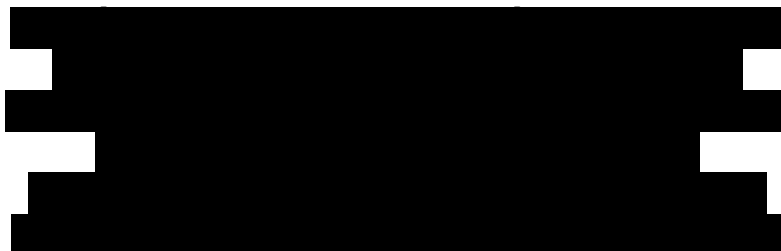
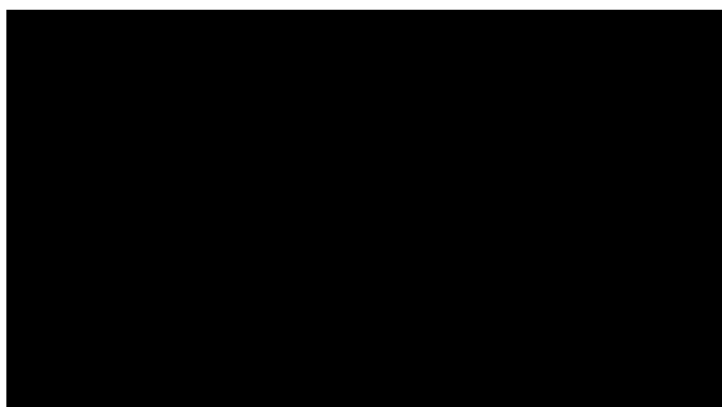


# PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY

(Z ELEMENTAMI ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO)



Wersja 1.0



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analizę została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.**

ul. Postępu 21B  
02-676 Warszawa

[REDACTED]

# SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel analizy .....	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	11
<b>2. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
2.1. Populacja docelowa .....	12
2.2. Definicja i klasyfikacja wtórnej nadciśności przytarczyc .....	12
2.3. Rozpoznanie .....	14
2.4. Epidemiologia .....	14
2.5. Etiologia i patogenezę .....	16
2.6. Przebieg choroby i rokowanie .....	17
2.7. Leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc w przewlekłej chorobie nerek w świetle wytycznych .....	18
2.7.1. Polskie i międzynarodowe wytyczne postępowania .....	18
2.7.2. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii .....	21
2.7.3. [REDAKTORZ] .....	22
2.8. Rekomendacje dotyczące finansowania leczenia wtórnej nadciśności przytarczyc w przewlekłej chorobie nerek .....	23
<b>3. Definiowanie problemu decyzyjnego .....</b>	<b>24</b>
3.1. Populacja docelowa .....	24
3.2. Interwencja .....	24
3.3. Uzasadnienie doboru komparatora .....	24
3.4. Punkty końcowe .....	25
3.5. Podsumowanie PICO .....	26
<b>4. INTERWENCJE .....</b>	<b>28</b>
[REDAKTORZ]	
<b>5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>35</b>
5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	35
5.2. Kryteria włączenia / wykluczenia badań klinicznych w analizie .....	35
5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	35
5.2.2. Kryteria wykluczenia .....	36
5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych .....	37
5.3.1. Strategia wyszukiwania .....	37
5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	38
5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji .....	39
5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych .....	39
5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych .....	40
5.5. Analiza statystyczna wyników .....	41
5.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych .....	41
6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej .....	42
6.2. Charakterystyka badań klinicznych .....	44
[REDAKTORZ]	

<b>7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>50</b>
7.1. [REDACTED] .....	50
7.1.1. Zmiana poziomu iPTH .....	50
[REDACTED] .....	
7.1.3. Zmiana poziomu fosforu .....	52
7.1.4. Zmiana poziomu wapnia .....	53
7.1.5. Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego .....	54
7.1.6. Epizody hiperkalcemii .....	55
7.1.7. Działania niepożądane .....	56
7.1.8. Utrata pacjentów z badania ogółem .....	56
7.1.9. Utrata pacjentów z badania na skutek działań niepożądanych .....	57
7.1.10. Zgony .....	57
7.2. [REDACTED] .....	59
7.2.1. Zmiana poziomu iPTH .....	59
7.2.2. [REDACTED] .....	61
7.2.3. Odsetek pacjentów, którzy uzyskujących docelowy poziom iPTH .....	62
7.2.4. Zmiana poziomu fosforu .....	62
7.2.5. Zmiana poziomu wapnia .....	64
7.2.6. Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego .....	67
7.2.7. Epizody hipokalcemii .....	68
7.2.8. Działania niepożądane .....	69
7.2.9. Ciężkie działania niepożądane .....	70
7.2.10. Utrata pacjentów z badania ogółem .....	70
7.2.11. Utrata pacjentów z badania na skutek działań niepożądanych .....	72
7.2.12. Zgony .....	73
7.3. [REDACTED] .....	75
7.3.1. Kontrola poziomu iPTH .....	75
7.3.2. Kontrola poziomu wapnia i fosforu .....	75
7.3.3. Epizody hiperkalcemii i hipokalcemii .....	75
7.3.4. Podsumowanie wyników skuteczności .....	75
7.3.5. Działania niepożądane .....	77
7.4. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. ....	78
<b>8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>71</b>
[REDACTED]	
<b>9. PORÓWNANIE POŚREDNIE .....</b>	<b>74</b>
9.1. Ocena homogeniczności badań dla poszczególnych interwencji .....	74
9.2. Podsumowanie .....	76
<b>10. WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>77</b>
<b>11. DYSKUSJA .....</b>	<b>79</b>
<b>12. OGRANICZENIA .....</b>	<b>85</b>
<b>13. PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>88</b>
<b>14. SPIS TABEL .....</b>	<b>91</b>
<b>15. ANEKS .....</b>	<b>93</b>
15.1. Formularz oceny wiarygodności badań .....	93
15.2. Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych .....	94

15.3. Wyniki wyszukiwania.....	95
15.3.1. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	95
15.3.2. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE.....	97
15.3.3. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach danych.....	99
15.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej – [REDACTED].....	102
15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	102
15.4.2. Charakterystyka populacji.....	104
15.4.3. Charakterystyka interwencji.....	106
15.4.4. Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	107
15.5. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej – [REDACTED].....	111
15.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	111
15.5.2. Charakterystyka populacji.....	114
15.5.3. Charakterystyka interwencji.....	117
15.5.4. Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	119
15.6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej – [REDACTED].....	120
15.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia.....	121
15.6.2. Charakterystyka populacji.....	122
15.6.3. Charakterystyka interwencji.....	122
15.6.4. Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	123
15.7. Przyczyny wykluczenia badań z analizy.....	124
[REDACTED]	
15.10. Charakterystyka i wnioski z badań wtórnych.....	138

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>30%DEC</b>	Procent pacjentów osiągających co najmniej 30% spadek poziomu iPTH w surowicy ( $\geq 30\%$ Decrease iPTH)
<b>30%DECTime</b>	Czas do uzyskania co najmniej 30% spadku poziomu iPTH w surowicy ( <i>Time to <math>\geq 30\%</math> Decrease iPTH</i> )
<b>50%DEC</b>	Procent pacjentów osiągających co najmniej 50% spadek poziomu iPTH w surowicy ( $\geq 50\%$ Decrease iPTH)
<b>50%DECTime</b>	Czas do uzyskania co najmniej 50% spadku poziomu iPTH w surowicy ( <i>Time to <math>\geq 50\%</math> Decrease iPTH</i> )
<b>AC</b>	Ukrycie kodu randomizacji ( <i>Allocation Concealment</i> )
<b>ALF</b>	Alfakalcydol
<b>AE</b>	Działanie niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AI</b>	Glin ( <i>Aluminium</i> )
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna ( <i>Alkaline Phosphatase</i> )
<b>ARI</b>	Bezwzględny wzrost ryzyka ( <i>Absolute Risk Increase</i> )
<b>ARR</b>	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka ( <i>Absolute Risk Reduction</i> )
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>BSAP</b>	Alkaliczna fosfataza specyficzna dla kości ( <i>Bone Specific Alkaline Phosphatase</i> )
<b>Ca</b>	Wapń ( <i>Calcium</i> )
<b>CI95%</b>	95% przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CAL</b>	Kalcytriol ( <i>Calcitriol</i> )
<b>Ca x P</b>	Iloczyn wapniowo-fosforanowy
<b>■</b>	■
<b>CRS</b>	Badanie skrzyżowane ( <i>Crossover Study</i> )

<b>ΔCa</b>	Zmiana stężenia jonów Ca w surowicy względem wartości wyjściowych
<b>ΔP</b>	Zmiana stężenia jonów P w surowicy względem wartości wyjściowych
<b>DB</b>	Badanie z podwójnym zaślepieniem ( <i>Double-blind Study</i> )
<b>DOX</b>	Dokserkalcyferol ( <i>Doxercalciferol</i> )
<b>eGFR</b>	Szacowany poziom filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>ESRD</b>	Schyłkowa niewydolność nerek ( <i>End-stage Renal Disease</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia ( <i>EuroQoL-5D Questionnaire</i> )
<b>GFR</b>	Poziom filtracji kłębuszkowej ( <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HD</b>	Hemodializa
<b>Ht</b>	Hematokryt
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention-To-Treat Analysis</i> )
<b>i.v.</b>	Postać dożylna ( <i>Intravenous</i> )
<b>KDQOL</b>	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego ( <i>Kidney Disease Quality of Life</i> )
<b>KDQOL-SF</b>	Skrócona forma kwestionariusza KDQOL ( <i>Short Form of the KDQOL</i> )
<b>MACE</b>	Poważne niepożądane zdarzenia sercowe ( <i>Major Adverse Cardiac Events</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnica ( <i>Mean Difference</i> )
<b>mITT</b>	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Modified Intention to Treat Analysis</i> )
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (1/ARR) ( <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>ns</b>	Wynik nieistotny statystycznie ( <i>Not Significant</i> )

<b>nonS-VDRA</b>	Nieselektywny aktywator receptora dla witaminy D ( <i>Non-selective Vitamin D Receptor Activator</i> )
<b>P</b>	Fosfor ( <i>Phosphorus</i> )
<b>p</b>	p-wartość – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju ( <i>p-value</i> )
<b>PAR</b>	Parykalcytol
<b>PChN</b>	Przewlekła choroba nerek
<b>PD</b>	Dializa otrzewnowa ( <i>Peritoneal Dialysis</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem ( <i>Per Protocol Analysis</i> )
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>PTHc</b>	Parathormon, C-koniec
<b>PTx</b>	Paratyreoidektomia ( <i>Parathyroidectomy</i> )
<b>iPTH</b>	Natywny parathormon ( <i>Intact Parathyroid Hormone</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RD</b>	Bezwzględna różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>R<sub>k</sub></b>	Ryzyko w grupie kontrolnej
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SMR</b>	Standaryzowany współczynnik śmiertelności ( <i>Standardized Mortality Rate</i> )
<b>S-VDRA</b>	Selektywny aktywator receptora dla witaminy D ( <i>Selective Vitamin D Receptor Activator</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>wit.</b>	Witamina
<b>WNP</b>	Wtórna nadczynność przytarczyc
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica ( <i>Weight Mean Difference</i> )



## STRESZCZENIE

### Cele

[Redacted text]

**Metodyka** Przeprowadzono systematyczny przegląd elektronicznych baz informacji medycznej zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (2009). Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library i inne). Na wszystkich etapach selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków wraz z oceną wiarygodności odnalezionych badań.

### Charakterystyka badań klinicznych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### Wyniki analizy klinicznej vs placebo

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Wyniki  
analizy klinicznej  
– porównanie  
bezpośrednie**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



**Wnioski końcowe Parykalcytol i.v.** stosowany u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5. u pacjentów hemodializowanych jest lekiem o udowodnionej skuteczności w redukcji poziomu iPTH w surowicy. Dostępne dane wskazują ponadto, że jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5 (chorzy hemodializowani).



# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa [REDACTED] [REDACTED] w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc [REDACTED] w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych. Z uwagi na dostępność dowodów naukowych, do przeglądu włączano również badania przeprowadzone na pacjentach z poziomem [REDACTED] (populacja rejestracyjna) zgodnie z zasadą best available evidence).

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTM (2009) [1]. Uzyskane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji zestawiono z wynikami dostępnych publikacji wtórnych (przeeglądów systematycznych i metaanaliz).

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres tematyczny analizy zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe):

**Populacja:** wtórna nadczynność przytarczyc w 5. stadium PChN (pacjenci hemodializowani)

**Interwencja:** parykalcytol i.v.

**Komparator:** [REDACTED]  
placebo

**Wyniki:** poziom wskaźników biochemicznych (parathormon, wapń, fosfor)  
odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom parathormonu w surowicy  
epizody hiperkalcemii  
epizody hipokalcemii  
działania niepożądane  
utrata z badania ogółem  
utrata z badania z powodu działań niepożądanych  
incydenty sercowo-naczyniowe  
zgony

Wszystkie leki w ocenianym wskazaniu są zarejestrowane w Polsce.

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 5. ( ) Z uwagi na dostępność dowodów naukowych, do przeglądu włączano również badania przeprowadzone na pacjentach z poziomem ( ) (populacja rejestracyjna).

