



## Rekomendacja nr 30/2023

z dnia 27 marca 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH)

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).

#### Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy One-Alpha (alfacalcidol) jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w leczeniu hipokalcemii, wtórnej nadczynności przytarczyc oraz osteodystrofii. Oceniane wskazanie tj. krzywica hipofosfatemiczna jest zatem wskazaniem off-label.

Wyniki odnalezionych badań dotyczących ocenianej technologii sugerują, że leczenie złożone z alfacalcydolu i fosforanów może wpływać na poprawę w zakresie stężeń markerów kostnych oraz gęstości mineralnej kości. Wskazane badania wykazały istotnie mniejszą częstość występowania deformacji u dorosłych leczonych w dzieciństwie alfacalcidolem w stosunku do nie leczonych. Ponadto obserwowano istotnie wyższe wartości zjonizowanego wapnia i FGF23 w surowicy (odpowiednio  $p = 0,01$  i  $0,008$ ) oraz istotnie niższe wartości TPO4/GFR i fosforanu w surowicy ( $p = 0,001$  i  $0,008$ ) w porównaniu z pacjentami nigdy nieleczonymi.

Stosowanie alfacalcydolu jest zalecane w wytycznych postępowania medycznego. Wytyczne wydane przez NICE 2018, BPABG 2020 i GDG 2022 obok doustnych soli fosforanowych, stosowanie aktywnych analogów witaminy D (w tym alfacalcydolu) uznają za konwencjonalną terapię w krzywicy hipofosfatemicznej. Należy mieć na uwadze, że istnieją alternatywne technologie bardziej skuteczne i lepiej tolerowane przez pacjentów.

Uwzględniono ponadto, że produkt leczniczy zawierający substancję czynną alfacalcidol – (Alfadiol) był refundowany w analizowanym wskazaniu do końca 2021 roku. Wg zaktualizowanych założeń, szacuje się, że roczny koszt leczenia 30 osób wyniesie ok. 42 tys. zł.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego One-Alfa (alfacalcidol) w analizowanym wskazaniu.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg

we wskazaniu krzywica hipofosfatemiczna (XLH) 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. 2555 z późn. zm.).

## Problem zdrowotny

Krzywice to heterogenna grupa schorzeń ogólnoustrojowych manifestujących się zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej w okresie niemowlęcym lub poniemowlęcym, prowadzącymi do ujemnego bilansu wapnia i/lub fosforanów w ustroju, a w konsekwencji do zaburzeń mineralizacji tkanki kostnej, deformacji kości i nieprawidłowego wzrostu. W większości przypadków problem dotyczy ujemnego bilansu wapnia i/lub niedoboru, zaburzenia aktywacji lub funkcji witaminy (działanie receptorowe lub pozareceptorowe) mającej udział w regulacji gospodarki wapniowej. Znacznie rzadziej powodem są zaburzenia gospodarki fosforanowej manifestujące się jako heterogenna grupa krzywic hipofosfatemicznych.

Termin krzywice hipofosfatemiczne obejmuje choroby:

- zależne od fosfatony FGF23 (sprzężona z chromosomem X, autosomalnie dominująca autosomalnie recesywna krzywica hipofosfatemiczna, XHR),
- powodowane mutacjami różnych genów zaangażowanych w regulację resorpcji fosforu w nerkach (PHEX, FGF23, DMP1, ENPP1), która indukuje wzrost poziomu krążącego FGF23,
- niezależne od FGF23, takie jak wrodzona krzywica hipofosfatemiczna z hiperkalciurią (HHRH), uwarunkowaną mutacjami w genie kodującym (zależny od sodu transporter fosforu SLC34A3).

Najczęściej występująca i najlepiej poznana jest krzywica hipofosfatemiczna związana z chromosomem X (XLH, ang. X-linked hypophosphatemia). Występuje z częstością 1/20 000 urodzeń. Klinicznie choroba zazwyczaj ujawnia się w pierwszych dwóch latach życia.

Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce została oszacowana na ok. 16 osób na podstawie dostępnych danych statystycznych.

## Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 roku.

U chorych w omawianym wskazaniu stosowana jest suplementacja fosforanów jako leczenie objawowe. Alfacalcidol stosowany jest jako element kompleksowej terapii konwencjonalnej u pacjentów ze stwierdzoną krzywicą hipofosfatemiczną.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w ramach importu docelowego pacjentom w analizowanym wskazaniu dostarczane są leki zawierające kalcytriol.

