc lub ich niedokrwienia w wyniku tyreoidektomii lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie szyi
- Idiopatyczna (ICD-10 E20.0) - o innej przyczynie dziedzicznej, czy niewyjaśnionej.

Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ICD-10: E83.3) - wrodzona krzywica hipofosfatemiczna charakteryzuje się zaburzeniami mineralizacji kośćca związanymi z hipofosfatemią wtórną do utraty fosforanów przez nerki.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: cholecalcyferol (refundacja apteczna) oraz parykalcytol (program lekowy B.39). Jednak cholecalcyferol jest nieaktywną formą witaminy D, w odróżnieniu od wnioskowanego kalcytriolu i komparatora – alfakalcydolu, który jest jej prekursorem. Parakalcytol stosowany jest u pacjentów dializowanych, czyli nie jest alternatywą dla kalcytriolu.

Istniejące wytyczne kliniczne wymieniają w analizowanych wskazaniach kalcytriol i alfakalcydol.

Dowody naukowe

Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

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 zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji. 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, ale stosowano podobne dawki kalcytriolu oraz alfakalcydolu – analogu który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu. W żadnym badaniu nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania predefiniowanego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA. W obu badaniach nie było statystycznie istotnych różnic między grupami KAL i ALFA w zakresie pozostałych parametrów laboratoryjnych. Średnie dawki leku w populacji ogólnej wyniosła 4,07 (SD: 1,93) $\mu\text{g}/\text{tydz.}$ w grupie KAL i 6,85 (2,78) $\mu\text{g}/\text{tydz.}$ w grupie ALFA, różnica była istotna statystycznie.

Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

Na końcu badania Saha 2021 nie wykazano znamiennych różnic między KAL vs ALFA w ocenie średniego stężenia fosforanów, odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu, odsetka chorych z hiperkalciurią. 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

Brak badań porównujących oba leki.

Problem ekonomiczny

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Nie ma refundowanych komparatorów stanowiących technologię alternatywną dla kalcytriolu w ocenianych populacjach. Dla celów analizy przyjęto techniki analizy minimalizacji kosztów (CMA). Zastosowanie tej techniki w przypadku populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną nie jest uzasadnione ze względu na brak dowodów naukowych. [redacted]

[redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy refundacja produktu leczniczego Detriol będzie wiązała się ze [redacted] z perspektywy NFZ.

W 2021 roku był dostępny Alfadiol, który kosztował 0,001 mg x 100 kaps. – 19,19 zł/opak i 0,00025 mg x 100 kaps. – 10,44 zł/opak. W dodatkowej analizie Agencji uwzględniono także alternatywny komparator aktualnie dostępny w ramach importu interwencyjnego - Alfacalcidol Softgel. Przeprowadzona analiza wykazała, że w porównaniu Detriol vs Alfacalcidol Softgel koszt inkrementalny wynosi [redacted] zł rocznie, natomiast w porównaniu Detriol vs Alfadiol – [redacted] zł/rok.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Objęcie refundacją leku Detriol spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania leku Detriol we wnioskowanych wskazaniach.

Główne argumenty decyzji

- *Pomimo udowodnionej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Detriol (kalcytriol), jego finansowanie będzie wiązało się ze znacznym wzrostem obciążeń dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.1.2023 „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”; 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.