

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

RAYALDEE (CALCIFEDIOL)

Tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D.

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

DATA DA DECISÃO DA DESISTÊNCIA DO PROCESSO (A PEDIDO DO TITULAR DE AIM):

04/10/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Calcifediol

Nome do medicamento: Royaldee

Apresentações:

- Royaldee – 30 unidades, Cápsula mole de libertação prolongada, 0.03 mg, nº registo 5802012;
- Royaldee – 90 unidades, Cápsula mole de libertação prolongada, 0.03 mg, nº registo 5823679.

Titular da AIM: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France SASU

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Não aplicável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Royaldee (Calcifediol) foi sujeito a avaliação de comparticipação, *para tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D.*

Face aos comparadores calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol o medicamento foi considerado equivalente.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de comparticipação, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença renal crónica (DRC) associa-se a uma progressiva deterioração da homeostasia mineral com alterações dos níveis séricos e tecidulares de cálcio, fósforo, hormona paratiroideia (PTH), 25 e 1,25 vitamina D, FGF-23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) e da hormona do crescimento. Estas alterações levam ao aparecimento de doença óssea e cardiovascular, num processo que é conhecido por CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder*).

A CKD-MBD manifesta-se através de alterações analíticas do cálcio, fósforo, PTH e vitamina D; alteração da qualidade do osso por alteração da mineralização, turnover e volume ósseo e pela presença de calcificações vasculares e de outros tecidos moles. Estas alterações no metabolismo mineral e ósseo são uma importante causa de morbilidade, diminuição da qualidade de vida, aumento do risco de fraturas e aumento da mortalidade cardiovascular.

A fisiopatologia da CKD-MBD é complexa e são vários os fatores encontrados durante a progressão da DRC que contribuem para a doença mineral óssea, nomeadamente a hiperfosfatemia, a deficiência de vitamina D e hipocalcemia.

A prevalência destes distúrbios minerais aumenta à medida que a DRC progride. O hiperparatiroidismo secundário (HPTS), definido com como $PTH > 65 \text{ pg/ml}$ foi documentado em 56% dos doentes com TFGe inferior a 60 ml/min; em doentes com TFGe $< 20 \text{ ml/min}$ a prevalência aumenta para mais de 80% dos doentes.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O tratamento da CKD-MBD assenta no tratamento e prevenção das alterações minerais que estão na génese desta doença óssea e cardiovascular, ou seja, prevenção/tratamento da hiperfosfatemia, hipocalcemia, deficiência de vitamina D e o HPTS.

O tratamento da hiperfosfatemia passa pela redução da ingestão de fósforo e captadores de fósforo. A hipocalcemia é evitada através da correção da hiperfosfatemia e do défice de vitamina D.

A deficiência de vitamina D é definida, tal como na população em geral, como níveis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) inferiores a 20 ng/ml. Recomenda-se que estes doentes sejam suplementados com vitamina D nativa para alvo de 25(OH)D de 30-60 ng/ml. A suplementação com vitamina D nativa pode ser efetuada com ergocalciferol (vitamina D2), colecalciferol (vitamina D3) ou calcifediol. Alguns estudos mostraram maior eficácia do colecalciferol

comparativamente ao ergocalciferol, dada a semivida mais prolongada e melhor perfil de segurança.

O calcifediol é uma pro-hormona da forma ativa da vitamina D3 (1,25 di-hidroxivitamina D3 ou calcitriol). O Royaldee é uma formulação de libertação prolongada (LP) do calcifediol, levando a um aumento gradual dos níveis séricos de 25(OH)D. Este aumento resulta num aumento progressivo da 1,25 Vitamina D3, promovendo assim uma diminuição sustentada da PTH.

O calcifediol não necessita de metabolização no fígado como as restantes vitaminas D nativas, uma vez que já se encontra hidrolisado na posição 25, podendo assim ser benéfico em síndromes de má absorção, doenças hepáticas, doentes obesos ou que apresentem HPTS significativo.

