



**Rekomendacja nr 3/2023
z dnia 14 lutego 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego: Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu,
monowodorofosforan sodu dwuwodnego)
we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego), we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna.

Uzasadnienie rekomendacji

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi (europejskimi i światowymi) podawanie soli fosforanowych i aktywnych analogów witaminy D jest konwencjonalną terapią krzywicy hipofosfatemicznej (XLH). Wytyczne GDG 2022 (ang. *guidelines development group*) zalecają wdrożenie tego leczenia zaraz po rozpoznaniu XLH i podawanie soli fosforanowych (w dawce 20-60 mg/kg masy ciała dla dzieci i 750–1,600 mg na dobę dla dorosłych).

Wytyczne BPAPG 2020 (ang. *British Paediatric and Adolescent Bone Group*) wskazują jednak, że takie postępowanie nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy.

Należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano dowodów naukowych w postaci publikacji naukowych, spełniających kryteria włączenia, a także dodatkowych materiałów dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji, pochodzących z FDA, czy EMA lub innych źródeł.

Pod uwagę wzięto jednak opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii, który wskazał, że po objęciu refundacją ocenianej technologii byłaby ona stosowana u 90-100% pacjentów z uwagą, że w przypadku dzieci odsetek może być niższy ze względu na brak możliwości dzielenia tabletki na części. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie stosowanej obecnie u wszystkich chorych technologii, jaką jest roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu. Ekspert podkreśla, że dostęp do wnioskowanej technologii i jej refundacja są bardzo oczekiwane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów, którzy często mają problem z realizacją recept ze względu na trudności z pozyskaniem przez apteki/hurtownie substancji chemicznych do wykonania roztworu.

Z uwagi na niskie koszty jednostkowe oraz ograniczone wskazanie, całkowite wydatki z budżetu płatnika szacowane są w maksymalnej wysokości 330 tys. zł w populacji osób dorosłych oraz 165 tys. zł w populacji pediatrycznej.

Produkt leczniczy Reducto specjal nie jest zarejestrowany w Polsce, a na terenie UE dopuszczony do obrotu jedynie w Niemczech. Produkt leczniczy Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) docelowo byłby sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977).

Biorąc pod uwagę powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości zasadne jest wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Reducto specjal we wskazaniu krzywica hipofosfatemiczna.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego), tabletki 602 mg + 360 mg, we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub po niemowlęcym, prowadzących do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrastania.

Krzywica hipofosfatemiczna to najczęściej występująca i najlepiej poznana choroba w wyżej opisanej grupie schorzeń. Związana jest z chromosomem X (XLH, ang. *X-linked hypophosphatemia*) i występuje z częstością 1/20 000 urodzeń. Spowodowana jest mutacją w genie PHEX (ang. *phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the chromosome X*), zlokalizowanym na chromosomie X w rejonie Xp22.2-p22.1. Gen PHEX koduje syntezę endopeptydazy PHEX, rozkładającej białko FGF23. Mutacja w tym genie powoduje zwiększenie poziomu FGF23 we krwi, co doprowadza do zwiększenia utraty fosforanów w nerkach oraz zmniejszenia syntezy 1,25(OH)₂D₃.

Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia. Dominującymi objawami są: zniekształcenia kończyn, zwłaszcza kończyn dolnych, zahamowanie wzrostu, zaburzone proporcje ciała (krótkie kończyny) oraz nieprawidłowości dotyczące zębów (tworzenie ropni okołozębowych, zmniejszona mineralizacja zębiny).

Według konsensusu belgijskich ekspertów częstość występowania krzywicy hipofosfatemicznej sprzężonej z chromosomem X na świecie oszacowano na 3,9-5 przypadków na 100 000 żywych urodzeń, bez dowodów na zmienność etniczną. Inne źródła podają częstość występowania niższą niż 1:20 000, np. 1,4 na 100 000 w Wielkiej Brytanii czy 1,7 na 100 000 w Norwegii. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce została oszacowana na ok. 16 osób na podstawie dostępnych danych statystycznych. Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego został określony jako 90% - 100% (oszacowania własne Eksperta). Należy zaznaczyć, że w przypadku dzieci odsetek ten może być niższy z uwagi na brak możliwości przyjmowania leku w postaci tabletki. Dostępne źródła informacji nie pozwalają na dokładne oszacowanie liczby chorych w populacji dziecięcej i osób dorosłych.

