



## **Rekomendacja nr 45/2023**

**z dnia 20 kwietnia 2023 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego**

**Detriol (kalcytriol)**

**we wskazaniu: leczenie 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 u osób dorosłych**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Detriol (kalcytriol) we wskazaniu: leczenie 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 u osób dorosłych w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30% w kategorii dostępności: lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń,

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Detriol opiera się na wynikach randomizowanych badań klinicznych Kiattisunthorn 2011, Moe 2008 oraz Saha 2021. Pierwsze z wymienionych badań, obejmujące pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekłe dializowanych, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami kalcytriolu (KAL) i alfakalcydolu (ALFA) w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego; zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji. W badaniu Moe 2008, po 6 tygodniach obserwacji, 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 zaznaczyć, że badanie to obejmowało jedynie 5 pacjentów w grupie KAL i 5 pacjentów w grupie ALFA. Ponadto, 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. W badaniach Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008 nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania predefiniowanego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA. W obu badaniach (Kiattisunthorn 2011, Moe 2008) nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami KAL i ALFA w zakresie pozostałych parametrów laboratoryjnych. Ponadto, badanie Saha 2021 nie wykazało istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6 miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów otrzymujących kalcytriol ( $p = 0,23$ ), ani u pacjentów otrzymujących alfakalcydol ( $p = 0,24$ ). Podobny brak istotnych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p=0,12$ ).

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

Populację dorosłych pacjentów kwalifikujących się do zastosowania produktu Detriol, wnioskodawca oszacował na [redacted]

[redacted] w I roku (wydatki inkrementalne zmieniały się względem wyników analizy podstawowej) i [redacted] w II roku [redacted] (wydatki inkrementalne zmieniały się [redacted] względem wyników analizy podstawowej).

W ocenie wzięto także pod uwagę zróżnicowanie cen produktów leczniczych z tej klasy leków. Prócz dostępnego jeszcze kilka miesięcy temu produktu leczniczego Alfadiol, w dniu 27 marca br. Agencja wydała pozytywną rekomendację dla refundacji produktu leczniczego One Alfa we wskazaniu krzywica hipofosfatemiczna z ceną za opakowanie [redacted] ceny wnioskowanych wielkości opakowań. Koszt terapii jednego pacjenta w perspektywie płatnika publicznego może ulec obniżeniu w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Detriol w porównaniu do leczenia finansowanego w trybie importu docelowego, natomiast wzrosnąć może wielkość dopłaty pacjenta (odpłatność ryczałtowa vs 30%).

Z racji znacznie szerszego zakresu wskazań refundacyjnych wzrosnie także całkowity wpływ na budżet płatnika. Ryzyko z tym związane wymagać może [redacted]

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla leku Detriol. W większości odnalezionych wytycznych klinicznych 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 niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek (stadium GFR G3a do G5), nie zalecają rutynowego stosowania kalcytriolu i analogów witaminy D. W opinii KDIGO zasadne jest zarezerwowanie stosowania tych substancji dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (stadium GFR G4 do G5) z ciężką i postępującą nadczynnością przytarczyc. Ponadto, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 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. 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 m<sup>2</sup> (kategoria GFR G4 lub G5), jeśli niedobór witaminy D został skorygowany, a objawy zaburzeń mineralno-kostnych 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).

Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, [REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Detriol, Calcitriolum, kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816, Detriol, Calcitriolum, kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30 %.