A correção da hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D previne em alguns doentes o desenvolvimento de HPTS. Em doentes com DRC estágio 3-5, não em diálise, o nível adequado de PTH não é conhecido. É expectável que ocorra um aumento da PTH que corresponde a uma resposta adaptativa adequada e frear esta resposta não está recomendado. Contudo, em alguns doentes, que desenvolvem HPTS severo e progressivo (mais do que uma avaliação da PTH) está recomendada a vitamina D ativa (calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol). Não está recomendado o uso de calcimiméticos em pré-dialise

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o benefício adicional de calcifediol “para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de calcifediol.

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com doença renal crónica, estágio 3 ou 4, com hiperparatireoidismo secundário, e insuficiência ou deficiência de vitamina D	Calcifediol	– Alfacalcidol – Calcitriol – Colecalciferol – Paricalcitol

Termos de comparação

Tabela 2: Termos de comparação¹

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	A dose inicial de Royaldee é de 30 microgramas, administrados por via oral uma vez por dia, ao deitar, pelo menos 2 horas depois de uma refeição. Antes do início do tratamento o cálcio sérico deve estar abaixo de 2,45 mmol/l, o fósforo sérico deve estar abaixo de 1,78 mmol/l. A dose deve ser aumentada para 60 microgramas após aproximadamente 3 meses, se a paratormona intacta permanecer acima do intervalo terapêutico desejado, individualizado por doente. Antes da titulação para a dose mais alta, o cálcio sérico deve estar abaixo de 2,45 mmol/l, o fósforo sérico deve estar abaixo de 1,78 mmol/l e a 25-hidroxivitamina D sérica deve estar abaixo de 162 nmol/l. Geralmente, o tratamento é contínuo.
	Medicamento comparador	Alfacalcidol – 0,25 a 0,50 mcg/dia Calcitriol – 0,25 a 0,50 mcg/dia Paricalcitol - deve ser administrado diariamente ou três vezes por semana, em dias alternados. A dose inicial baseia-se nos níveis basais da iPTH, se for ≤500 pg/ml, a dose é 1 µg diariamente ou 2 µg três vezes por semana. Se iPTH>500 pg/ml, a dose é 2 µg diariamente ou 4 µg três vezes por semana. A dose deve ser individualizada com base nos níveis séricos ou plasmáticos da iPTH, com monitorização do cálcio e fósforo séricos.
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4.Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Doença cardiovascular	9	Crítica
Qualidade de Vida	8	Crítica
Fraturas	8	Crítica
Dor óssea	7	Crítica
Normalização da Vitamina D	6	Importante
Diminuição da PTH	6	Importante
Calcificações vasculares	6	Importante
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos globais	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

O TAIM submeteu dois estudos comparando calcifediol com placebo (CTAP101-CL-3001, CTAP101-CL-3002), e uma publicação de uma revisão sistemática da literatura (RSL) e meta-análise em rede comparando calcifediol com paricalcitol. Não foi submetido o relatório da revisão sistemática da literatura, nem o relatório técnico com a meta-análise em rede, por o estudo ser da iniciativa dos investigadores. A Comissão considera que a informação incluída na publicação é insuficiente para uma avaliação de tecnologias de saúde.

Os estudos CTAP101-CL-3001, CTAP101-CL-3002, por não compararem calcifediol com os comparadores de interesse, foram considerados que, isoladamente, não eram relevantes para a presente avaliação.

A meta-análise em rede comparando calcifediol com paricalcitol será descrita de forma resumida.

Descrição dos estudos incluídos na comparação indireta

Meta-análise em rede comparando calcifediol com paricalcitol²

O estudo de Franchi *et al* incluiu uma revisão sistemática da literatura (RSL)², para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos para o hiperparatiroidismo secundário na população com doença renal crónica, não em diálise, com o objetivo de efetuar uma comparação entre calcifediol e paricalcitol através de uma meta-análise em rede.