### 2.2. Definicja i klasyfikacja wtórnej nadczynności przytarczyc

Mianem gospodarki wapniowo-fosforanowej określa się ogół mechanizmów kontrolnych utrzymujących homeostazę jonów wapnia i fosforu. Centralną rolę odgrywa w nich witamina D. Jej prawidłowy poziom we krwi gwarantuje utrzymanie fizjologicznych wartości stężeń jonów wapnia i fosforu. Wpływa również pośrednio i bezpośrednio na intensywność sekrecji parathormonu przez gruczoły przytarczyczne. Zaburzenia któregośkolwiek z elementów tego układu wiążą się z nieprawidłowościami dotyczącymi nie tylko układ kostno-szkieletowy. W Tabeli 1 przedstawiono objawy kliniczne związane z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z WNP w przebiegu PChN. [2]

Tabela 1.  
Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej

Parametr (wartości prawidłowe dla osób zdrowych)	Zmiana	Objawy
PTH (10–60 pg/ml)	↑	mobilizacja wapnia z kości, objawy osteodystrofii (ból kości, osłabienie mięśni, zwłaszcza proksymalnych mięśni kończyn), kołyszający chód, opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży, deformacja kości
	↓	bez objawów
Wapń (całkowity: 9–11 mg/dl; zjonizowany: 4–5,2 mg/dl)	↑	wielomocz, nadmierne pragnienie, wymioty, odwodnienie, objawy psychiatryczne, senność, śpiączka przewlekła hiperkalcemia prowadzi do zwapnienia w tkankach miękkich, w tym w układzie sercowo-naczyniowym
	↓	objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunki, ból brzucha, dysfagia), układu mięśniowo-szkieletowego (kurcze mięśniowe, aż po objawy tężyczki, drętwienie kończyn), dolegliwości skórne (wysuszenie skóry) oraz zaburzenia rytmu serca oraz stymulacja gruczołów przytarczycznych do produkcji PTH i rozwoju <b>wtórnej nadczynności przytarczyc</b>

Parametr (wartości prawidłowe dla osób zdrowych)	Zmiana	Objawy
Fosfor (2,8–5,0 mg/dl)	↑	objawy stopniowego spadku poziomu wapnia w surowicy krwi upośledzenie syntezy witaminy D w nerce bezpośrednia stymulacja gruczołów przytarczyc do produkcji parathormonu i rozwoju <b>wtórnej nadczynności przytarczyc</b> pośrednia stymulacja rozwoju <b>wtórnej nadczynności przytarczyc</b> poprzez obniżenie poziomu wapnia w surowicy krwi
	↓	w większości przypadków bezobjawowa

Nadczynność przytarczyc to stan zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH), niewspółmiernego do aktualnych potrzeb organizmu i niewrażliwego lub mało wrażliwego na supresyjne działanie hiperkalcemii. [2]

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) polega na kompensacyjnym rozroście przytarczyc i wzmożonym wydzielaniu PTH w wyniku ich długotrwałej stymulacji przez obniżone stężenie jonów wapnia ( $Ca^{2+}$ ) w osoczu, a także podwyższone stężenie fosforanów i obniżone stężenie kalcytriolu w osoczu. Jest powszechnym powikłaniem u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którą definiuje się jako uszkodzenie nerek z lub bez upośledzenia filtracji kłębuszkowej (Tabela 2). [3]

Tabela 2.  
Stadia przewlekłej choroby nerek

Stadium PChN	Nazwa	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> pow. ciała)
1	Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR	≥ 90
2	Niewielkiego stopnia upośledzenie GFR	60-89
3	Średniego stopnia upośledzenie GFR	30-59
4	Znacznego stopnia upośledzenie GFR	15-29
5	Schyłkowa niewydolność nerek	≤14

Wyróżnia się 5 stadiów przewlekłej choroby nerek. Przy czym zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej rzadko pojawiają się w stadium 1. lub 2., stąd WNP dotyczy zazwyczaj chorych w stadiach od 3. do 5. PChN. Z klinicznego punktu widzenia istotny jest natomiast podział WNP na: okres przeddializacyjny (3. lub 4. stadium PChN) oraz okres schyłkowej niewydolności nerek (5. stadium PChN) związany z leczeniem dializami.

## 2.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie WNP dokonywane jest w oparciu o poziom parathormonu w surowicy. Prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. [2] U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium PChN (Tabela 3). Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml, jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. [2]

Tabela 3.  
Zalecane zakresy stężeń PTH dla chorych z PChN

Stadium PChN	PTH (pg/ml)
1-2	≤ 60
3	35-70
4	70-150
5	150-300

## 2.4. Epidemiologia

Z danych zawartych w „Raportie o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce” wynika, że na koniec 2008 roku dializowano 15 980 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w Polsce (liczebność populacji w stadium 5. PChN w Polsce). [6] Główną przyczynę niewydolności nerek w Polsce stanowi nefropatia cukrzycowa (22,2%). Wśród innych istotnych czynników etiologicznych należy wymienić: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek (17,5%), nefropatia nadciśnieniowa (12,4%) oraz wielotorbielowatość nerek (8,7%). [6]

Dane pochodzące z „Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce” wskazują, że jedynie około 25% chorych dializowanych ma pożądane wartości PTH, natomiast ponad 25% pacjentów miała podwyższone wartości PTH, wskazujące na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc (Tabela 4). [6]

**Tabela 4.**  
Poziom parathormonu u dializowanych w Polsce w 2006 roku (dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego) [6]

Poziom PTH	% pacjentów
<100	30
101 – 300	25,5
301 – 500	18,5
501-800	13
>800	13

Na przestrzeni lat 1986-2008 zauważalny był w Polsce wzrost liczby pacjentów poddanych leczeniu nerkozastępczemu, która na początku omawianego okresu kształtowała się na poziomie 17 osób na milion mieszkańców i systematycznie rosła do wartości 130 osób na milion mieszkańców Polski w 2008 roku (Wykres 1).

Na podstawie opisanych powyżej danych podjęto próbę oszacowania zapadalności na wtórną nadczynność przytarczyc (WNP). Rozpoznanie WNP dokonywane jest w oparciu o poziom parathormonu w surowicy pacjenta, którego prawidłowe wartości dla osób zdrowych zawierają się w przedziale 10-60 pg/ml. [2] U chorych z przewlekłą chorobą nerek, w celu zapewnienia prawidłowego obrotu kostnego, konieczne jest utrzymywanie stężenia PTH na wyższym poziomie, zależnym od stadium przewlekłej choroby nerek. Wzrost stężenia parathormonu powyżej 450 pg/ml jednoznacznie wskazuje na rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc. [2] Jednocześnie kryterium kwalifikacji do badań randomizowanych oceniających parykalcytol i cynakalcet wskazuje, że minimalny poziom parathormonu powinien wynosić co najmniej 300 pg/ml (rozd. 15.5, 15.6). Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto zatem, że odsetek pacjentów z poziomem PTH w surowicy większym niż 300 pg/ml będzie odzwierciedlał pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc. Założono, że odsetek pacjentów spełniających to kryterium wynosi 51%, zgodnie z danymi uzyskanymi z raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce w roku 2008 (Tabela 5).

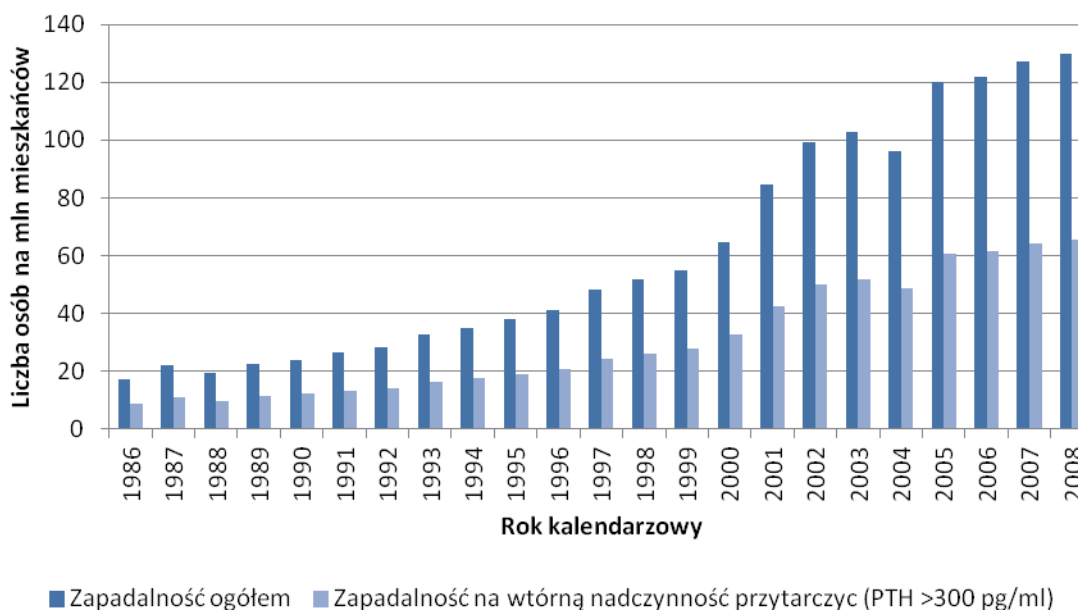
**Tabela 5.**  
Poziom parathormonu u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforowej w Polsce w roku 2008

Parametr	Poziom PTH w surowicy [pg/ml]				
	<150	151-3000	301-500	501-800	>800
Odsetek pacjentów	24%	25,5%	21%	15%	14,5%



Oszacowana w oparciu o powyższe dane zapadalność na wtórną nadczynność przytarczyc w Polsce wynosiła w 1986 roku około 9 osób na milion mieszkańców i systematycznie rosła do poziomu 66 osób na milion mieszkańców w 2008 roku.

**Wykres 1.**  
**Zapadalność na leczenie nerkozastępcze i wtórną nadczynność przytarczyc w Polsce w latach 1986-2008**



## 2.5. Etiologia i patogeneza

Wtórna nadczynność przytarczyc spowodowana jest głównie przez hipokalcemię – u dorosłych głównie wskutek hiperfosfatemii i innych mechanizmów w ostrej lub przewlekłej chorobie nerek (zmniejszenie syntezy kalcytriolu, upośledzenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego, oporność kości na resorpcyjne działania PTH). Sporadycznie WNP rozwija się w konsekwencji mutacji inaktywującej receptora wapniowego (u chorych z rodzinną hiperkalcemią hipokalciuryczną) lub blokadą tego receptora przez swoiste przeciwciała. [2]

W przebiegu postępującej przewlekłej choroby nerek dochodzi do stopniowego gromadzenia się nieorganicznych fosforanów w osoczu krwi oraz zmniejszenia biosyntezy kalcytriolu. Powoduje to obniżenie stężenia wapnia we krwi, czyli hipokalcemię. Jest ona z kolei przyczyną niedostatecznego pobudzenia receptorów wapniowych i spadku stopnia ich ekspresji na komórkach przytarczyc. Stanowi to najsilniejszy bodziec dla syntezy i wydzielania parathormonu (PTH). [2, 3]

Gromadzące się w osoczu krwi fosforany nasilają również w sposób bezpośredni syntezę i sekrecję PTH. Przyczyniają się również do spadku gęstości receptorów dla kalcytriolu w komórkach

przylarczyc. Niedobór czynnych metabolitów witaminy D i spadek poziomu ekspresji receptorów wapnia zmniejsza wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego co nasila hipokalcemię i prowadzi do nasilenia syntezy PTH. [2]

Zwiększone stężenie fosforu i obniżone stężenie kalcytriolu pobudzają komórki przylarczyc do proliferacji. Stymulowane do podziałów komórkowych przylarczycy ulegają początkowo rozrostowi typu rozlanego. Potem obserwuje się proliferację monoklonalną, która prowadzi do powstania rozrostu typu guzkowego lub niekiedy gruczolaka przylarczyc. Guzkowy typ rozrostu wiąże się ze spadkiem ekspresji receptorów dla wapnia i kalcytriolu na komórkach przylarczyc i uzyskiwaniem autonomicznej hipersekrecji PTH i do rozwinięcia się tzw. wtórnie pierwotnej nadczynności przylarczyc. [2]

## **2.6. Przebieg choroby i rokowanie**

Wtórna nadczynność przylarczyc rozwija się u niemal wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą niewydolnością nerek. [2, 3] Większość z nich nie wykazuje objawów dzięki skutecznemu leczeniu zachowawczemu. U niektórych powstaje jednak ciężka postać osteodystrofii nerkowej z szybką przemianą kostną (tzw. włóknisto-torbielowate zwyrodnienie kości). Wtórna nadczynność przylarczyc nie ma specyficznych objawów. Podobne dolegliwości mogą występować w osteodystrofii nerkowej z wolną przemianą kostną (adynamiczna choroba kości). Chorzy skarżą się na bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśniowej (manifestujące się zwłaszcza trudnościami w chodzeniu), niekiedy uporczywy świąd. Ponadto ocenia się, że w przebiegu WNP u 10-20% chorych występują patologiczne złamania kości. [7] Rzadziej spotykane są powikłania takie jak zapalenia okołostawowe, zerwania ścięgien. [2] Złogi soli wapnia stwierdzane w tkankach miękkich wokół stawów mogą tworzyć bolesne guzy sięgające 20 cm średnicy. Inne typowe miejsca wytrącania się złogów wapniowych to ściany naczyń krwionośnych i zastawki serca. [8]

WNP związana jest z wyższym ryzykiem rozwoju miażdżycy, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wzrostem ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia, na skutek powstawania tzw. zwapnień przerzutowych (tj. odkładaniu się depozytów wapniowo-fosforanowych w tkankach). Powstają one m.in. w naczyniach krwionośnych (zwłaszcza tętnicach), nerkach, sercu, zastawkach serca (głównie mitralnej), mięśniach szkieletowych. [9, 10] Chorzy z bardzo wysokimi stężeniami PTH mają tendencję do przerostu lewej komory serca. [2, 3]

Na skutek zwapnień tętnic małego i średniego kalibru oraz nacieków przez neutrofile, limfocyty i makrofagi u około 4% chorych powstają ogniska martwicy skóry i tkanki podskórnej opuszek palców, ud, pośladków, czyli dochodzi do tzw. kalcyfikacji. [11]

Znaczenie lżejszy przebieg WNP mają chorzy u których wtórna nadczynność przylarczyc spowodowana jest innymi przyczynami niż niewydolność nerek. W szczególności pacjenci ci nie

wymagają leczenia operacyjnego (parathyreoidektomii – PTx). Zabieg ten polega na chirurgicznym usunięciu wszystkich (całkowita PTx) lub pozostawieniu najmniejszego gruczołu przytarczycznego. W przypadku całkowitej PTx kolejnym etapem jest przeszczepienie fragmentu usuniętego gruczołu pod skórę ramienia. Ma to na celu zapewnienie minimalnego poziomu sekrecji PTH, niezbędnego do prawidłowej kontroli gospodarki wapniowo-fosforanowej. [2]

## **2.7. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc w przewlekłej chorobie nerek w świetle wytycznych**

### **2.7.1. Polskie i międzynarodowe wytyczne postępowania**

Najlepszym, przywracającym prawidłowe funkcjonowanie hormonalnego sprzężenia zwrotnego (PTH – wapń – witamina D) postępowaniem w leczeniu WNP jest transplantacja nerki. Jeśli nie jest to możliwe, podejmuje się leczenie objawowe. [12] Odnaleziono 4 opracowania zawierające wytyczne lub rekomendacje dotyczące zasad postępowania w leczeniu WNP u chorych z PChN, w tym:

- zalecenia opracowane przez Grupę Roboczą Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, [13]
- wytyczne Narodowej Fundacji Nefrologii (National Kidney Foundation) – zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej w przebiegu przewlekłej choroby nerek, [14]
- wytyczne NICE dotyczące stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych długotrwałe dializami, [15]
- wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Nefrologicznego (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association). [16–19]

Poniżej szczegółowo przedstawiono najważniejsze zalecenia dotyczące leczenia WNP na podstawie wytycznych polskich i światowych. Przy czym w pierwszej kolejności uwzględniano zalecenia zawarte w dokumencie przygotowanym przez Grupę Roboczą Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, zaznaczając jedynie ew. rozbieżności w porównaniu z wytycznymi zagranicznymi. Szczegółowe zestawienie zaleceń poszczególnych wytycznych przedstawiono w Aneksie. Strategia leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą chorobą nerek została przedstawiona na Rys. 1.