### **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 parathormonu (PTH) wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc. Spowodowana jest: niedoborem aktywnych metabolitów witaminy D, hipokalcemią i hiperfosfatemią, związanymi z przewlekłą chorobą nerek (PChN), ostrym uszkodzeniem nerek, stanami chorobowymi przebiegającymi z przewlekłą hipokalcemią, a także stanem po operacjach bariatrycznych. Objawy zależą od choroby podstawowej będącej przyczyną przewlekłej hipokalcemii, czy od czasu jej trwania. 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 także dochodzić do samoistnych pęknięć ścięgien mięśni. 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

Hipokalcemia to zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy <2,25 mmol/l (<9 mg/dl). Długotrwała hipokalcemia prowadzi do zaburzeń rozwoju zębów, zaćmy, zmian skórnych (skóra sucha, łuszcząca się), zaburzeń rozwoju umysłowego oraz zaburzeń neurologicznych. Dotyczy zwykle dzieci z wrodzoną niedoczynnością przytarczyc. Niedoczynność przytarczyc możemy podzielić na rzekomą, pooperacyjną i idiopatyczną. Niedoczynność rzekoma (ICD-10 E20.1) to genetycznie uwarunkowana choroba, charakteryzująca się opornością tkanek docelowych na PTH wskutek defektu receptora PTH-PTHrP,

jeżeli oporność obejmuje kości, nosi nazwę zespołu wrodzonej osteodystrofii Albrighta. Niedoczynność pooperacyjna (ICD-10 E89.2) powstaje wskutek usunięcia przytarczyc lub ich niedokrwienia w wyniku tyreoidektomii (~80% wszystkich przypadków niedoczynności przytarczyc) lub innych zabiegów chirurgicznych w obrębie szyi (może być przejściowa i ustąpić w ciągu <6 mies. po operacji). Niedoczynnością idiopatyczną przytarczyc (ICD-10 E20.0) 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 (ang. *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 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 i kalectwa. Rokowanie jest dobre.

Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że w latach 2014 - 2022 (pierwsze półrocze) rozpoznano 7 361 pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (ICD-10: E21.1) wśród 45 905 pacjentów z nadczynnością przytarczyc ogółem. Rozpoznano 9 pacjentów z niedoczynnością przytarczyc (ICD-10: E20) z hipokalcemią (ICD-10: E83.5) i 24 604 pacjentów z niedoczynnością przytarczyc bez hipokalcemii, 2 600 pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną (ICD-10: E83.3) wśród 2 693 pacjentów z rozpoznaną krzywicą ogółem.

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.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako technologię alternatywną wybrano alfakalcydol. Wybór uzasadniono wytycznymi klinicznymi, aktualną sytuacją chorych wymagających podawania aktywnych biologicznie postaci witaminy D i ograniczonym dostępem do tej formy leczenia, a także opinią konsultanta krajowego w dziedzinie endokrynologii, który wśród aktualnie stosowanych technologii opcjonalnych wymienia cynakalcet, parakalcytol oraz inne aktywne pochodne witaminy D (kalcytriol, alfakalcydol) w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, kalcytriol oraz alfakalcydol w hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc i w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

Wybór komparatora uznano za zasadny. Należy jednak zaznaczyć, że wybrany przez wnioskodawcę komparator nie jest aktualnie refundowany w refundacji aptecznej. Produkt leczniczy One Alfa jest finansowany ze środków publicznych w trybie importu docelowego we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kalcytriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) jest jednym z aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub>, który normalnie wytwarzany jest w nerkach ze swojego prekursora, 25-hydroksycholekalcyferolu (25-HCC) i wspomaga wchłanianie wapnia w jelitach i reguluje mineralizację kości. Produkt leczniczy Detriol normalizuje wchłanianie wapnia w jelitach u pacjentów z osteodystrofią nerkową i przyczynia się do normalizacji lub zmniejszenia podwyższonego stężenia fosfatazy zasadowej i parathormonu w surowicy krwi.

Zmniejsza bóle kostne i mięśniowe oraz koryguje zmiany histologiczne w przebiegu włóknistego zapalenia kości i innych zaburzeń mineralizacji. U pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, ze zmniejszonym stężeniem kalcytriolu w osoczu, leczenie kalcytriolem zmniejsza kanalikową eliminację fosforanów i normalizuje rozwój kości w połączeniu z równoczesnym leczeniem fosforanami. Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się przez 3 do 5 dni.