A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre calcifediol e paricalcitol. Assim, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede. Foram identificados 9 estudos, dois estudos comparando calcifediol com placebo (Sprague *et al* 2014; Sprague *et al* 2016), e sete estudos comparando paricalcitol com placebo (Alborzi *et al*; Coyne *et al* 2006; Coyne *et al* 2013; Lundwall *et al*; Thadhani *et al*; Wang *et al*; Zoccali *et al*).

Para cada medida de resultado, foi usado um modelo para estimar o efeito médio relativo do tratamento e respetivos intervalos credíveis a 95%. Para as comparações foi utilizado o modelo de efeitos-aleatórios, e foram utilizadas técnicas *Bayesianas*.

As características basais dos doentes incluídos na rede de evidência são apresentadas na Tabela 4.

A comparação entre calcifediol e paricalcitol, não mostrou uma diferença com significado estatístico na redução dos níveis de paratormona (diferença 14,2 pg/ml; IC95% -21,4 a 50,0).

Tabela 4: *Características basais dos doentes (estudo de Franchi et al)*

Author (year)	Study inclusion in networks	Study arms	Dose	Number of patients	Age	% female	Baseline eGFR (mL/min/1.73m ²)	Baseline PTH (pg/mL)	Baseline calcium (mg/dL)	Baseline phosphate (mg/dL)	Baseline vitamin D (25(OH)D) (ng/mL)
Panel A: Publications comparing extended-release calcifediol to placebo											
Sprague (2014) (17)	PTH, Ca, P	ER calcifediol	30 µg/day	13	58.2	53.8	36.7	156.3	9.3	3.8	21.1
		ER calcifediol	60 µg/day	17	64.7	41.2	42.6	118.5	9.3	3.6	23.6
		Placebo	NA	31	62.8	64.5	38.7	145.7	9.4	3.5	19.7
Sprague (2016) (20)	PTH, Ca, P	ER calcifediol	30 µg/day for weeks 0-12 with possible up titration to 60 µg/day weeks 13-26, based on levels of PTH, 25(OH)D and calcium	285	66.0	49.8	30.6	147.2	9.2	3.7	19.9
		Placebo	NA	144	64.9	50.0	32.0	148.9	9.2	3.8	19.3
Summary Panel A:				507 (sum)	63.7 (average)	52.0 (average)	36.3 (average)	144.0 (average)	9.3 (average)	3.7 (average)	19.9
Panel B: Publications comparing paricalcitol to placebo											
Alborzi (2008) (16)	PTH	Paricalcitol	1 µg/day	8	72.6	25.0	47.5	66.8	9.5	3.2	N/A
		Paricalcitol	2 µg/day	8	67.5	25.0	47.4	76.0	9.5	3.3	N/A
		Placebo	NA	8	68.4	0.0	44.0	124.9	9.3	3.4	N/A
Coyne (2006) (15)	Ca, P	Paricalcitol	Starting dose 1 µg/day or 2 µg thrice weekly if PTH <500 pg/mL or 2 µg/day or 4 µg thrice weekly if PTH ≥500 pg/mL, with subsequent dose titration based on levels of PTH, calcium and phosphate (average daily dose of 1.36 µg/day)	107	63.6	32.0	23.1	265.0	9.3	4.0	N/A
		Placebo	NA	113	61.8	33.0	23.0	280.0	9.4	4.0	N/A
Coyne (2013) (18)	PTH, Ca, P	Paricalcitol	1 µg/day	93	64.0	29.0	40.0	97.0	9.3	3.9	N/A
		Paricalcitol	2 µg/day	95	65.0	27.0	42.0	91.0	9.4	3.8	N/A
		Placebo	NA	93	65.0	35.0	39.0	105.0	9.3	3.8	N/A
Lundwall (2015) (19)	PTH, Ca, P	Paricalcitol	1 µg/day	12	66.1	8.0	38.9	68.8	9.1	3.4	28.7
		Paricalcitol	2 µg/day	12	70.8	33.0	42.1	66.0	9.1	3.4	27.8
		Placebo	NA	12	59.1	25.0	41.6	87.7	9.1	3.1	25.9
Thadhani (2012) (5)	PTH, Ca, P	Paricalcitol	Starting dose 2 µg/d with possible downtitration to 1 µg/d based on levels of calcium	115	64.0	31.3	36.0 ¹	100.0 ¹	9.6 ¹	3.7 ¹	N/A
		Placebo	NA	112	66.0	29.5	31.0 ¹	106.0 ¹	9.6 ¹	3.5 ¹	N/A
Wang (2014) (6)	PTH, Ca, P	Paricalcitol	Starting dose 1 µg/d if PTH <500 pg/mL or 2 µg/d if PTH ≥500 pg/mL, with subsequent dose titration based on levels of calcium	30	60.8	34.0	23.9 ¹	156.0 ¹	9.3	4.2	N/A
		Placebo	NA	30	62.2	53.0	19.7 ¹	158.0 ¹	9.4	3.9	N/A
Zoccali (2014) (4)	PTH, Ca, P	Paricalcitol	starting dose 2 µg/d with possible downtitration to 1 µg every other day based on levels of PTH and calcium	44	60.8	41.0	34.0	102.0 ¹	9.0	3.7	13.2
		Placebo	NA	44	62.0	30.0	29.0	102.0 ¹	8.9	3.8	15.2
Summary Panel B:				936 (sum)	64.7 (average)	28.9 (average)	35.4 (average)	120.7 (average)	9.3 (average)	3.7 (average)	18.1
Summary all studies:				1443 (sum)	64.4 (average)	34.9 (average)	35.7 (average)	126.8 (average)	9.3 (average)	3.7 (average)	19.5