Celem leczenia jest utrzymanie poziomu wapnia, fosforu oraz PTH na odpowiednim, właściwym dla danego poziomu PChN, w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Tabela 6.



W celu osiągnięcia docelowych wartości powyższych wskaźników biochemicznych, w pierwszej kolejności należy poddać ścisłej kontroli ilość przyjmowanego z pokarmem fosforu poprzez ograniczenia w diecie. W momencie gdy strategia ograniczenia spożycia fosforanów staje się niewystarczająca, konieczne jest stosowanie związków wiążących fosforany, do których należą najczęściej stosowany w Polsce węglan wapnia, a także związki innych metali oraz preparaty nie zawierające soli metali, wśród których jedynym przedstawicielem jest sewelamer. Preparaty te wchodząc w reakcje z fosforanami w przewodzie pokarmowym, uniemożliwiają przenikanie fosforu do krwi i ułatwiają jego wydajne wydalanie z organizmu.

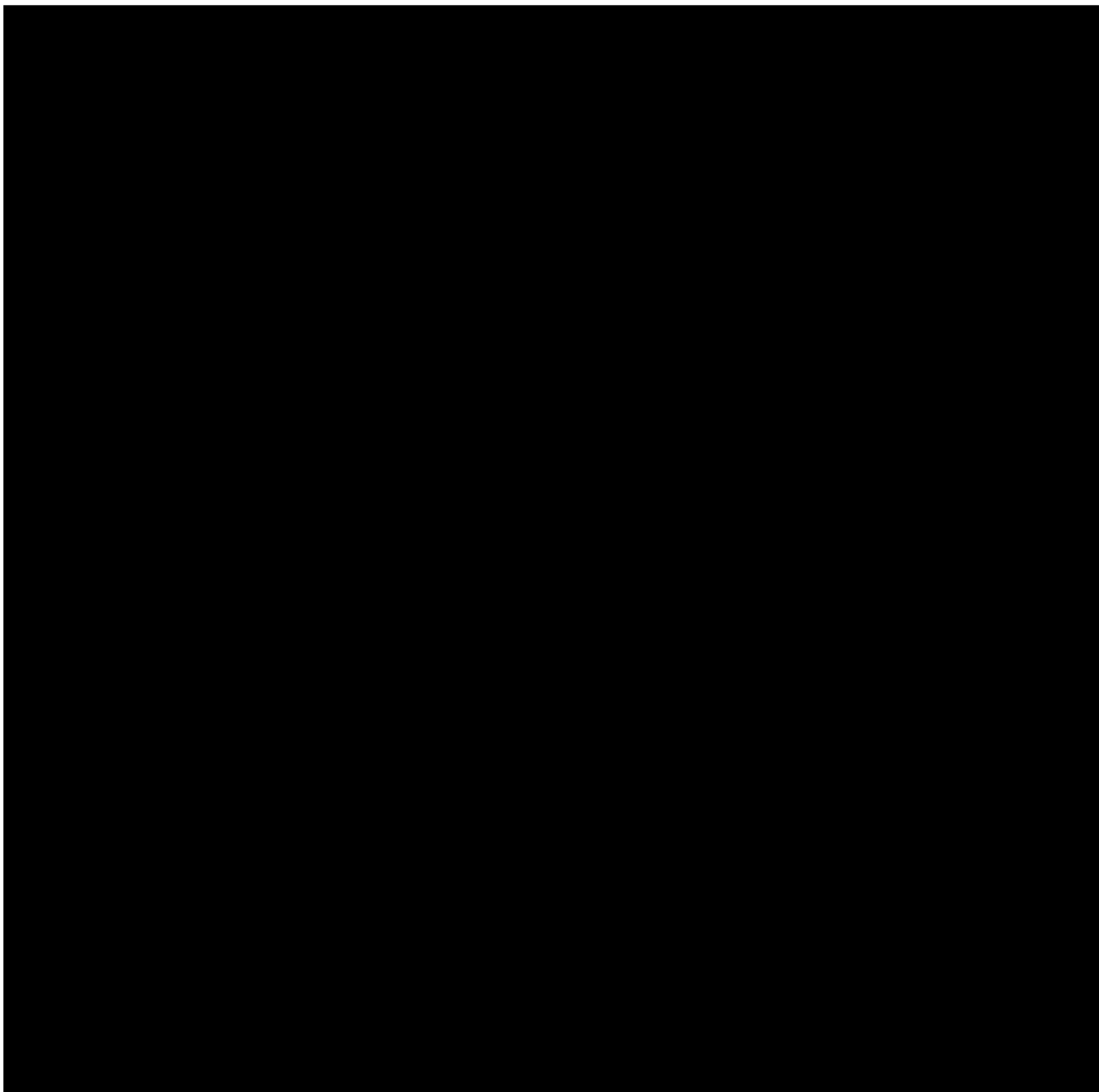
[REDACTED]

[REDACTED]

W razie konieczności u chorych dializowanych należy również rozważyć modyfikacje w przeprowadzaniu dializ. [13, 14]

W przypadku, gdy pomimo zastosowania prawidłowego leczenia farmakologicznego objawy kliniczne ulegają zaostrzeniu, rozważyć należy przeprowadzenie operacyjnego usunięcia przytarczyc (całkowita lub częściowa paratyreoidektomia). [13, 14]

**Rysunek.1**  
**Strategia leczenia chorych z WNP w PChN na podstawie wytycznych Zespołu Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii**



## 2.7.2. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii

W 2010 roku Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii wydała stanowisko (niestanowiące formalnego zbioru zaleceń) w sprawie dostosowania dotychczas obowiązujących w Polsce wytycznych, do nowych zasad postępowania u pacjentów z powikłaniami mineralnymi i kostnymi opublikowanymi w 2009 roku przez komitet Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Głównym impulsem do aktualizacji obowiązujących wytycznych, było pojawienie się nowych publikacji, oraz wprowadzenie doskonalszych metod diagnostycznych i nowych leków. [21, 22]

Dokument wprowadza pojęcie powikłań mineralnych i kostnych, związanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN-PMK), dawniej określanych jako osteodystrofia nerkowa. PChN-PMK integruje 3 poważne zaburzenia towarzyszące PChN: nieprawidłowości gospodarki mineralnej, zmiany kostne oraz zwapnienia naczyniowe. [21] Określa również częstość oraz sposób wykonywania oznaczeń poziomu wskaźników biochemicznych (fosfor, wapń, PTH, fosfataza zasadowa) z wyróżnieniem poszczególnych stadiów PChN, oraz pacjentów po przeszczepie nerki, podkreślając większe znaczenie trendów zmian poziomów wymienionych wskaźników biochemicznych niż wyników pojedynczych pomiarów. [21] Autorzy wskazują również, iż wyliczanie iloczynu wapniowo-fosforanowego nie jest obecnie zalecane, ze względu na problemy z interpretacją wyników (komitet Kidney Disease: Improving Global Outcomes jako przyczynę odstąpienia od oznaczania tego parametry wskazuje raczej brak dodatkowej wartości diagnostycznej w odniesieniu do oddzielnie oznaczonych poziomów wapnia i fosforu). [21, 22]

W dokumencie zawarto również zalecenia dotyczące metod rozpoznawania zaburzeń kostnych, wśród których, jako metodę referencyjną, wymienia się biopsję kości z pomiarem szybkości przemian kostnych. [21] Innymi metodami użytecznymi w diagnozowaniu stopnia zaawansowania zaburzeń w układzie kostno-szkieletowym są: oznaczenia gęstości mineralnej metodami pośrednimi (ultrasonografia, densytometria rentgenowska) oraz oznaczanie poziomu PTH i fosfatazy zasadowej w surowicy. Minusem metody bezpośredniej (biopsja) jest jej inwazyjność i koszt, stąd zalecana jest u pacjentów, u których zaburzenia mineralne prowadzą do złamań, uporczywego bólu kostnego, czy też hiperkalcemii lub hiperfosfatemii o nieznanym przyczynie. Z kolei metody pośredni obarczone są mniejszą wiarygodnością wyników oraz trudnościami w interpretacji. [21]

Zalecenia dotyczące leczenia, przedstawione w cytowanym dokumencie, są generalnie zgodne z wytycznymi zaprezentowanymi w Rozdz. 2.7.1, zawierają jednakże wyższe niż stosowane do tej pory zakresy optymalnego stężenia PTH w surowicy (2–9-krotność górnego zakresu normy), który w aktualnych polskich wytycznych przyjmuje wartości 150-300 pg/ml (norma do 60 pg/ml). Autorzy podkreślają również konieczność działań wyprzedzających, tj. obserwacji zmian stężeń PTH

[REDACTED]

w surowicy, i odpowiednio wczesne wdrożenie/zmodyfikowanie leczenia, jeszcze przed przekroczeniem zalecanych przez wytyczne wartości.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.8. Rekomendacje dotyczące finansowania leczenia wtórnej nadciśności przytarczyc w przewlekłej chorobie nerek

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA, dotyczące finansowania [REDACTED] w leczeniu wtórnej nadciśności przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek (Tabela 7).

Tabela 7.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a – u pacjentów dializowanych z wysoce niekontrolowanym poziomem iPTH, opornych na standardowe leczenie oraz u chorych, którzy mają przeciwwskazania do wykonania zabiegu usunięcia przytarczyc; b – u pacjentów w stadium 5 PChN (dializowanych); c – u pacjentów dializowanych z wysoce niekontrolowanym poziomem iPTH, opornych na standardowe leczenie; d – możliwość finansowania w ramach programu terapeutycznego; e – preparat uznany za korzystny w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, jednocześnie stwierdzono, że brak dowodów na jego wyższą efektywność w stosunku do interwencji alternatywnych;

Parykalcytol i.v. uzyskał rekomendację pozytywną w Kanadzie, której agencja HTA stwierdziła, że jego stosowanie u pacjentów z WNP w przebiegu PChN jest korzystne, jednocześnie zastrzegając, że brak jest w chwili obecnej dowodów świadczących o wyższej skuteczności i korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w stosunku do aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych. Polska i brytyjska agencja HTA nie wydały rekomendacji w sprawie finansowania parykalcytolu i.v. (w chwili obecnej trwają prace nad aktualizacją wytycznych przygotowanych przez brytyjski NICE [33]). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 3. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

#### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym populację docelową dla parykalcytolu i.v. stanowią hemodializowani pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc [REDACTED]. Populację leczoną parykalcytolem i.v. w ramach programu lekowego stanowią pacjenci, u których poziom [REDACTED], jednakże z uwagi na dostępność dowodów naukowych, w niniejszym dokumencie analizowano wyniki pacjentów, u których poziom [REDACTED].

#### 3.2. Interwencja

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym parykalcytol podawany jest dożylnie, przez dostęp naczyniowy utworzony w celu hemodializy. Dawkę początkową oblicza się na podstawie wyjściowego poziomu iPTH.

#### 3.3. Uzasadnienie doboru komparatora

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.4. Punkty końcowe

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc opiera się na ścisłej kontroli poziomu wskaźników biochemicznych, stąd w analizie klinicznej ocenie będą podlegać:

- poziom parathormonu w surowicy,
- poziom wapnia w surowicy,
- poziom fosforu w surowicy,
- poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy,
- odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom parathormonu w surowicy.

Dodatkowo oceniane będą punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, związane bezpośrednio z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej:

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody hiperkalcemii,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody hipokalcemii.
- działania niepożądane ogółem,

[REDACTED]

- poważne działania niepożądane
- utrata z badania ogółem,
- utrata z badania z powodu działań niepożądanych,
- zgony.

### 3.5. Podsumowanie PICO

Analizy oceny technologii medycznych dla preparatu parykalcytol i.v. zostaną przeprowadzone zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej:

**Populacja:** hemodializowani pacjenci z zaawansowaną wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5

**Interwencja:** parykalcytol i.v.

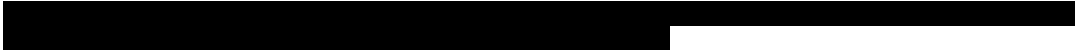
**Komparatory:** [REDACTED]

**Punkty końcowe (analiza skuteczności):**

- poziom parathormonu w surowicy,
- poziom wapnia w surowicy,
- poziom fosforu w surowicy,
- poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy,
- odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom parathormonu w surowicy.

**Punkty końcowe (analiza bezpieczeństwa):**

- odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody hiperkalcemii,
- odsetek pacjentów, u których wystąpiły epizody hipokalcemii.
- działania niepożądane ogółem,
- poważne działania niepożądane
- utrata z badania ogółem,

- 
- 
- utrata z badania z powodu działań niepożądanych,
  - zgony.

**Horyzont czasowy (analiza kliniczna):** Zgodny z okresem obserwacji w badaniach klinicznych.

## 4. INTERWENCJE

### 4.1. Parykalcytol i.v.

#### Grupa farmakoterapeutyczna

ATC: H05BX02

#### Rejestracja

#### Postać farmaceutyczna

- roztwór do wstrzykiwań; przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny dostępny w szklanych ampułkach (o objętości 1 lub 2 ml). Ampułki zawierają 2 lub 5 µg parykalcytolu w 1 ml. [38]

#### Wskazanie do stosowania w WNP

Parykalcytol i.v. wskazany jest w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w związku z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom. [38]

#### Dawkowanie i sposób podawania u pacjentów z PChN w stadium 5 (hemodializowanych)

Preparat Zemplar® roztwór do wstrzykiwań podaje się przez dostęp naczyniowy utworzony w celu hemodializy. Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie wyjściowego stężenia natywnego PTH. [2]

Dawkę początkową parykalcytolu (w mikrogramach) oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{dawka początkowa} = \frac{\text{wyjściowe stężenie iPTH (pg/ml)}}{80}$$

i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień, w dowolnym momencie hemodializy. [39]

### **Dostosowywanie dawki**

Docelowy zakres stężeń PTH u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek powinien mieścić się w zakresie: 150-300 pg/ml. [40]

Osiągnięcie wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W okresie dostosowywania dawki należy częściej oznaczać stężenia wapnia i fosforu w surowicy. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego  $Ca \times P$  powyżej  $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ , dawkę preparatu należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Czasami konieczne jest zmniejszenie dawki, gdy stężenie PTH obniża się w odpowiedzi na leczenie.