### **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 3 badania pierwotne z randomizacją, bez zaślepienia, porównujące kalcytriol (KAL) z alfakalcydołem (ALFA), w tym:

- 2 badania we wskazaniu- wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych; Kiattisunthorn 2011 (badanie jednośrodkowe, obserwacja 23,1 (SD: 2,6) tyg., 17 pacjentów w grupie KAL i 15 pacjentów w grupie ALFA), Moe 2008 (badanie prowadzone w 3 ośrodkach, czas trwania badania 16 tyg., 5 pacjentów w grupie KAL i 5 pacjentów w grupie ALFA),
- 1 badanie dotyczące populacji chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (Saha 2021, badanie jednośrodkowe, obserwacja ok. 24 tyg., 25 pacjentów w grupie KAL i 20 pacjentów w grupie ALFA)

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.

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

- 5 badań dla kalcytriolu: Chesher 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 case studies).

Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań Kiattisunthorn 2011, Moe 2008 i Saha 2021 zostało ocenione za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration. Wykazano średnie ryzyko błędu systematycznego w badaniach Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008 oraz niskie ryzyko błędu w badaniu Saha 2021.

Charakterystyka punktów końcowych ocenianych w badaniach:

*Pierwszorzędowe punkty końcowe*

- Procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni (Kiattisunthorn 2011),
- Zmiana stężenia PTH wyrażonego w pmol/l (Moe 2008),
- Średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetek chorych z hiperkalciurią (Saha 2021).

*Pozostałe punkty końcowe (wybrane)*

Kiattisunthorn 2011

- odsetek pacjentów z docelowym stężeniem PTH,
- zmiany stężenia wapnia i fosforu 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 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>,
- bezpieczeństwo.

Moe 2008

- stężenie 1,25- dihydroksywitaminy D<sub>3</sub>,
- odsetek chorych z terapeutycznym zakresem stężenia PTH,
- ocena stężenia wapnia skorygowanego, fosforanów i iloczynu 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 > 4,8mmol<sup>2</sup> /l<sup>2</sup>,
- odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki leków wiążących fosforany,
- bezpieczeństwo.

Saha 2021

- ocena stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D i FGF23 w osoczu (odpowiedź bioadaptacyjna),
- średnie eGFR,
- średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu oraz średnie stężenie 25(OH)D,
- bezpieczeństwo.

*Skuteczność*

Wyniki randomizowanego badania klinicznego Kiattisunthorn 2011

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami kalcytriolu i alfakalcydolu w zakresie procentowej zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji, we wskazaniu wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych – MD=1,40 (95%CI: -23,74; 20,94, p = 0,9022). 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.

Wyniki randomizowanego badania klinicznego Moe 2008

Po 6 tygodniach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami KAL i ALFA w zakresie zmiany stężenia PTH wyrażonego w pmol/l i wynosiły one odpowiednio 5,44 (SD: 7,44)

vs 13,7 (6,98) pmol/l,  $p = 0,009$ . Wskazywać może to na większą skuteczność kalcytriolu w redukcji poziomu PTH w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy jednak mieć na uwadze, 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).

W obu badaniach (Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008) raportowano odsetki chorych uzyskujących określone stężenie PTH – w badaniu Kiattisunthorn 2011 wynosiło ono 16-32 pmol/l, a w badaniu Moe 2008 wynosiło 10-20 pmol/l. W żadnym z badań nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania określonego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA (wartość  $p$  wyniosła odpowiednio 0,44 oraz 0,6). U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych, zarówno w badaniu Kiattisunthorn 2011 w 24 tyg. obserwacji, jak i w badaniu Moe 2008 w 6 tyg. obserwacji, 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 ( $p$  dla wszystkich pozostałych punktów końcowych  $>0,05$ ).