W grudniu 2022 roku oceniono zasadność importowania leku Reducto specjal zawierającego roztwór dwuwodorofosforanu potasu oraz monowodorofosforanu sodu dwuwodnego stosowanego

w omawianym wskazaniu. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa były pozytywne co do wydawania zgody na refundację Reducto specjal w imporcie docelowym.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy One-Alpha zawiera alfakalcydol, który ulega w wątrobie szybkiej konwersji do 1,25-dihydroksywitaminy D3, metabolitu witaminy D3, który pełni rolę regulatora metabolizmu wapnia i fosforanów. Dzięki tej szybkiej konwersji terapeutyczne zalety alfa-D3 (alfakalcydolu) są praktycznie takie same jak 1,25-dihydroksywitaminy D3. Główny efekt polega na zwiększeniu stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D3 we krwi i zwiększeniu w ten sposób wchłaniania wapnia i fosforanów w jelitach, nasileniu mineralizacji kości, obniżeniu stężenia parathormonu w osoczu, a także ograniczeniu resorpcji kości ze złagodzeniem bólu kości i mięśni.

One-Alpha (alfacalcidol) jest wskazany u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w: leczeniu hipokalcemii, wtórnej nadczynności przytarczyc oraz osteodystrofii.

Oceniane wskazanie, tj. krzywica hipofosfatemiczna jest wskazaniem off-label.

Do końca 2021 r. w analizowanym wskazaniu refundacją objęty był jedyny produkt leczniczy zawierający substancję czynną alfakalcidol – Alfadiol - w ramach kategorii dostępności w aptece na receptę. Wraz z wejściem w życie Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2021 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., lek ten przestał być refundowany. Zgodnie z Komunikatem MZ z dnia 22.09.2022 r. przyczyną tego było wycofanie leku przez podmiot odpowiedzialny.

### **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 analizie klinicznej uwzględniono dwa badania retrospektywne (Beck-Nielsen 2012, Rafaelsen 2016) dotyczące pacjentów ze stwierdzoną krzywicą hipofosfatemiczną, u których stosowano alfakalcidol i roztwory fosforanów.

Włączono również przekrojowe badanie (Hansen 2018, Shanbhogue 2017) oceniające metabolizm kostny oraz potencjalne skutki terapii alfakalcydolem i fosforanami u pacjentów z krzywicą dziedziczną w porównaniu:

- ze zdrowymi osobami stanowiącymi grupę kontrolną (Hansen 2018),
- z grupą nieleczoną (Shanbhogue 2017).

Uwzględniono ponadto publikację zawierającą opisy 27 przypadków chorych ze stwierdzoną dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną (McKenna 2018).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Rafaelsen 2016

Objawy dentystyczne wydawały się być mniej powszechne u pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed 1. rokiem życia, co sugeruje znaczenie prawidłowej mineralizacji zębiny przed wyrzynaniem się zębów. Z drugiej strony rozpoczęcie leczenia przed ukończeniem 1. roku życia nie doprowadziło do poprawy wskaźnika z-score wzrostu podczas ostatniej zarejestrowanej konsultacji.

Leczenie fosforanem i witaminą D poprawiło homeostazę mineralną i krzywicę, ale nie w pełni skorygowało odchylenie osi szkieletu i w mniejszym stopniu skorygowało niedobór wzrostu w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

#### Beck-Nielsen 2012

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności leczenia w okresie dziecięcym objawiającym się w pomiarach antropometrycznych ani ocenie ciężkości szkieletu w porównaniu z brakiem leczenia.

#### Hansen 2018, Shanbhogue 2017

Nie stwierdzono istotnej różnicy w obszarowej gęstości mineralnej kości (aBMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodra między grupami nieleczonymi i leczonymi. Średnia zmiana aBMD w okresie badania nie różniła się między nieleczonymi i leczonymi pacjentami z XLH w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (odpowiednio -0,1% vs. - odpowiednio 3,4%;  $p = 0,769$ ).

Mimo faktu iż stężenie zjonizowanego wapnia było wyższe aP<sub>04</sub> niższe w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną (odpowiednio  $p = 0,015$  i  $p = 0,026$ ), średnia zmiana w czasie dla obu tych parametrów wykazywała tendencję spadkową w grupie leczonej ( $p = 0,057$  i  $p = 0,080$ , odpowiednio). PTH i 1,25(OH)2D nie różniły się istotnie między grupami i nie zmieniały się istotnie w okresie badania. Chociaż FGF23 było wyższe, a TmP<sub>04</sub>/GFR niższe w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną (odpowiednio  $p = 0,016$  i  $p = 0,002$ ), zmiana S-FGF23 w okresie badania nie różniła się istotnie ( $p = 0,235$ ) i TmP<sub>04</sub>/GFR wykazywały jedynie tendencję spadkową w grupie leczonej w czasie ( $p = 0,063$ ). CTX był wyższy w grupie leczonej w porównaniu z grupą nieleczoną ( $p = 0,022$ ) i nadal wzrastał w grupie leczonej w okresie badania ( $p = 0,044$ ), P1NP nie różnił się znacząco między grupami i nie zmieniał się znacznie w czasie.