W przypadku braku pozytywnej odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększać o 2-4  $\mu\text{g}$  co 2-4 tygodnie. Jeżeli w jakimkolwiek momencie stosowania preparatu stężenie iPTH obniży się poniżej wartości 150 pg/ml, należy zmniejszyć dawkę leku. Po ustaleniu dawki, stężenia wapnia i fosforanów w surowicy należy oznaczać przynajmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia iPTH w surowicy co trzy miesiące. W okresie dostosowywania dawki parykalcytolu i.v. badania laboratoryjne należy wykonywać częściej.

W okresie leczenia parykalcytolem i.v. pacjentom należy zapewnić odpowiednią podaż wapnia w spożywanych pokarmach lub podawać preparaty wapnia zgodnie z zalecaną dzienną podażą.

Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby są zbliżone do obserwowanych u zdrowych osób i w tej populacji pacjentów nie ma potrzeby zmiany dawkowania. Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. [13, 38, 39, 41]

### **Mechanizm działania**

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem witaminy D. Badania przedkliniczne oraz *in vitro* wykazały, że parykalcytol działa poprzez receptor dla witaminy D, co skutkuje aktywacją specyficznego dla witaminy D szlaku sygnalizacyjnego. Wykazano, że zarówno witamina D jak i parykalcytol zmniejszają stężenie parathormonu poprzez obniżenie jego syntezy i sekrecji. [38, 42]

Przekłada się to na wyraźnie niższe ryzyko wystąpienia hiperkalcemii i hiperfosfatemii w wyniku jego stosowania. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć. [43]

## Farmakokinetyka

Farmakokinetykę parykalcytolu i.v. badano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, wymagających hemodializ. W okresie dwóch godzin po podaniu dawek wynoszących od 0,04 do 0,24 µg/kg masy ciała stężenie leku we krwi szybko się zmniejszało. Dalsze obniżanie stężenia parykalcytolu miało charakter logarytmiczno-liniowy a średni okres półtrwania wynosił około 15 godzin. Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano kumulacji parykalcytolu. Główną drogą jego eliminacji było wydalanie z żółcią. Po dożylnym podaniu radioaktywnego parykalcytolu w kale oznaczono 74% dawki radioaktywnej a w moczu jedynie 16%. W moczu i kale wykryto szereg metabolitów, przy czym w moczu nie wykryto parykalcytolu. Jednym z wykrytych metabolitów był 24(R)-hydroksyparykalcytol, reszta pozostała niezidentyfikowana. *In vitro* stwierdzono, że parykalcytol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,9%). W zakresie stężeń od 1 do 100 ng/ml nie stwierdzono wysycenia wiązania. U badanych dorosłych pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce w zależności od rasy. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności tego narządu nie ma konieczności zmiany dawkowania. [38, 41, 42]

## Przeciwwskazania

[REDACTED]

## Działania niepożądane

Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą m.in.:

[REDACTED]

## Sposób finansowania

Lek nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 5.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych zarówno randomizowanych jak i obserwacyjnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego według poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- selekcja pierwotnych badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przeprowadzenie metaanalizy wyników badań klinicznych,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych,
- opracowanie wniosków.

### 5.2. Kryteria włączenia / wykluczenia badań klinicznych w analizie

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 5.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

##### Populacja docelowa

[REDACTED]

##### Oceniana interwencja

- parykalcytol i.v.

##### Komparatory

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa [REDACTED]. Do analizy bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. włączano dodatkowo badania randomizowane, w których pacjenci w grupie badanej i kontrolnej przyjmowali parykalcytol i.v. (np. porównanie różnych dawek), jak również badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Celem analizy klinicznej jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu [REDACTED].

### **Punkty końcowe**

- poziom parathormonu we krwi
- odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom parathormonu we krwi
- poziom wapnia we krwi
- poziom fosforu we krwi
- iloczynu wapniowo-fosforanowego we krwi
- odsetek pacjentów z epizodami hiperkalcemii
- odsetek pacjentów z epizodami hipokalcemii
- odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi
- utrata pacjentów z badania ogółem
- utrata pacjentów z powodu działań niepożądanych
- zgon

### **Metodyka badań klinicznych**

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- badania nierandomizowane dotyczące bezpieczeństwa parykalcytolu,
- metaanalizy i przeglądy systematyczne.

### **Pozostałe kryteria włączenia**

- badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- badania opublikowane w postaci pełnych tekstów.

### **5.2.2. Kryteria wykluczenia**

Z analizy wykluczone zostały doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w innych jednostkach chorobowych (takich jak osteoporoza, krzywica, hipokalcemia, niedoczynność przytarczyc), innych postaciach farmaceutycznych oraz PChN w stadium innym niż 5.

### 5.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

#### 5.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji (Tabela 8). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak również do bezpieczeństwa, w tym również do:

- rzadkich zdarzeń niepożądanych,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W projektowaniu strategii wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie tworzenia strategii wyszukiwania, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Przebieg wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w aneksie na końcu opracowania. Niezależne wyszukiwania w oparciu o ustaloną strategię wyszukiwania przeprowadziły dwie osoby [REDACTED]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDACTED].

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w oparciu o finalną wersję strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. 15.3).

Tabela 8.  
Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1]

Korzystano z następujących źródeł informacji medycznej:

- elektroniczne bazy informacji medycznej,
- referencje odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesienia z konferencji naukowych,
- rejestry badań klinicznych,
- konsultacje z zamawiającym.

W celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier),
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
  - DARE (Database of Abstract of Review of Effects),
- Trip Database,
- Health Canada,
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination),
- National Guidelines Clearinghouse,
- WHO,
- NICE,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),

- INAHTA oraz strony internetowe instytucji zrzeszonych w INAHTA,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, URPL),
- strony internetowe najważniejszych organizacji zajmujących się problematyką leczenia chorób nerek,
- referencje dostępnych publikacji naukowych.

### 5.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch analityków będących współautorami analizy ██████████. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączone zostały wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. W procesie selekcji badań w oparciu o pełne teksty uczestniczyło trzech analityków ██████████.

W analizie skuteczności wykorzystane zostały publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Do poszerzonej analizy bezpieczeństwa parykalcytolu włączano wszystkie badania pierwotne, w których odnaleziono informacje o możliwych działaniach niepożądanych, w tym również ciężkich i rzadkich, zgodnie z zaleceniami wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych. [1] W trakcie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przy kwalifikacji badań do dalszej oceny kierowano się kryteriami włączenia i wykluczenia (rozdział 5.2).

### 5.3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, zapewniając obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena



kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*Intention-To-Treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego, bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Badania nRCT z grupą kontrolną uwzględnione w ocenie profilu bezpieczeństwa zostały ocenione pod względem wiarygodności przy użyciu kwestionariusza NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) rekomendowanego przez Cochrane Nonrandomized Studies Methods Working Group. [45]

Badania nRCT bez grupy kontrolnej uwzględnione w ocenie profilu bezpieczeństwa zostały ocenione pod względem wiarygodności przy użyciu skali opracowanej na podstawie Sutcliffe 2003, *Preoperative tests: the use of routine preoperative tests for elective surgery*, będącej modyfikacją skali stosowanej w przeglądach NICE. [46]

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- charakterystyki populacji (liczebność, wiek, płeć),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (dawka, droga podania, kointerwencje),
- okresu interwencji i obserwacji,
- metodyki badania:
  - rodzaju badania (równoległe/skrzyżowane, zaślepienie, ukrycie kodu alokacji),
  - analizy wyników (ITT, PP),
  - typu i podtypu badania (zgodnie z wytycznymi AOTM).

Do analizy zakwalifikowane zostały badania bez względu na wynik uzyskany w skali Jadad.

Wyniki badań zostały dodatkowo ocenione za pomocą skali GRADE, służącej do oceny siły dowodów naukowych.

#### **5.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych**

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków ( ) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka . Wyekstrahowane dane zostały sprawdzone pod kątem zgodności z danymi źródłowymi przez analityka niezwiązanego bezpośrednio z pracami nad analizą

## 5.5. Analiza statystyczna wyników

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT). W każdym przypadku podawano wartość RD (bezwzględna różnica ryzyka), a gdy różnica była istotna statystycznie również NNT (*Number Needed to Treat*). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych (mierzalnych) prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD).

W przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenie metaanalizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe) z danych zagregowanych (różnice między grupami) wyodrębniano dane umożliwiające kumulację wyników. W przypadku, gdy prezentacja wyników w danym badaniu klinicznym uniemożliwiała ich bezpośrednią kumulację, przeprowadzano kumulację metodą zmodyfikowaną (zgodnie z Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions określaną jako *inverse variance*).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2003,

W metaanalizach dotyczących punktów końcowych ciągłych uwzględniano wyniki prezentowane w postaci zmiany w stosunku do wartości wyjściowych, a w przypadku ich braku dopuszczano również wyniki wyrażone w postaci wartości końcowych, pod warunkiem, że nie było różnic pomiędzy grupami w wartościach wyjściowych.

### 5.5.1. Analiza heterogeniczności badań klinicznych

Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ( $p < 0,1$ ) przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach stosowano metodę *fixed effect model*.

## 6. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

### 6.1. Wyniki przeszukiwania źródeł informacji medycznej

W wyniku systematycznego przeszukania źródeł informacji medycznej, przeprowadzonego [REDACTED] roku, zidentyfikowano łącznie [REDACTED] pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły i abstrakty). W wyniku wstępnej selekcji w oparciu o tytuły i abstrakty do dalszej weryfikacji (na podstawie pełnych tekstów) zakwalifikowano [REDACTED] publikacji naukowych, spośród których kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało [REDACTED] badań RCT (Rysunek 2 [REDACTED])

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Odnaleziono również [REDACTED] przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez) dotyczących analizowanych interwencji. Podsumowanie wyników opracowań wtórnych znajduje się w Aneksie (Rozdz. 15.10)

Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami [REDACTED] na etapie selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

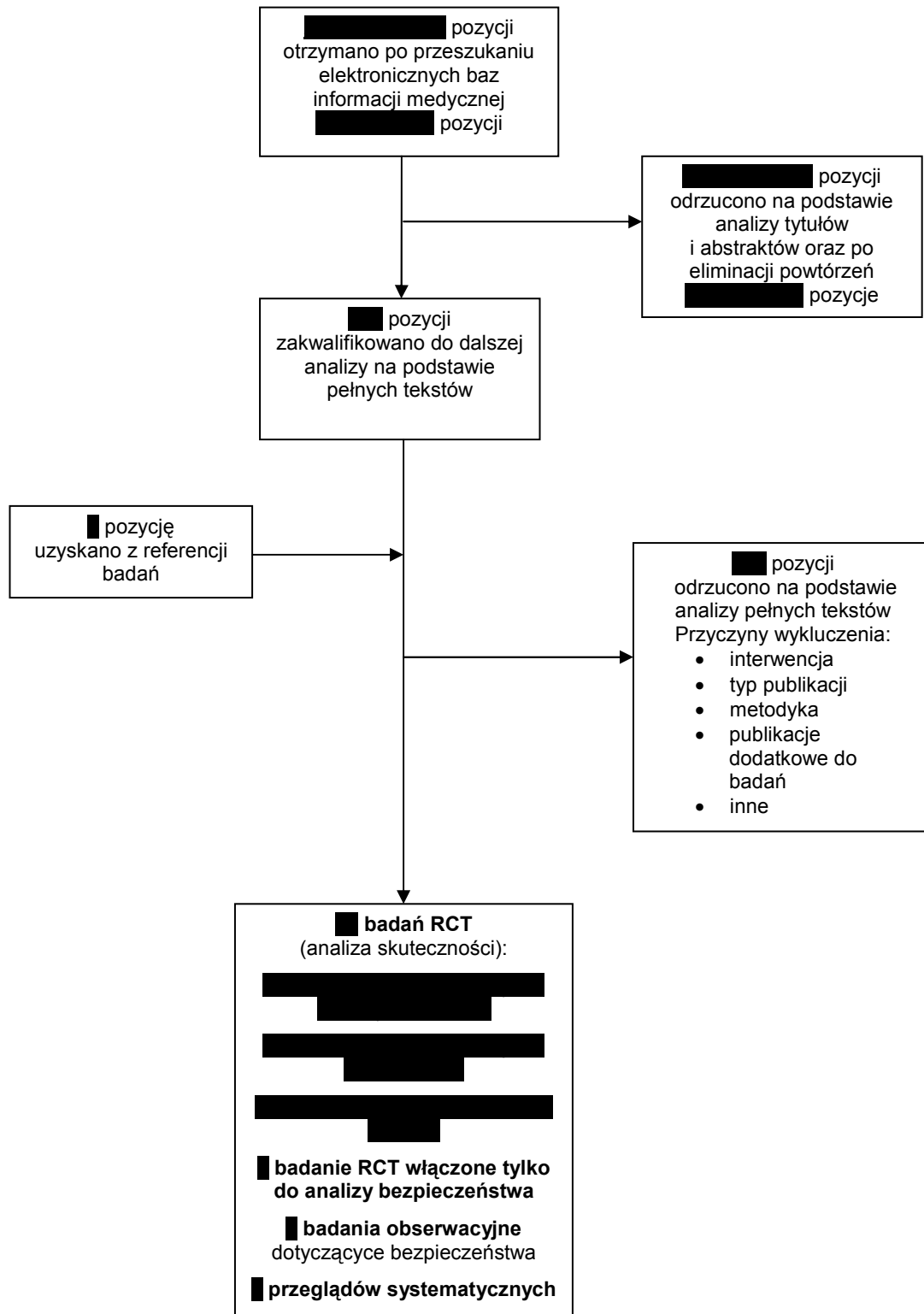
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 2.  
Schemat selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z QUOROM



## 6.2. Charakterystyka badań klinicznych

Odnaleziono [redacted] randomizowanych badań klinicznych [redacted], [redacted] w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu [redacted] z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu PChN w stadium 5. Łącznie w badaniach wzięło udział [redacted] pacjentów.

[redacted] badań zostało ocenionych na [redacted] punkty w skali Jadad [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Okres interwencji w odnalezionych badaniach wynosił od [redacted] do [redacted] i pokrywał się z okresem obserwacji. Dawka PAR i.v. wahała się w granicach [redacted] w przeliczeniu na kilogram masy ciała lub dostosowywana była na podstawie poziomu iPTH, Ca i Ca x P (Tabela 8).

Skuteczność leczenia w badaniach mierzono głównie na podstawie poziomu iPTH oraz poziomu innych markerów we krwi (Ca, P, AP oraz Ca x P). Ich poziomy oznaczano przed rozpoczęciem, w trakcie oraz po zakończeniu badania. W [redacted] badaniach ([redacted] [redacted] pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja poziomu iPTH o [redacted]. Zwracano również uwagę na czas, po jakim następowało obniżenie poziomu iPTH, na występowanie podwyższonego poziomu Ca x P oraz epizodów hiperkalcemii.