#### Wyniki randomizowanego badania klinicznego Saha 2021

Główne punkty końcowe badania odnosiły się do gospodarki wapniowo-fosforanowej organizmu. Uśrednienie pomiarów dotyczących punktów końcowych, dokonane po dwóch ostatnich wizytach kontrolnych nie wykazało 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 hiperkalcemią (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-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p = 0,12$ ).

Ponadto, 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 m<sup>2</sup>,  $p = 0,85$ ), wapnia całkowitego w osoczu (8,9 vs 8,7 mg/dl,  $p = 0,13$ ), 25(OH)D (47 vs 44 ng/ml,  $p = 0,4$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

#### Wyniki randomizowanego badania klinicznego Kiattisunthorn 2011, Moe 2008 i Saha 2021:

Nie stwierdzono istotnych różnic ( $p > 0,05$ ) 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 odnotowano istotnej różnicy w odsetku chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany. Ponadto, w badaniu Kiattisunthorn 2011 wykazano, 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. U chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc w badaniu Saha 2021 nie odnotowano istotnych różnic ( $p > 0,05$  lub brak danych) w częstości występowania hiperkalcemii i ciężkiej hiperkalcemii między grupami KAL a ALFA. Nie raportowano żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

## Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

### *ChPL Detriol*

Do działań niepożądanych odnotowywanych bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należy hiperkalcemia, do działań występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: ból głowy, ból brzucha, nudności, wysypka i zakażenie dróg moczowych. 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 D<sub>3</sub>. 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  $> 6 \text{ mg}/100 \text{ mL}$  lub  $> 1,9 \text{ mmol/L}$ , może wystąpić kalcyfikacja widoczna radiologicznie. U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, rumień, świąd i pokrzywka. 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*

Istnieje ścisła zależność pomiędzy leczeniem kalcytriolem a rozwojem hiperkalcemii. Hiperkalcemia może prowadzić do uogólnionego zwapnienia naczyń krwionośnych, nefrokalcynozy i zwapnień innych tkanek miękkich. Gdy tylko stężenie wapnia w surowicy wzrośnie o  $1 \text{ mg}/100 \text{ mL}$  ( $0,25 \text{ mmol/L}$ ) powyżej normy ( $9-11 \text{ mg}/100 \text{ mL}$  lub  $2,25-2,750 \text{ mmol/L}$ ), 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. 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 ciężkimi 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 zalecanej 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.

### *Ograniczenia analizy*

Nie odnaleziono badań dla trzeciego wskazania, tj. dla dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej, wg Wnioskodawcy dla tej populacji brakuje dowodów klinicznych, które pozwoliłyby formalnie porównać skuteczność kalcytriolu i alfakalcydolu.

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 obejmowały niewielkie próby (odpowiednio 32 i 5 chorych). W przypadku hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc uwzględniono jedno badanie:



Saha 2021 – próba ta, podobnie jak wspomniane wyżej, nie była liczna (obejmowała 45 chorych).

Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### 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.*

*Oszacowany 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.*

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz NFZ i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatora (alfakalcydol) jest [redacted]. Koszt inkrementalny wynosi [redacted]. Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy refundacja leku Detriol będzie wiązała się z [redacted] względem terapii alfakalcydolem w ramach perspektywy wspólnej analizy. Jednakże wynik ten należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na niepewność przyjętych założeń.

Wyniki analizy progowej

Cena progowa leku Detriol, przy której koszt stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted] dla opakowania 0,25 µg x 90 kaps. oraz [redacted] dla opakowania 0,5 µg x 90 kaps.

Powyższe progowe ceny zbytu netto są [redacted] niż CZN zaproponowana przez wnioskodawcę.

### *Ograniczenia analizy*

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 analizie klinicznej wnioskodawcy.

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 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).

Kolejne ograniczenie wynika także z porównania względem technologii dostępnych w ramach importu interwencyjnego, który może zostać ograniczony w przypadku pojawienia się technologii zarejestrowanej i refundowanej na terenie kraju. Ograniczenie importu może spowodować istotne zmiany w zakresie oceny ekonomicznej analizowanej technologii.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

### **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. 463 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.*

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.