Wyniki sugerują, że chociaż leczenie w wieku dorosłym wiązało się ze wzrostem resorpcji kości, nie powodowało utraty masy kostnej, jak wykazano ze stabilnego aBMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i biodra. Autorzy badania sugerują iż kontynuacja konwencjonalnego leczenia dorosłych z krzywicą hipofosfatemiczną jest bezpieczna w przypadku aBMD.

#### *Bezpieczeństwo*

Działania niepożądane One Alpha są podobne do tych, które występują przy nadmiernym spożyciu witaminy D. Hiperkalcemia i prawdopodobnie zaostrenie hiperfosfatemii są częstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi po zastosowaniu leku u pacjentów z osteodystrofią nerek. Podwyższony poziom wapnia i fosforu zwiększa ryzyko zwapnienia w przetrzutach i może przyspieszyć pogorszenie czynności nerek u niektórych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

Podczas stosowania środków zawierających w składzie alfakalcydol występowały: choroby nerek i układu moczowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leku – dostępna jest niewielka liczba badań i o niskiej jakości.

#### **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 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

*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.*

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo w 2022 roku (w miesiącach sierpień-wrzesień) wydano :25 opakowań One-Alfa 1 µg (7 decyzji dla 7 różnych numerów PESEL), 10 opakowań One-Alfa 0,5 µg (5 decyzji dla 5 różnych numerów PESEL) oraz 2 opakowania One-Alfa 0,25 µg (pojedyncza decyzja dla pojedynczego numeru PESEL).

Sumaryczny koszt importu leku wyniósł:

- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,25 µg – 320 zł (160 zł za opakowanie);
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 0,5 µg – 2 640 zł (264 zł za opakowanie);
- One Alfa Alfacalcidol kapsułki 1 µg –10 100 zł (404 zł za opakowanie).

### **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 2022 r. poz. 2555, 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.*

Wielkość populacji docelowej, tj. od 13 do 30 pacjentów przyjęto na podstawie danych ze zlecenia MZ, danych epidemiologicznych oraz opinii eksperta.

Oszacowano, że roczny koszt importu leku One-Alfa dla wariantów populacyjnych: 13, 18 i 30 pacjentów wynosić będzie odpowiednio: 18,22 tys. zł, 25,23 tys. zł, 42,05 tys. zł.

Podkreślenia wymaga fakt, iż powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem alfakalcydolu, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie produktu leczniczego One-Alfa byłoby wskazane.

#### **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 trzy dokumenty wytycznych klinicznych wydanych przez NICE 2018, BPABG 2020 i GDG 2022.

Według ww. rekomendacji doustne podawanie soli fosforanowych w kilku dawkach dziennie i aktywnych analogów witaminy D (w tym alfakalcydolu) uznaje się za konwencjonalną terapię w krzywicy hipofosfatemicznej.

Wytyczne GDG 2022 zalecają wdrożenie leczenia zaraz po rozpoznaniu choroby 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).

W dokumencie BPAPG 2020 podkreśla się jednak, że takie postępowanie nie leczy patofizjologii podwyższonej hipofosfatemii wywołanej przez FGF23, a powoduje jedynie przejściowy wzrost stężenia

fosforanów w surowicy. Aktywne analogi witaminy D mogą zapobiegać nadczynności przytarczyc, zwiększając natomiast ryzyko nefrokalcynozy.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują, że opcją może być leczenie burosumabem. Lek można podawać od 1 roku życia, po potwierdzeniu diagnozy badaniem radiologicznym, i kontynuować do zakończenia wzrostu kostnego. Leczenie burosumabem zaleca się rozważyć w przypadkach występowania uporczywych dolegliwości bólowych kości i/lub stawów i/lub osteomalacją, przy złamaniach rzekomych lub złamaniach związanych z osteomalacją oraz przy niewystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne.

Wytyczne GDG 2022 dopuszczają leczenie rhGH u dzieci o niskim wzroście, pod warunkiem, że poziomy fosfatazy alkalicznej i parathormonu są kontrolowane.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego produktu wydaną przez Zorginstituut Nederland (ZIN) w 2022 roku.

ZIN sugeruje refundowanie alfacalcidolu, kalcitriolu i dihydrotachysterolu u pacjentów ze schorzeniami, które zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2854.2022.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH), 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. 2555, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 30/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 30/2023 z dnia 20 marca 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).
2. Raport nr OT.4211.20.2022 dotyczący produktu leczniczego: One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna (XLH).