Badania [redacted] były skonstruowane w identyczny sposób. Ich wyniki opublikowane zostały w dokumentach FDA [redacted] oraz w formie skumulowanej (bez metaanalizy) w pracy [redacted]. Na potrzeby niniejszej analizy główne źródło informacji stanowił raport FDA, natomiast praca [redacted] była źródłem uzupełniającym.

Tabela 9.

	■			■	■
	■			■	■
	■			■	■
	■			■	■
	■			■	■
	■			■	■

Odnaleziono randomizowanych prób klinicznych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu PChN w stadium 5 (Tabela 10). We wszystkich badaniach brali udział pacjenci hemodializowani. Do badania włączano zarówno pacjentów hemodializowanych, jak i stosujących dializę otrzewnową. W pracy opublikowano wyniki przeprowadzonych na tej samej populacji.

We wszystkich badaniach zastosowano randomizację oraz podwójnie ślełą próbę. W badaniach nie opisano w sposób wyczerpujący metody randomizacji, a w badaniach nie podano informacji na temat sposobu ukrycia kodu randomizacji. W na badaniach zawarto informacje na temat utraty pacjentów z badania, wraz z podaniem ich przyczyn. W badaniach zastosowano pełną analizę ITT, zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w zastosowano zmodyfikowaną analizę (mITT), natomiast w analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na wszystkich pacjentach, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku natomiast analiza skuteczności przeprowadzona została na pacjentach, dla których były dostępne wyniki na koniec badania. Cztery badania uzyskały 5 punktów według skali Jadad.

Okres interwencji w odnalezionych badaniach wynosił [redacted] do [redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Tabela 10.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**6.2.3.** [REDACTED]

Odnaleziono [REDACTED], w którym porównywano bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo [REDACTED] pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu PChN w stadium 5 (Tabela 11). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### [REDACTED] Charakterystyka badań uwzględnionych [REDACTED]

Odnaleziono [REDACTED] badania obserwacyjne oraz [REDACTED] badanie RCT, w których oceniano profil bezpieczeństwa parykalcytolu u pacjentów w stadium 5. PChN (Tabela 12). Uwzględnione tutaj badanie RCT [REDACTED] nie zostało włączone do analizy skuteczności z uwagi na to, że dotyczyło porównania [REDACTED]. Szczegółowe przyczyny wykluczenia oraz ocena wiarygodności tych badań znajdują się w Aneksie (Rozdz. 15.7). Badania te zostały uwzględnione w analizie w celu poszerzenia wiedzy o bezpieczeństwie stosowania parykalcytolu. Główną ich słabością były niewielkie grupy pacjentów w nich ocenianych – tylko w jednej pracy opisano więcej niż 100 chorych.

Tabela 12.  
Charakterystyka badań dotyczących [REDACTED] – PChN stadium 5.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]	■	[REDACTED]

## 7. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### Wyniki analizy klinicznej dla porównania

#### 7.1.1. Zmiana poziomu iPTH

Zmiany poziomu parathormonu oceniane były w [ ] badaniach włączonych do analizy [ ] We wszystkich pracach poziom PTH oznaczany był w surowicy krwi, jako iPTH (*intact PTH*).

W badaniu [ ] wyniki zostały przedstawione jedynie w formie wykresu. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść parykalcytolu i.v. W badaniu [ ] wyniki przedstawione zostały jako średnia zmiana dla każdej grupy osobno. Nie zamieszczono informacji o rozrzucie wyników, ale podano wartość p dla różnicy pomiędzy średnimi zmianami. W badaniu [ ] wyniki zostały przedstawione jako wartości końcowe i odpowiadające im odchylenie standardowe. W badaniach [ ] zamieszczono procentową zmianę (mediana) poziomu iPTH wraz z miarą rozrzutu (25-75 percentyl) (Tabela 13.).

Badania [ ] w związku z brakiem wymaganych wartości liczbowych, nie zostały włączone do metaanalizy. Kumulacja wyników pozostałych [ ] badań, w których okres leczenia wynosił [ ], została przeprowadzona po doprowadzeniu wyników do postaci: średnia różnica  $\pm$  błąd standardowy. Zabieg ten został przeprowadzony ze względu na to, że w poszczególnych badaniach wyniki przedstawiono w sposób uniemożliwiający bezpośrednią analizę ilościową.

Tabela 13.  
Średnia różnica poziomu iPTH (pg/ml) dla porównania [ ]

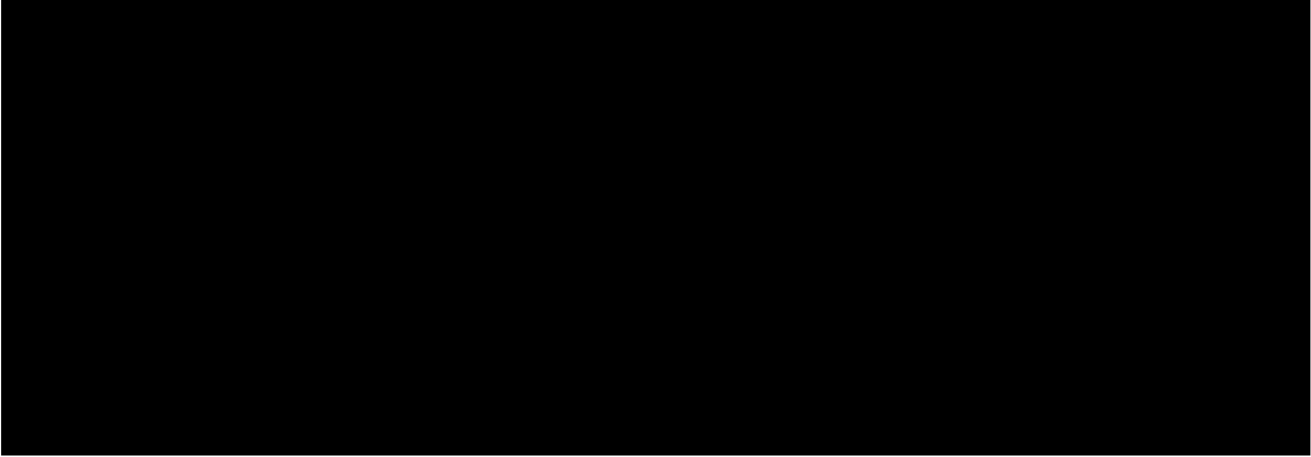
[ ]	[ ]		[ ]		[ ]
	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

[REDAKCE]

---

Kumulacja wyników [REDAKCE] badań wykazała, że pacjenci leczeni parykalcytolem i.v. osiągnęli istotnie statystycznie większą redukcję poziomu iPTH niż chorzy otrzymujący [REDAKCE]

**Wykres 2.**  
Średnia różnica wartości średnich poziomu iPTH (pg/ml) [REDAKCE]



### 7.1.2. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej [REDAKCE] spadek poziomu iPTH

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej [REDAKCE] spadek poziomu iPTH oceniany był w [REDAKCE] badaniach włączonych do [REDAKCE]. Okres obserwacji wahał się [REDAKCE] w badaniu [REDAKCE] do [REDAKCE] w pozostałych badaniach.

W badaniu Greenbaum [REDAKCE] oceniano odsetek pacjentów, którzy uzyskali [REDAKCE] spadek poziomu iPTH w trakcie dwóch kolejnych pomiarów. W badaniu [REDAKCE] oceniano odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej [REDAKCE] spadek poziomu iPTH (punktem końcowym dla skuteczności było osiągnięcie takiego spadku poziomu iPTH przez 75% pacjentów otrzymujących parykalcytol i.v.). W badaniach [REDAKCE] oceniano odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej [REDAKCE] spadek poziomu iPTH (w stosunku do wartości początkowych) podczas [REDAKCE] kolejnych pomiarów oraz w trakcie wizyty kontrolnej.

Z wyjątkiem badań [REDAKCE] oraz [REDAKCE], w pozostałych pracach, odsetek pacjentów osiągających ten punkt końcowy, był istotnie statystycznie większy w grupie leczonej parykalcytolem i.v. w porównaniu do pacjentów [REDAKCE].

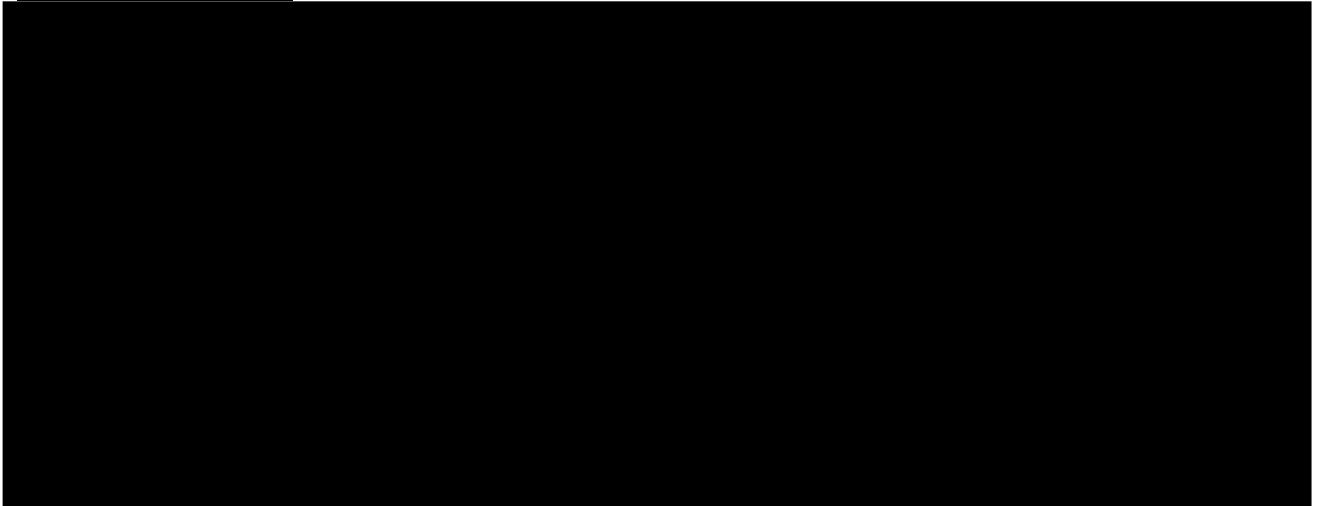
Kumulacja wyników [REDAKCE] badań wykazała, że stosowanie parykalcytolu i.v. w porównaniu [REDAKCE] powoduje, że istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów uzyskuje redukcję poziomu iPTH o co najmniej 30 [REDAKCE]. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań (Wykres 3). Wartość NNT wynosiła [REDAKCE] co oznacza,

[REDACTED]

---

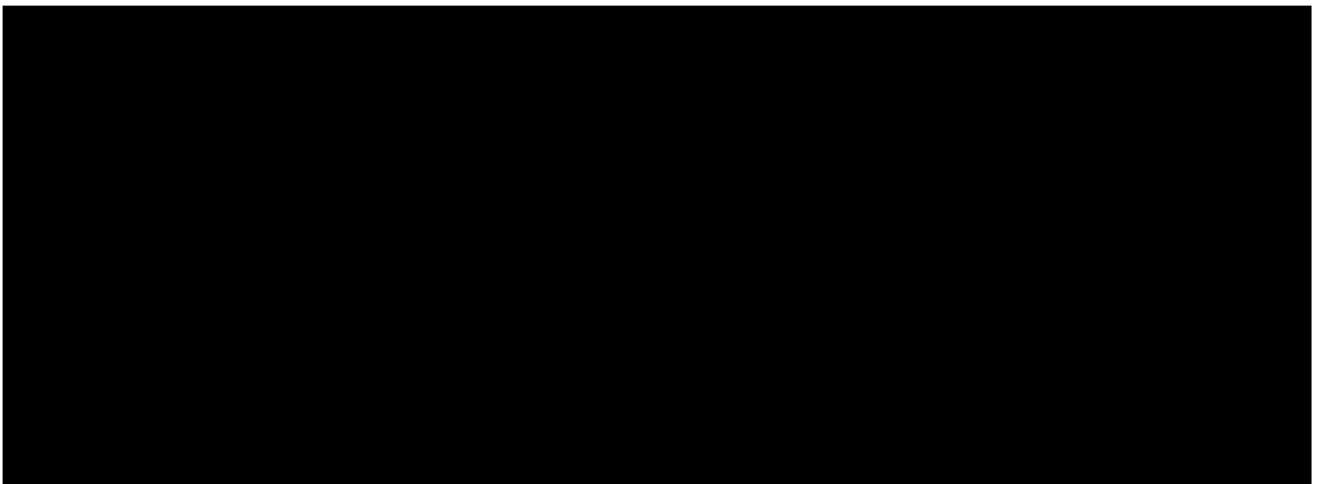
że stosowanie parykalcytolu i.v. u co najmniej [REDACTED] pacjentów przez [REDACTED], doprowadzi do uzyskania co najmniej [REDACTED] obniżenia poziomu iPTH u jednego z nich.

**Wykres 3.**



Metaanaliza uwzględniająca wyniki [REDACTED] badań [REDACTED] w których oceniano odsetek pacjentów uzyskujących co najmniej [REDACTED] spadek poziomu iPTH w dwóch kolejnych pomiarach również wskazuje na istotną statystycznie przewagę parykalcytolu i.v. nad [REDACTED]

**Wykres 4.**



### **7.1.3. Zmiana poziomu fosforu**

Zmianę poziomu fosforu w surowicy oceniano we wszystkich badaniach włączonych do analizy [REDACTED] przy czym w [REDACTED] pracach nie podano informacji wystarczających do analizy ilościowej. W badaniu [REDACTED] podano jedynie,

że różnica pomiędzy porównywanymi grupami, po [REDACTED] leczenia nie była istotna statystycznie ( $p = 0,625$ ). W badaniu [REDACTED] zawarto tylko informacje, że zmiana poziomu fosforu względem wartości wyjściowych, w trakcie [REDACTED] okresu leczenia nie była istotna statystycznie w żadnej z grup, natomiast nie dokonywano porównania pomiędzy grupami.

W pracy [REDACTED] podano wartości liczbowe w formie średnich zmian poziomu fosforu dla każdej z porównywanych grup oddzielnie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami po [REDACTED] leczenia [REDACTED]

Wyniki badań [REDACTED] zamieszczone zostały w pracy [REDACTED] w formie zagregowanej (bez metaanalizy) jako wartości końcowe. Stwierdzono, że po [REDACTED] leczenia poziom fosforu w grupie leczonej parykalcytolem i.v. był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie [REDACTED]

Metaanaliza badań [REDACTED] oraz skumulowanych wyników badań [REDACTED] [REDACTED] wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem [REDACTED] w zakresie kontroli poziomu fosforu [REDACTED]. Ze względu na znaczną heterogeniczność wyników, zdecydowano się na zastosowanie modelu losowego (Wykres 5).