Abbreviations: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ER, extended-release; PTH, parathyroid hormone.

Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de calcifediol foi depois analisado para cada medida de resultado.

Doentes adultos com doença renal crónica, estágio 3 ou 4 com hiperparatiroidismo secundário e com insuficiência ou deficiência de vitamina D

Calcifediol vs. Alfacalcidol

Mortalidade	9	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Doença cardiovascular	9	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Qualidade de Vida	8	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Fraturas	8	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Dor óssea	7	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Normalização da Vitamina D	6	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Diminuição da PTH	6	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Calcificações vasculares	6	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	8	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos globais	6	Alfacalcidol	Não provado	Não avaliado

Calcifediol vs. Calcitriol

Mortalidade	9	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Doença cardiovascular	9	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Qualidade de Vida	8	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Fraturas	8	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Dor óssea	7	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Normalização da Vitamina D	6	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Diminuição da PTH	6	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Calcificações vasculares	6	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	8	Calcitriol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos globais	6	Calcitriol	Não provado	Não avaliado

Calcifediol vs. Paricalcitol

Mortalidade	9	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Doença cardiovascular	9	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Qualidade de Vida	8	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Fraturas	8	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Dor óssea	7	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Normalização da Vitamina D	6	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Diminuição da PTH	6	Paricalcitol	Não provado	Sem diferença estatística
Calcificações vasculares	6	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	8	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos globais	6	Paricalcitol	Não provado	Não avaliado

7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta. Assim, os métodos tradicionais de avaliação da qualidade da evidência, mesmo com algumas adaptações propostas por grupos internacionais (GRADE), não são apropriados.

O método de análise de limiares (*threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa.

O método de análise de limiares deve ser usado para descrever a confiança nos resultados das meta-análises em rede.

A análise de limiares (*threshold analysis*) quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e qual a nova recomendação caso a evidência saia dos limiares calculados.

A análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, ou para cada efeito relativo calculado pela meta-análise.

A análise de limiares é implementada no software R (*nmathresh*) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou *Bayesianas*.

O resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência.

No caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação.

Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

Esta avaliação deve ser realizada e submetida pelo TAIM, mas o processo submetido não incluiu a classificação da qualidade da evidência utilizando este método.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado *“para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de calcifediol numa única população (doentes adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 com hiperparatiroidismo secundário (HPTS) e com insuficiência ou deficiência de vitamina D), em que a intervenção era calcifediol e os comparadores colecalciferol, paricalcitol, calcitriol e alfacalcidol.

O TAIM submeteu dois estudos comparando calcifediol com placebo (CTAP101-CL-3001, CTAP101-CL-3002), e uma publicação de uma revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede comparando calcifediol com paricalcitol (Franchi *et al*).

Os estudos CTAP101-CL-3001, CTAP101-CL-3002, por não compararem calcifediol com os comparadores de interesse, foram considerados que, isoladamente, não eram relevantes para a presente avaliação.

Não foi submetido o relatório da revisão sistemática da literatura, nem o relatório técnico com a meta-análise em rede, por o estudo ser da iniciativa dos investigadores. A Comissão considera que a informação incluída na publicação é insuficiente para uma avaliação de tecnologias de saúde. A revisão sistemática da literatura não identificou nenhum estudo de comparação direta entre calcifediol e paricalcitol. Assim, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando meta-análise em rede, incluindo 9 estudos: dois estudos comparando calcifediol com placebo (Sprague *et al* 2014; Sprague *et al* 2016), e sete estudos comparando paricalcitol com placebo (Alborzi *et al*; Coyne *et al* 2006; Coyne *et al* 2013; Lundwall *et al*; Thadhani *et al*; Wang *et al*; Zoccali *et al*).

A comparação entre calcifediol e paricalcitol, não mostrou uma diferença com significado estatístico, entre grupos de tratamento, na redução dos níveis de paratormona (diferença 14,2 pg/ml; IC95% -21,4 a 50,0). Não foram reportados dados sobre o efeito comparativo do tratamento em relação a nenhuma das outras 10 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação.

Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse a comparação entre calcifediol e calcitriol, alfacalcidol ou colecalciferol.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de calcifediol *“para o tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D”*.

Concluiu-se que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de calcifediol em relação a nenhum dos comparadores (colecalciferol, calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol), em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação. Contudo, a Comissão ficou convencida da utilidade deste fármaco, pelo que recomenda a sua comparticipação, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face aos comparadores de vitamina D ativa (calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Um estudo de comparação indireta, utilizando meta-análise em rede, incluindo 9 estudos, que comparou calcifediol com paricalcitol, não mostrou uma diferença com significado estatístico entre grupos de tratamento, na redução dos níveis de paratormona (diferença 14,2 pg/ml; IC95% -21,4 a 50,0). Para esta comparação, não foram reportados dados sobre o efeito do tratamento, em relação a nenhuma das outras 10 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação;
- Não foi submetida nenhuma evidência que permitisse a comparação entre calcifediol e calcitriol ou alfacalcidol;
- Nos doentes que desenvolvem hiperparatiroidismo secundário severo e progressivo (mais do que uma avaliação da PTH) está recomendada a vitamina D ativa (calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol).

10. Avaliação económica

Não aplicável (foi solicitada a desistência antes desta fase do processo).

11. Conclusões

Concluiu-se que o medicamento Royaldee (Calcifediol), na indicação *tratamento do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) em adultos com doença renal crónica (DRC), estágio 3 ou 4 e com insuficiência ou deficiência de vitamina D*, é equivalente face aos comparadores de vitamina D ativa (calcitriol, alfacalcidol ou paricalcitol).

Após a conclusão da fase de avaliação farmacoterapêutica, o titular de autorização de mercado solicitou a desistência do pedido de comparticipação, que foi deferido nos termos da Deliberação n.º 065/CD/2023, de 14 de setembro de 2023.

12. Referências bibliográficas

Franchi *et al.* Paricalcitol and extended-release calcifediol for treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease: results from a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108(11): e1424-e1432.