### **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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, tj. pacjenta). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

W analizie rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. 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.

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 kapsułek miękkich.

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 odpowiednio w I i II roku analizy, z perspektywy wspólnej.

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

Wyniki analizy wrażliwości

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

- w 1 roku (wydatki inkrementalne zmieniały się od względem wyników analizy podstawowej),
- w 2 roku (wydatki inkrementalne zmieniały się od 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.

Ograniczenia analizy

Ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Szczegółowe ograniczenia znajdują się w AWA.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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 w ocenianych wskazaniach.*

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

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).

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

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

*Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek (NICE 2021, KDIGO 2017)*

W zaburzeniach mineralnych i kostnych, w przewlekłej chorobie nerek (PChN), NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) rekomenduje suplementację witaminy D, a jeśli niedobór witaminy D został skorygowany, a objawy zaburzeń mineralno-kostnych w PChN nadal się utrzymują, należy zastosować alfakalcydol lub kalcytriol u pacjentów z GFR poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kategoria GFR G4 lub G5). Poziom dowodów i siła tej rekomendacji nie zostały ustalone.

KDIGO 2017 (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). w leczeniu zespołu zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN (kategoria GFR G3a do G5) u pacjentów niedializowanych sugeruje nie stosować rutynowo kalcytriolu i analogów witaminy D (Rekomendacja 2C), a zarezerwować ich stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z kategorią GFR G4 do G5, z ciężką i postępującą nadczynnością przytarczyc (poziom dowodów i siła tej rekomendacji nie zostały ustalone). U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek o kategorii GFR 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 (Rekomendacja 2B). 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). 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).

*Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma) (ATA 2018, Khan 2022, Mantovani 2018)*

Do pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc odnosi się ATA 2018 (ang. *American Thyroid Association*), wskazując, że w każdym typie niedoczynności przytarczyc zalecane jest stosowanie doustnego wapnia oraz kalcytriolu (brak klasyfikacji poziomu dowodów i siły rekomendacji). Do idiopatycznej niedoczynności przytarczyc (na podstawie ogólnych wytycznych dla leczenia hypoPT) odnosi się Khan 2022 wskazując na następujące rekomendacje „GRADE”: 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, złagodzenie objawowej hipokalcemii przy jednoczesnym unikaniu hiperkalciurii, unikanie hiperkalciurii podczas terapii wapniem i aktywnym analogiem witaminy D, dążąc do niskich prawidłowych poziomów wapnia w osoczu, unikanie hiperfosfatemii, zaleca się podawanie suplementów wapnia podczas posiłków, aby służyły one jako substancje wiążące fosforany, w razie potrzeby wdrożenie diety niskofosforanową u dorosłych oraz rozważne stosowanie terapii aktywnym analogiem witaminy D. W wytycznych nie określono konkretnie siły rekomendacji i poziomu dowodów wg skali GRADE. Do rzekomej niedoczynności przytarczyc odnosi się międzynarodowy konsensus ekspertów (Mantovani 2018). 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 hiperkalcemii (A++).

*Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (ang. hereditary hypophosphataemic rickets – HPDR)- Haffner 2019*

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). 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 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).

*Rekomendacje refundacyjne*

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

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.01.2023 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.2373.2022.2.ELA, PLR.4500.2374.2022.2.ELA) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,25 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420816, Detriol, Calcitriolum, Kapsułki miękkie, 0,5 mcg, 90, kaps., GTIN: 05907464420823 w kategorii: w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lek na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska 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 nadciśności 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.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. 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 nadciśności 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,
2. Raport nr OT.423.0.1.2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Detriol (kalcytriol) we wskazaniu: u osób dorosłych w leczeniu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadciśności 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. Data ukończenia: 15.03.2023r.