#### Wykres 5.



#### 7.1.4. Zmiana poziomu wapnia

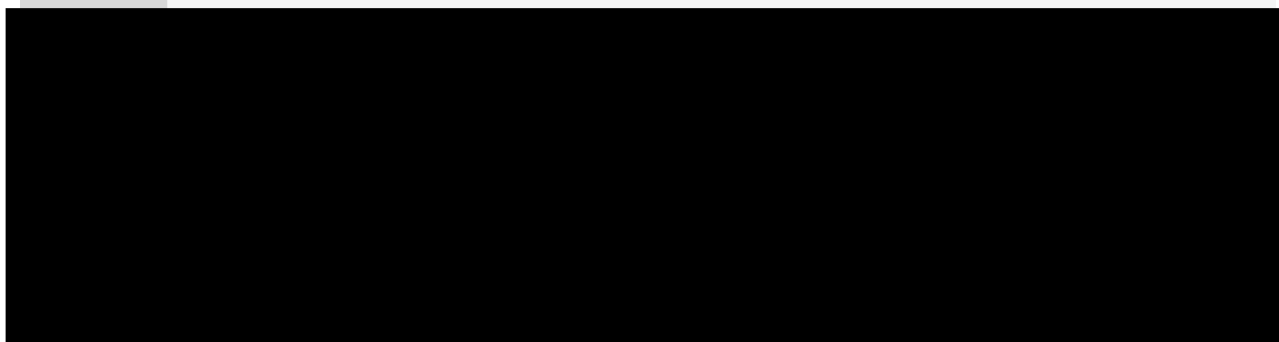
Zmianę poziomu wapnia w surowicy oceniano były we wszystkich badaniach włączonych do analizy [REDACTED]. Autorzy badania [REDACTED] ograniczyli się jedynie do stwierdzenia, że w trakcie [REDACTED] tygodni leczenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i.v. [REDACTED]. W badaniu [REDACTED] różnica w zmianach poziomu wapnia w surowicy pomiędzy pacjentami leczonymi przez [REDACTED] tygodni parykalcytolem i.v. a [REDACTED]. W pracy [REDACTED] [REDACTED] wyniki dla tego punktu końcowego ograniczono do podania wartości  $p$  oraz wyników pomiarów poziomu wapnia w surowicy poszczególnych pacjentów, które zamieszczone zostały na wykresie. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami po [REDACTED] [REDACTED]. Z uwagi na to, że na początku badania nie było różnic w charakterystykach pacjentów,

zdecydowano się na włączenie do analizy wyników uzyskanych na koniec badania. W tym celu odczytano z wykresów dane poszczególnych pacjentów a następnie obliczono średnie wartości oraz ich odchylenia standardowe, dla każdej z porównywanych grup. Wyniki te włączono do metaanalizy.

Wyniki badań [redacted] zamieszczone zostały w pracy [redacted] w formie zagregowanej (bez metaanalizy) jako wartości końcowe. Stwierdzono, że po [redacted] leczenia poziom wapnia w grupie leczonej parykalcytolem i.v. był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie otrzymującej [redacted]

Metaanaliza [redacted] badań wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy parykalcytolem i.v. [redacted] w odniesieniu do zmiany poziomu wapnia w surowicy na korzyść placebo [redacted]. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 6).

**Wykres 6.**  
Średnia różnica poziomu wapnia [redacted]



#### 7.1.5. Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego

Zmianę iloczynu wapniowo-fosforanowego oceniano w [redacted] badaniach włączonych do przeglądu [redacted]. W badaniu [redacted] nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami po [redacted] tygodniach leczenia ( $p = 0,07$ ). W badaniu nie podano wartości średnich (Tabela 14). W badaniu [redacted] wyniki zaprezentowano w postaci średniej zmiany dla każdej z porównywanych grup po [redacted] tygodniach leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami [redacted]

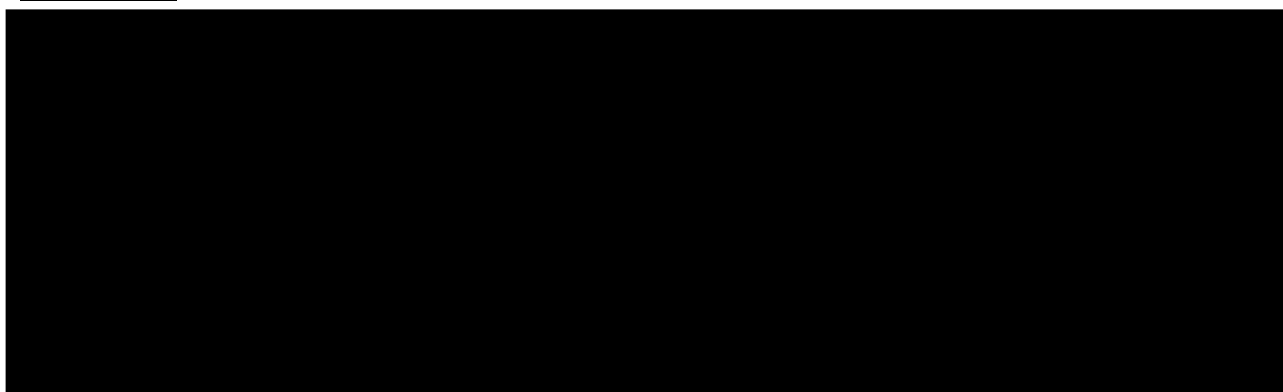
**Tabela 14.**  
Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego ([redacted])

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W badaniach [REDACTED] zamieszczono informacje na temat odsetka pacjentów, u których poziom Ca x P był podwyższony ( $> 75 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ) w trakcie dwóch kolejnych pomiarów. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w żadnym z tych badań. Kumulacja ilościowa wyników wykazała istotnie statystycznie wyższe ryzyko wzrostu Ca x P w grupie parykalcytolu i.v. w [REDACTED] (RR = 4,02 CI<sub>95%</sub> [1,09; 14,82]; NNH = 5,05 CI<sub>95%</sub> [2,84; 22,92]; Wykres 7).

**Wykres 7.**

**Ryzyko względne wystąpienia podwyższonego poziomu iloczynu Ca x P dla porównania parykalcytolu [REDACTED]**



### 7.1.6. Epizody hiperkalcemii

Dane dotyczące epizodów hiperkalcemii raportowano w [REDACTED] pracach włączonych do niniejszej analizy [REDACTED]. W badaniu [REDACTED] przyjęto nieco inną definicję punktu końcowego niż w pozostałych badaniach (Tabela 15).

**Tabela 15.**

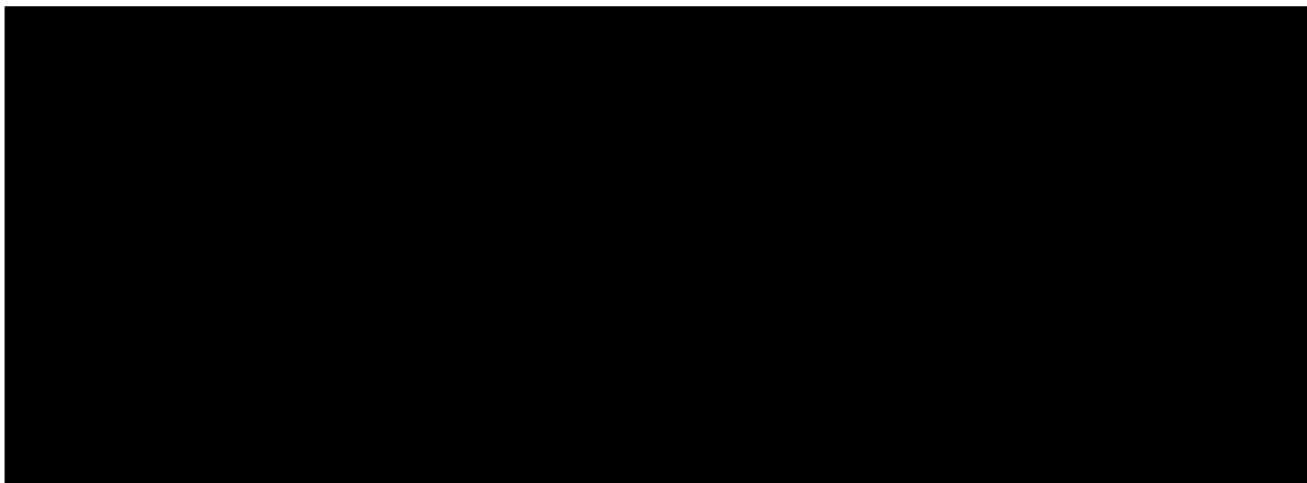
**Definicje hiperkalcemii w badaniach włączonych do przeglądu dla porównania [REDACTED]**

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów doświadczających epizodów hiperkalcemii dla porównania parykalcytolu i.v. [REDACTED] w trakcie [REDACTED] tygodni leczenia. W badaniach [REDACTED] nie zanotowano żadnego epizodu hiperkalcemii. Również ilościowa kumulacja wyników włączonych badań nie wykazała istnienia istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w odniesieniu do tego punktu końcowego [REDACTED]. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności włączonych badań (Wykres 8).



**Wykres 8.**

Ryzyko względne wystąpienia epizodów hiperkalcemii dla porównania parykalcytolu i [REDACTED]

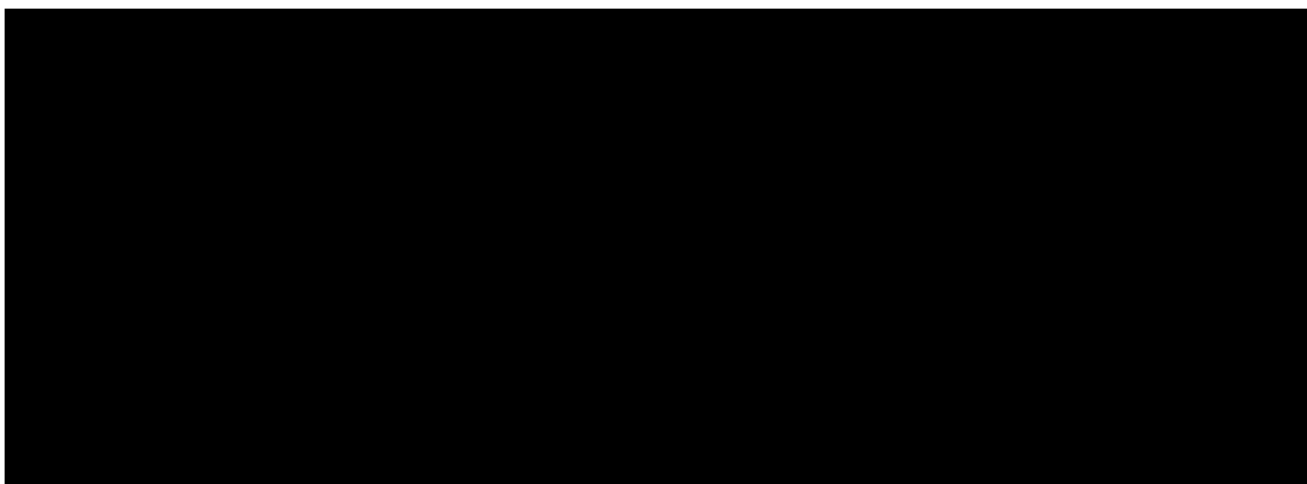


**7.1.7. Działania niepożądane**

Wystąpienie działań niepożądanych było analizowane w [REDACTED] badaniach włączonych do analizy [REDACTED]. W żadnej z tych prac nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w stosunku do tego punktu końcowego. Kumulacja wyników badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną parykalcytolem i.v. a grupą przyjmującą placebo ([REDACTED]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między wynikami włączonych badań (Wykres 9).

**Wykres 9.**

Ryzyko względne wystąpienia działań niepożądanych dla porównania parykalcytolu i.v. z [REDACTED] leczenia



**7.1.8. Utrata pacjentów z badania ogółem**

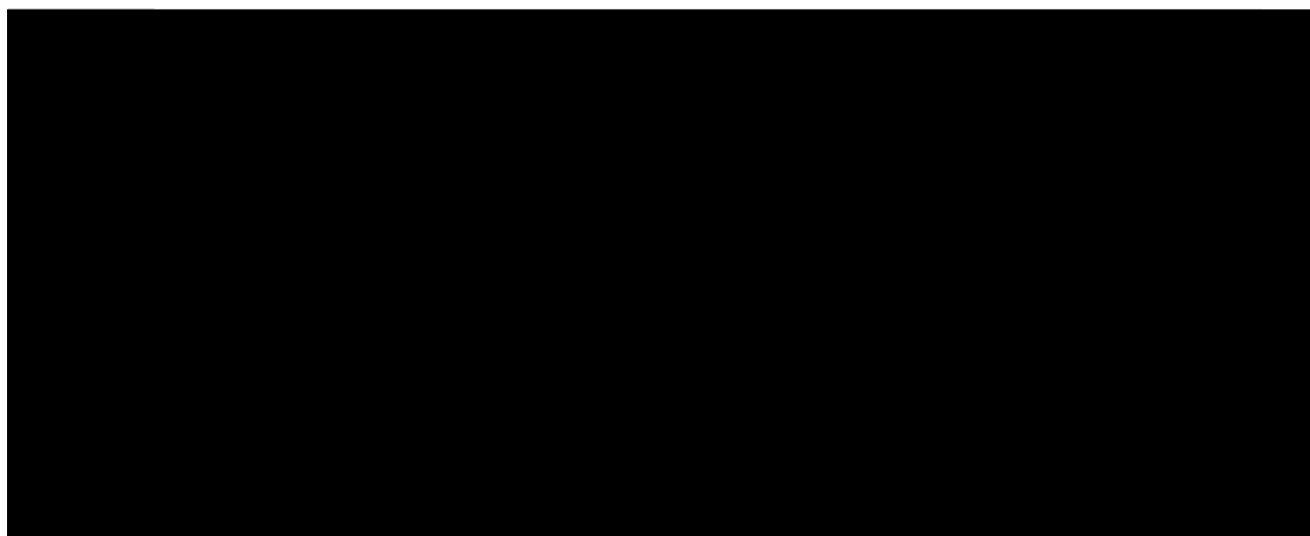
Informacja na temat utraty pacjentów z badania bez względu na przyczynę, zawarta była we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Jedynie w badaniu [REDACTED] wykazano istotną

statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami na korzyść parykalcytolu i.v. (po [redacted] tygodniach leczenia). W pozostałych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ilościowa kumulacja wyników [redacted] badań nie wykazała istotnej statystycznie różnicy [redacted]

[redacted] Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań (Wykres 10).