Rzadziej występuje autosomalnie dominująca krzywica hipofosfatemiczna (ADHR, ang. *autosomal-dominant hypophosphatemic rickets*), klinicznie podobna do XLH. ADHR spowodowana jest mutacją w genie kodującym białko FGF23. Dochodzi do zmiany w strukturze aminokwasowej białka (arginina

zastępowana jest glutaminą w pozycji 176 lub 179), co powoduje zwiększenie stężenia we krwi FGF23 opornego na degradację. Prowadzi to do hiperfosfaturii, a tym samym do hipofosfatemii i osteomalacji. Autosomalna dominująca krzywica hipofosfatemiczną (ADHR) znacznie mniej powszechna, dotyka tylko ok. 100 osób na całym świecie. Brak jest dokładnych danych na temat liczby chorych w Polsce.

Do krzywic hipofosfatemicznych należą też rzadziej występujące: krzywica dziedziczna autosomalnie recesywnie (ARHR), zespół paraneoplastyczny, a także krzywica związana z zespołem McCune'a-Albrighta.

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla produktu leczniczego Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna, są recepturowe mieszanki fosforanowe zawierające jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu, w dawce 40–70 mg/kg mc./d w ilości 3–8 dawek, optymalnie bez przerwy nocnej oraz burosumab.

W tygodniu poprzedzającym leczenie preparatami fosforanów oraz w trakcie leczenia stosuje się aktywne metabolity witaminy D, w celu zapobiegania wystąpieniu lub zaostrzeniu wcześniej istniejącej wtórnej nadczynności przytarczyc, hiperkalciurii i w efekcie nefrokalcynozie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dwuwodorofosforan potasu i monowodorofosforan sodu dwuwodnego, wg BPABG 2020 (ang. *British Paediatric and Adolescent Bone Group*) powodują przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy.

Wg niemieckiej ulotki informacyjnej do produktu Reducto specjal, wskazania rejestracyjne obejmują leczenie i profilaktykę kamicy szczawianowo-wapniowej oraz hipofosfatemii.

Na podstawie rejestru produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej URPL można wskazać, że produkt leczniczy Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego), tabletki 602 mg + 360 mg nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce. Produkt posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Niemczech (data wydania pozwolenia: 28.02.2005).

Produkt leczniczy Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) docelowo byłby sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 1977) tzn. na podstawie recepty oraz zapotrzebowania wystawionego przez lekarza w podmiocie wykonującym działalność leczniczą na produkt leczniczy stosowany w podmiocie wykonującym działalność leczniczą lub na produkt leczniczy stosowany poza podmiotem wykonującym działalność leczniczą, którego zasadność wystawienia została potwierdzona przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Produkt taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa),

którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach przeszukania nie zidentyfikowano dowodów naukowych, spełniających kryteria włączenia, którymi były: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu, o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg w populacji pacjentów z krzywicą hipofosfatemiczną

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL, FDA, EMA.

Ekspert kliniczny w dziedzinie endokrynologii stwierdził, że po objęciu refundacją ocenianej technologii byłaby ona stosowana u 90-100% pacjentów, choć w przypadku dzieci odsetek może być niższy ze względu na brak możliwości dzielenia tabletki na części. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje zastąpienie stosowanej obecnie u wszystkich chorych technologii, jaką jest roztwór magistralny zawierający jednowodny i/lub dwuwodny fosforan sodu. Ekspert podkreśla, że dostęp do wnioskowanej technologii i jej refundacja są bardzo oczekiwane zarówno przez lekarzy, jak i pacjentów, którzy często mają problem z realizacją recept ze względu na trudności z pozyskaniem przez apteki/hurtownie substancji chemicznych do wykonania roztworu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Koszt rocznej terapii dla dorosłego pacjenta został wyliczony na podstawie dawkowania wg informacji podanej w ulotce produktu leczniczego dla wskazania: hipofosfatemia. Zgodnie z tym dorosły pacjent powinien przyjmować od 5 do 8 tabletek na dobę (3 g – 4,9 g fosforanu). Koszt 1 tabletki to ok. 0,94 PLN, obliczony na podstawie średniej ceny opakowania produktu leczniczego (100 tabl.), oszacowanej przez Agencję. Koszt roczny stosowania leku został obliczony przy założeniu, że pacjent nie zmienia dawkowania leku w trakcie terapii:

- Przy dawce minimalnej (5 tabletek na dobę): 1 715,50 PLN

- Przy dawce maksymalnej (8 tabletek na dobę): 2 744,80 PLN

Koszt rocznej terapii dla dziecka również został oszacowany na podstawie dawkowania wg informacji podanej w ulotce produktu leczniczego dla wskazania: hipofosfatemia. Zgodnie z ww. dokumentem u dzieci nie należy przekraczać dawki dobowej 50 mg fosforanów na kg masy ciała. W związku z brakiem informacji o możliwości podzielenia tabletki na mniejsze dawki jako jednostkę minimalną przyjęto 1 tabletkę, a przedstawione szacunki nie obejmują całej populacji pediatrycznej, lecz uwzględniają jedynie populację dzieci o masie ciała pow. 12 kg. Koszt 1 tabletki to ok. 0,94 PLN, obliczony na podstawie średniej ceny opakowania produktu leczniczego (100 tabl.), oszacowanej przez Agencję. Koszt roczny stosowania leku został obliczony przy założeniu, że pacjent nie zmienia dawkowania leku w trakcie terapii:

Przy dawce minimalnej (1 tabletkę na dobę, do 24 kg masy ciała): 343,1 PLN

- Przy dawce maksymalnej (4 tabletki na dobę, od 48 kg masy ciała): 1 372,4 PLN.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach określenia wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce refundacji produktu leczniczego Reducto specjal w populacji określonej we wniosku przeprowadzono oszacowanie uwzględniając: koszt substancji czynnej, ilość zużywanego leku oraz wielkość populacji docelowej.

Pod uwagę wzięto koszt i ilość zużywanej substancji czynnej oraz wielkość populacji pacjentów chorych na krzywicę hipofosfatemiczną w latach 2019-2021. Jako źródło kosztu uwzględniono informację o cenie leku przedstawioną w Zleceniu MZ, informacje o cenie leku pochodzącą ze stron aptek internetowych. Wielkość populacji w określonych wskazaniach zawartych w Zleceniu

MZ oszacowano na podstawie dostępnych danych GUS. Roczne zużycie fosforanów na jednego pacjenta określono na podstawie dawkowania przedstawionego w wytycznych klinicznych.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet koszt ponoszony przez NFZ na finansowanie Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) w ciągu jednego roku wyniesie w scenariuszu min. 205 860 PLN, a w scenariusz max. 329 376 PLN w populacji osób dorosłych oraz min. 41 172 PLN, a w scenariusz max. 164 688 PLN w populacji dzieci pow. 12 kg i przyjętej maksymalnej dawce 4 tabletek/doba.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania: NICE 2018 (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*), BPABG 2020 (ang. *British Paediatric and Adolescent Bone Group*), GDG 2022 (ang. *guidelines development group*).

Nie odnaleziono polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia krzywicy hipofosfatemicznej.

Odnalezione wytyczne uznają doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D za konwencjonalną terapię XLH. Wytyczne GDG 2022 zalecają wdrożenie tego leczenia zaraz po rozpoznaniu XLH u dzieci i podawanie soli fosforanowych (w dawce 20-60 mg/kg masy ciała dla dzieci i 750-1,600 mg na dobę dla dorosłych). Wytyczne BPAPG 2020 wskazują jednak, że takie postępowanie nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, ale zwiększają ryzyko nefrokalcynozy.

Według wytycznych GDG 2022/BPAPG 2020/ NICE 2018 możliwe jest także leczenie burosumabem. Wytyczne GDG 2022 dopuszczają leczenie rhGH u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy ALP i parathormonu są kontrolowane. W przypadku dorosłych z objawową XLH zaleca się leczenie konwencjonalne w celu zmniejszenia osteomalacji i jej konsekwencji oraz poprawy zdrowia jamy ustnej.

Nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego). Preparat jest ogólnodostępny w aptekach niemieckich, bez recepty.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 12.10.2022 (znak pisma: PLD.45340.2534.2022.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Reducto specjal, dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego, tabletki 602 mg + 360 mg na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy 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.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodudwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2023 z dnia 2 stycznia 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodudwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna,
2. Raport nr WS.4211.3.2022.ZZCh dotyczący produktu leczniczego: Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna, data ukończenia: 28.12.2022.