**Wykres 10.**

**Ryzyko względne utraty pacjentów z badania ogółem dla porównania [redacted]**



#### **7.1.9. Utrata pacjentów z badania na skutek działań niepożądanych**

Informacje na temat utraty pacjentów z badania na skutek działań niepożądanych podano tylko w badaniu [redacted], przy czym w żadnej z grup nie stwierdzono przypadków utraty pacjentów z badania z tego powodu [redacted]

#### **7.1.10. Zgony**

Informacja o zgonach wśród pacjentów leczonych parykalcytolem i.v. lub [redacted] zawarta była w [redacted] pracach włączonych do niniejszej analizy [redacted]

[redacted] (Wykres 11). Z uwagi na to, że w większości badań nie raportowano zgonów, nie przeprowadzono ilościowej kumulacji wyników (metaanalizy).

Wykres 11.  
Ryzyko względne zgonu dla porównania



**7.2. Wyniki analizy klinicznej dla porównania [REDACTED]**

**7.2.1. Zmiana poziomu iPTH**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Punkt końcowy

Poziom Ca x P

Badania

WMD (95% CI)

Waga

WMD (95% CI)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykres 23.



## Wyniki bezpośredniego porównania

### 7.3.1. Kontrola poziomu iPTH

Pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom iPTH w granicach [REDACTED], w grupie parykalcytolu i.v. był istotnie statystycznie wyższy niż w ramieniu [REDACTED]. Przewagę parykalcytolu i.v. [REDACTED] obserwowano również pod względem odsetka pacjentów osiągających w tym okresie [REDACTED] spadek poziomu iPTH w stosunku do wartości wyjściowych [REDACTED] jak również [REDACTED] (Tabela 16).

Średnia zmiana poziomu iPTH (średnia  $\pm$  SE) w trakcie trwania badania w grupie parykalcytolu i.v. wynosiła [REDACTED], a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (Tabela 16).

### 7.3.2. Kontrola poziomu wapnia i fosforu

Zmiana poziomu wapnia we krwi (średnia  $\pm$  SE) w trakcie trwania badania w grupie parykalcytolu i.v. wynosiła [REDACTED]. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (Tabela 16).

Zmiana poziomu fosforu we krwi (średnia  $\pm$  SE) w trakcie trwania badania w grupie parykalcytolu i.v. wynosiła [REDACTED] (Tabela 16).

Zmiana poziomu iloczynu wapniowo-fosforanowego we krwi (średnia  $\pm$  SE) w trakcie trwania badania w grupie parykalcytolu i.v. [REDACTED]. Różnica była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ) (Tabela 16).

### 7.3.3. Epizody hiperkalcemii i hipokalcemii

Odsetek pacjentów doświadczających hiperkalcemii [REDACTED] [REDACTED] nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy [REDACTED] (Tabela 16).

Odsetek pacjentów doświadczających hipokalcemii [REDACTED] [REDACTED] był istotnie statystycznie niższy w grupie leczonej parykalcytolem [REDACTED] (Tabela 16).

### 7.3.4. Podsumowanie wyników skuteczności

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące skuteczności. Wykazano, że stosowanie parykalcytolu [REDACTED] prowadzi do lepszej kontroli poziomu iPTH, wapnia, fosforu i iloczynu wapniowo-fosforanowego we krwi, nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia hiperkalcemii. Stosowanie parykalcytolu i.v. związane jest z niższym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii w [REDACTED] (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Zestawienie wyników skuteczności dla bezpośredniego porównania [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.3.5. Działania niepożądane

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło jakiekolwiek działanie niepożądane był zbliżony w obu porównywanych grupach [REDACTED]. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic odnośnie działań niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich oraz poważnych działań niepożądanych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do utraty z badania, był istotnie statystycznie wyższy w grupie [REDACTED] (Tabela 17). [REDACTED]

Wśród zdarzeń potencjalnie związanych ze stosowanym leczeniem, w grupie parykalcytolu [REDACTED]

Tabela 17.  
Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 7.4. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa parykalcytolu i.v.

Poszerzona analiza bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. oparta została na wynikach [REDACTED] badań [REDACTED]. Obejmowały one łącznie [REDACTED] pacjentów obserwowanych przez [REDACTED]. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były [REDACTED] które zanotowano u odpowiednio [REDACTED] pacjentów. Zanotowano również wystąpienie [REDACTED] (Tabela 18).

Alertów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej interwencji poszukiwano również na stronach europejskiej (EMA) i amerykańskiej (FDA) agencji leków, jak również w bazie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Na stronie FDA odnaleziono informację na temat korekty ulotki informacyjnej produktu Zemplar®. Zmiana dotyczyła podrozdziału „Adverse Events during Post-marketing Experience” i polegała na zastąpieniu sformułowania „obrzęk jamy ustnej i twarzy” określeniem „obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk krtani)”. EMA i URPL nie wydały ostrzeżeń bezpieczeństwa dla parykalcytolu i.v.

Tabela 18.

Działanie niepożądane określonego rodzaju raportowane w grupie parykalcytolu – poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 8. PODSUMOWANIE WYNIKÓW ANALIZY KLINICZNEJ

[REDACTED]

Tabela 19.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	+	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tabela 21.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9. PORÓWNANIE POŚREDNIE

### 9.1. Ocena homogeniczności badań dla poszczególnych interwencji

[REDACTED]

Spośród [REDACTED] badań włączonych do porównania [REDACTED], w [REDACTED] okresie obserwacji wynosił [REDACTED] w jednym [REDACTED] był znacząco krótszy i wynosił [REDACTED]. Spośród [REDACTED] badań porównujących [REDACTED], [REDACTED] miało okres obserwacji zbliżony do badań dla [REDACTED]: w badaniu [REDACTED] wynosił on [REDACTED] w badaniach [REDACTED] i [REDACTED] odpowiednio [REDACTED], natomiast w pracach [REDACTED] i [REDACTED] – [REDACTED]. Porównanie pośrednie, może zatem zostać przeprowadzone w grupie badań o krótszym okresie obserwacji [REDACTED] lub w podgrupie badań o okresie obserwacji [REDACTED] i dłuższych [REDACTED]. Z uwagi na to, że ewentualne porównanie pośrednie badań krótszych obejmowałoby jedynie [REDACTED] prace, natomiast w przypadku badań dłuższych analiza obejmowałaby [REDACTED] badań, ocena homogeniczności prób klinicznych przeprowadzona w dalszej części tego rozdziału, dotyczyć będzie [REDACTED] badań o okresie obserwacji co najmniej [REDACTED].

#### Charakterystyka populacji

Za wyjątkiem badania [REDACTED] populację w pozostałych badaniach stanowili pacjenci dorośli (średnia wieku: >40 lat). Średni czas trwania dializoterapii nie przekraczał [REDACTED] lat. Wyjątek stanowi badanie [REDACTED], w którym średni czas trwania dializoterapii wynosił ponad [REDACTED] (Tabela 22). We wszystkich badaniach pacjenci rasy czarnej stanowili znaczący odsetek chorych. Wyjątkiem jest ponownie badanie [REDACTED] (Tabela 22).

[REDACTED]

Istotnym czynnikiem określającym stopień homogeniczności populacji chorych z WNP, jest wyjściowy poziom markerów biochemicznych (PTH, Ca, P, Ca x P), branych pod uwagę w ocenie skuteczności leczenia. Charakterystyki pacjentów ■ badań wytypowanych do wykonania porównania pośredniego, charakteryzują się zbliżonymi wyjściowymi poziomami wapnia i fosforu we krwi (Tabela 22). Z kolei wyjściowy poziom iPTH w badaniach ■, w zdecydowany sposób odbiegał od wartości oznaczonych w pozostałych pracach (Tabela 22). Z tego względu te 2 badania, nie powinny być uwzględniane w trakcie porównania pośredniego.

### Kointerwencje

We wszystkich badaniach, chorzy oprócz ocenianych interwencji, mogli przyjmować dodatkowe leczenie, którym najczęściej były związki wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym. Badania wytypowane do przeprowadzenia porównania pośredniego, nie wykazywały znaczącej heterogeniczności odnośnie odsetka pacjentów otrzymujących taką terapię ■

W badaniach porównujących ■

W żadnym z badań nie wydzielono subpopulacji chorych, przyjmującej tylko jeden z tych preparatów. Oznacza to, że w badaniach dla parykalcytolu i.v. grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący związki wiążące

Tabela 22.

■	■	■	■	■		
				■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
				[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9.2. Podsumowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę różnice pomiędzy badaniami oraz faktyczny brak [REDACTED] przeprowadzenie wiarygodnego porównania [REDACTED] nie jest możliwe.

## 10. WNIOSKI KOŃCOWE

W badaniach z placebo wykazano, że **parykalcytol i.v.** jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 5 u pacjentów hemodializowanych. [REDACTED]

**Parykalcytol jest prawdopodobnie lekiem o wyższej skuteczności** w porównaniu z cynakalcetem w krótkim okresie leczenia, lecz konieczne jest przeprowadzenie badań w celu potwierdzenia różnic w długofalowych efektach zdrowotnych – zwłaszcza prób klinicznych nakierowanych na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych (zgon, złamania związane z zaburzeniem gospodarki kostnej, incydenty sercowo-naczyniowe itp.).

### Uzasadnienie

Stosowanie parykalcytolu i.v. prowadzi do istotnego statystycznie obniżenia poziomu iPTH w surowicy, jak również do zwiększenia odsetka pacjentów [REDACTED] spadkiem poziomu iPTH, nie wpływając jednocześnie na poziom fosforu w surowicy. W pojedynczych badaniach RCT nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i.v. a placebo odnośnie odsetka pacjentów z podwyższonym poziomem Ca x P, jednakże kumulacja ilościowa ich wyników, wskazała na przewagę placebo. Stosowanie parykalcytolu i.v. wiąże się z istotnym statystycznie podwyższeniem poziomu wapnia w surowicy, nie wpływając jednocześnie na zwiększenie ryzyka wystąpienia epizodów hiperkalcemii. [REDACTED]

[REDACTED] związane jest z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia epizodów hipokalcemii [REDACTED] zwiększa również ryzyko utraty pacjentów z badania (zarówno ogółem jak i na skutek działań niepożądanych) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych, zdarzeń sercowych oraz zgonów, aczkolwiek badanie nie było zaprojektowane do oceny profilu bezpieczeństwa.

[REDACTED]



## 11. DYSKUSJA

Wtórna nadczynność przytarczyc jest chorobą dotykającą znaczny odsetek pacjentów we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek oraz niemal wszystkich chorych dializowanych. Rozregulowanie gospodarki wapniowo-fosforanowej, będące skutkiem niekontrolowanego wydzielania parathormonu przez przytarczycę, prowadzi do patologicznych zmian w układzie sercowo-naczyniowym i kostnym. Istnieją dowody naukowe wskazujące, że zmiana poziomu wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego i parathormonu to dobre surogaty wystąpienia zgonu (bez względu na przyczynę), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zabiegu usunięcia przytarczyc. Wykazano ponadto, że zmiana poziomu PTH jest dodatkowo dobrym surogatem wystąpienia złamań. [65] W świetle tych dowodów można stwierdzić, że dobra farmakologiczna kontrola poziomu tych surogatów w długim okresie leczenia, ma przełożenie na częstość występowania klinicznie istotnych zdarzeń.

W wyniku systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano ■ prac z randomizacją oraz dodatkowo ■ badania obserwacyjne, zawierające informacje istotne z punktu widzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii. Odnaleziono również ■ opracowań wtórnych, których zakres pokrywał się z tematyką niniejszej analizy. Przy wyszukiwaniu badań zastosowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, przeszukano wszystkie bazy informacji medycznej zalecane przez wytyczne AOTM, korzystano z najnowszych informacji konferencyjnych oraz z danych uzyskanych od producenta leku. Pozwala to uznać, że udało się dotrzeć do wszystkich istotnych prac spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

W ocenie skuteczności wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji, czyli randomizowane próby kliniczne (w sumie ■ pacjentów). Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona została dwuetapowo. W odniesieniu do typowych działań niepożądanych (np. hiperkalcemia, kaszel, bóle głowy, nudności) w oparciu o te same badania, które włączono do analizy skuteczności. Do oceny poważnych zdarzeń niepożądanych wykorzystano natomiast wszystkie dostępne badania RCT oraz inne publikacje dotyczące bezpieczeństwa leku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna badań [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane zawarte zarówno w badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej, jak również badania obserwacyjne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu i.v. u chorych hemodializowanych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. W pozostałych [REDACTED] odnalezionych badaniach obserwacyjnych i eksperymentalnych dotyczących przyjmowania parykalcytolu i.v. wystąpienie działań niepożądanych, zarówno ogółem, jak również z podziałem na poszczególne działania niepożądane, raportowano w [REDACTED] z nich. Na podstawie skumulowanych wyników ustalono, że w całej populacji badanej [REDACTED] odnotowano [REDACTED] zdarzeń niepożądanych [REDACTED] o zróżnicowanym stopniu ciężkości oraz związku z zastosowanym leczeniem. Spośród poważnych działań niepożądanych zanotowano [REDACTED]

[REDACTED] Większość tych zdarzeń miała łagodny przebieg i dotyczyła niewielkiego odsetka pacjentów (Rozdz. 15.8).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych opisane są szczegółowo w Aneksie (Rozdz. 15.10). Streszczając je można stwierdzić, że parykalcytol i.v. jest lekiem skutecznie obniżającym poziom parathormonu, powodującym jednocześnie wzrost poziomu wapnia we krwi i niemający istotnego wpływu na poziom fosforu i poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego. Wyniki uzyskane w niniejszej analizie są zgodne z wynikami innych opracowań wtórnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki uzyskane w tej próbie klinicznej należy oceniać łącznie z rezultatami innych badań dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wtórna nadczynność przytarczyc u chorych dializowanych jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez szereg lat. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

## 12. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 13. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA).
2. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Kraków 2005.
5. Rutkowski B. Epidemiologia chorób nerek. *Nefrol Nadcisn Tętn*. 2006; 3:13–7.
6. Rutkowski B, Lichodziejewska-Niemierko M, Grenda R, et al. *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008*. Gdańsk 2010.
13. Nowicki M, Rutkowski B, Czekalski S. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w dziedzinie nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek -uaktualnienie 2007. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 2007; 11(2):45–52.
21. Rutkowski B. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK).
22. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International. Supplement*. 2009; (113):S1–130.
23. NFZ. Leczenie wtórnej naczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych - Terapeutyczne Programy Zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=3999> (11.8.2010).
24. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium w sprawie stosowania parykalcytolu w leczeniu WNP. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol\\_Zemplar\\_288\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol_Zemplar_288_06.pdf) (11.8.2010).
25. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie stosowania parykalcytolu w leczeniu WNP - marzec 2009 r. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4040A375C280384CA2575D80012EC63/\\$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/A4040A375C280384CA2575D80012EC63/$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf) (11.8.2010).

- [REDACTED]
- 
26. PBAC. Rekomendacja PBAC w sprawie stosowania parykalcytolu w leczeniu WNP - lipiec 2007 r. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/062D564D97C8CE07CA2573850011B657/\\$File/Paricalcitol%20Zemplar%20PSD%205.9%20&%205.17%20Abbott%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/062D564D97C8CE07CA2573850011B657/$File/Paricalcitol%20Zemplar%20PSD%205.9%20&%205.17%20Abbott%20FINAL.pdf) (4.1.2012).
  27. Health Canada. Rekomendacja Health Canada w sprawie stosowania parykalcytolu w leczeniu WNP. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2005\\_zemplar\\_087818-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2005_zemplar_087818-eng.php) (4.1.2012).

[REDACTED]

39. Zemplar Injection - charakterystyka produktu leczniczego; FDA: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20819lbl.pdf>. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/1998/20819lbl.pdf>.

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 14. SPIS TABEL

Tabela 1. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej .....	12
Tabela 2. Stadia przewlekłej choroby nerek .....	13
Tabela 3. Zalecane zakresy stężeń PTH dla chorych z PChN .....	14
Tabela 4. Poziom parathormonu u dializowanych w Polsce w 2006 roku (dane z Polskiego Rejestru Nefrologicznego) [6] .....	15
Tabela 5. Poziom parathormonu u pacjentów biorących udział w badaniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforowej w Polsce w roku 2008 .....	15
Tabela 6. Zalecane zakresy stężeń PTH, Ca i P w poszczególnych stadiach PChN. [13] .....	19
Tabela 7. Rekomendacje wybranych agencji HTA odnośnie leczenia WNP w przebiegu PChN .....	23
Tabela 8. Słowa kluczowe zastosowane w strategii wyszukiwania .....	37
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych dla porównania .....	45
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych dla porównania .....	46
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych dla porównania .....	48
Tabela 12. Charakterystyka badań dotyczących bezpieczeństwa parykalcytolu – PChN stadium 5. ....	48
Tabela 13. Średnia różnica poziomu iPTH (pg/ml) dla porównania .....	50
Tabela 14. Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ) dla porównania .....	54
Tabela 15. Definicje hiperkalcemii w badaniach włączonych do przeglądu dla porównania .....	55
Tabela 16. Zestawienie wyników skuteczności dla bezpośredniego porównania .....	76
Tabela 17. Zestawienie wyników bezpieczeństwa dla bezpośredniego porównania .....	77
Tabela 18. Działanie niepożądane określonego rodzaju raportowane w grupie parykalcytolu – poszerzona analiza bezpieczeństwa .....	79
Tabela 19. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania .....	71
Tabela 20. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania .....	72
Tabela 21. Podsumowanie wyników analizy klinicznej dla porównania .....	73
Tabela 22. Charakterystyka populacji i metodyki badań wytypowanych do porównania pośredniego .....	75
Tabela 23. Formularz oceny wiarygodności badań .....	93
Tabela 24. Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych .....	94
Tabela 25. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) – 2009 rok .....	95
Tabela 26. Wynik wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) – 2012 rok .....	95
Tabela 27. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE – 2009 rok .....	97
Tabela 28. Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE – 2012 rok .....	98
Tabela 29. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach danych .....	99
Tabela 30. Kryteria włączenia i wykluczenia – dla porównania .....	102
Tabela 31. Charakterystyka populacji – dla porównania .....	104
Tabela 32. Charakterystyka interwencji – dla porównania .....	106
Tabela 33. Ocena wiarygodności badań klinicznych (RCT) – dla porównania .....	107
Tabela 34. Opis i ocena wiarygodności badań włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa parykalcytolu .....	108
Tabela 35. Opis i ocena wiarygodności badań bez randomizacji włączonych do analizy klinicznej – dla parykalcytolu i.v. ....	108
Tabela 36. Opis i ocena wiarygodności badań bez randomizacji włączonych do analizy klinicznej – dla parykalcytolu i.v. ....	109
Tabela 37. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla porównania .....	111
Tabela 38. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla porównania .....	114
Tabela 39. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla porównania .....	117
Tabela 40. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla porównania .....	119
Tabela 41. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania .....	121
Tabela 42. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania .....	122

Tabela 43. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania [REDACTED].....	122
Tabela 44. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy efektywności klinicznej – [REDACTED].....	123
Tabela 45. Przyczyny wykluczenia badań z analizy.....	124
Tabela 46. Działanie niepożądane określonego rodzaju na podstawie badań randomizowanych – dla parykalcytolu i.v.....	129
Tabela 47 Działanie niepożądane określonego rodzaju – dla porównania [REDACTED].....	132
Tabela 48 Działanie niepożądane określonego rodzaju – dla porównania [REDACTED].....	134
Tabela 49. Działanie niepożądane określonego rodzaju – dla porównania [REDACTED].....	135
Tabela 50. Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych.....	138
Tabela 51. Wnioski z przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu.....	140
Tabela 52. Wyniki opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [REDACTED]....	142

## 15. ANEKS

### 15.1. Formularz oceny wiarygodności badań

Tabela 23.  
Formularz oceny wiarygodności badań

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
<b>Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych</b>			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
	<b>Suma</b>		

## 15.2. Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych

**Tabela 24.**  
Wzór formularza do ekstrakcji wyników z badań klinicznych

Badanie (autor, rok)				
Populacja				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
	Grupa badana		Grupa kontrolna	
Liczebność				
Wiek pacjentów				
Płeć pacjentów				
Interwencja				
	Grupa badana		Grupa kontrolna	
Dawka				
Okres interwencji				
Okres obserwacji				
Kointerwencje				
Punkty końcowe				
Metodyka				
	TAK / NIE	Opis / Szczegóły		
Randomizacja (TAK / NIE)				
Ukrycie kodu randomizacji				
Zaślepienie podwójne				
Analiza ITT				
Podano inf. o utracie z badania				
Porównywalność grup				
Komentarz / Inne:				
Wyniki				
Punkt końcowy dychotomiczny:	N	n	N	n
Odpowiedz na leczenie				
Poziom parathormonu				
Poziom wapnia				
Poziom fosforu				
Poziom iloczynu wapniowo - fosforanowego				
Liczba pacjentów z działaniami niepożądanymi				
Liczba pacjentów z epizodami hiperkalcemii				
Utrata z powodu działań niepożądanych				
Liczba zgonów				











15.3.3. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach danych

Tabela 29.  
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach danych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



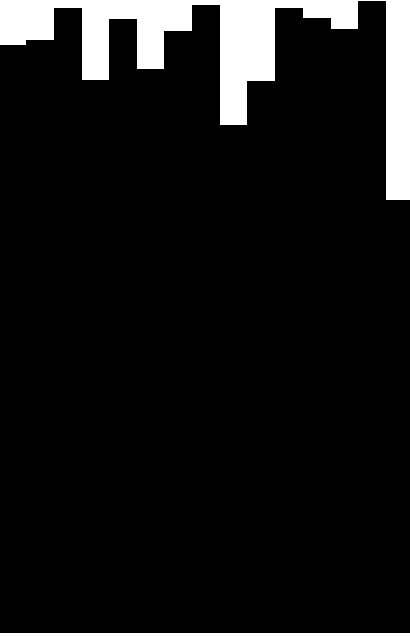







[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**15.4. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej – dla porównania**

**15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia**

Tabela 30.  
Kryteria włączenia i wykluczenia – dla porównania parykalcytolu i.v. z placebo

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
			
			





Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



15.4.2. Charakterystyka populacji

Tabela 31.  
Charakterystyka populacji – dla porównania




[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]







Tabela 34.  
Opis i ocena wiarygodności badań wiązanych tylko do analizy bezpieczeństwa parykalcytolu

Badanie	Miejsce badania	Design	Podtyp	Metoda randomizacja	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie				Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	Ukrycie kodu randomizacji	Jadad
						pacjenci	badacze	ocena wyników	analiza wyników				

Tabela 35.  
Opis i ocena wiarygodności badań bez randomizacji wiązanych do analizy klinicznej – dla parykalcytolu i.v.

Kryteria	
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	
Miejsca badania	
I. Selekcja	
1. Opis grupy badanej	
2. Reprezentatywność grupy badanej	
3. Selekcja kontroli	
4. Definicja kontroli	
II. Porównawczość	
III. Wyniki	
1. Ustalenie ekspozycji	

Kryteria	
2. Ustalenie ekspozycji jednakową metodą dla grupy badanej i kontrolnej	■
3. Współczynnik braku odpowiedzi	■
<b>Suma punktów (max. 9 pkt)</b>	
	■

Tabela 36.  
Opis i ocena wiarygodności badań bez randomizacji włączonych do analizy klinicznej –

Kryteria				
<b>Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM</b>	■	■	■	■
<b>Miejsca badania</b>	■	■	■	■
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	■	■	■	■
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	■	■	■	■
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	■	■	■	■
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	■	■	■	■
5. Czy badanie było prospektywne?	■	■	■	■
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	■	■	■	■
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	■	■	■	■
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	■	■	■	■
9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	■	■	■	■

[Redacted]

Kryteria	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Suma punktów (max. 9 pkt)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

pacjenci otrzymywali kalcetriol

[Redacted]

[Redacted]











**15.5. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej – dla porównania**

**15.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia**

Tabela 37.

Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej –

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
			
			

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 15.5.2. Charakterystyka populacji

[REDACTED] Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla porównania [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]










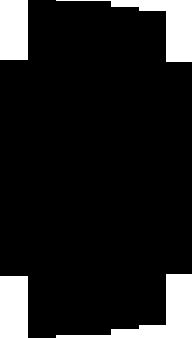
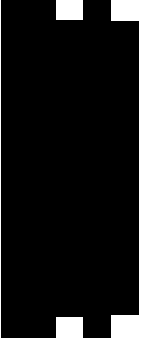

















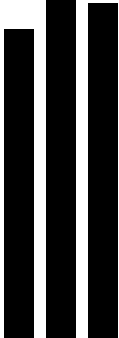

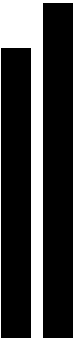






































15.5.3. Charakterystyka interwencji

Tabela 39.  
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej –

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Large vertical black bar





[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

15.6. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej –

[Redacted text]

[Redacted text]

**15.6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia**

Tabela 41.

Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Punkty końcowe oceniane w badaniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 15.6.2. Charakterystyka populacji

Tabela 42.  
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania


### 15.6.3. Charakterystyka interwencji

Tabela 43.  
Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej – dla bezpośredniego porównania








Autorzy	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]





[Redacted]

---

Autorzy	Przyczyna wykluczenia
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]





Badanie	N	n	%	Okres interwencji
██████████	██		██	██
██████████	██		██	██
██████████	██		██	
██████████				
██████████	██		██	██
██████████	██		██	██
██████████	██	██	██	██████
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██		██	██
██████████				
██████████	██			██
██████████				
██████████	██			██
██████████				
██████████	██			██
██████████				
██████████	██			██
██████████				
██████████	██		██	██

██████████



[Redacted]

---

[Redacted]

Tabela 47  
 Działanie niepożądane określonego rodzaju – dla porównania

[redacted]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
[redacted]	-	-	-	-	-	-		-	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-




Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 49. Działanie niepożądane określonego rodzaju – dla porównania

[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	-	-	-	-	-	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-






15.10. Charakterystyka i wnioski z badań wtórnych

Tabela 50.  
Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


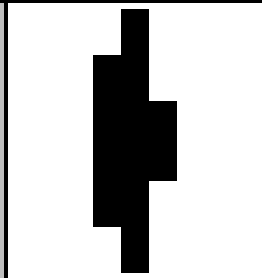
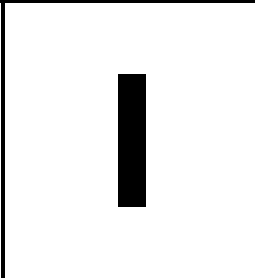
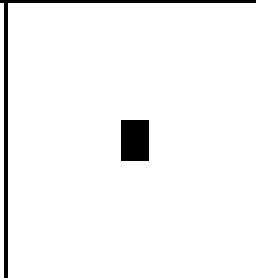
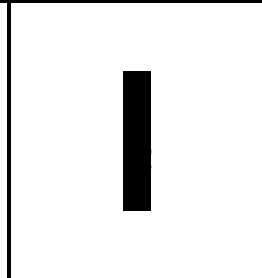
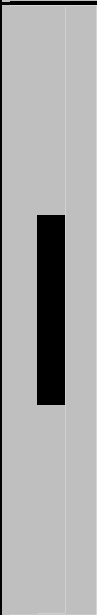
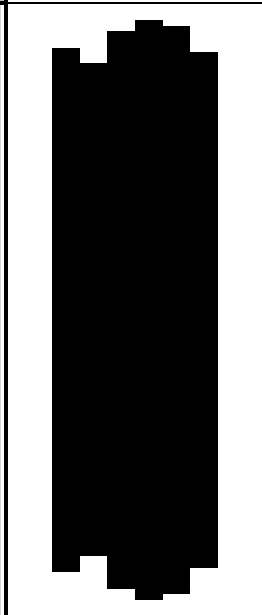
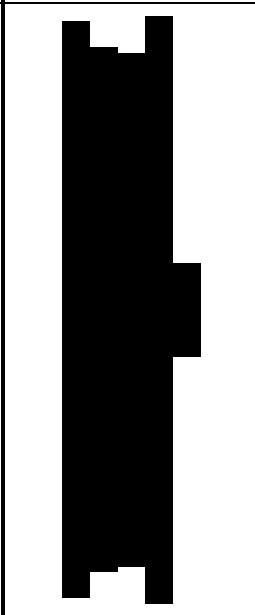
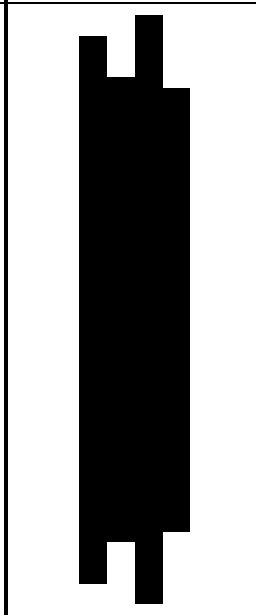
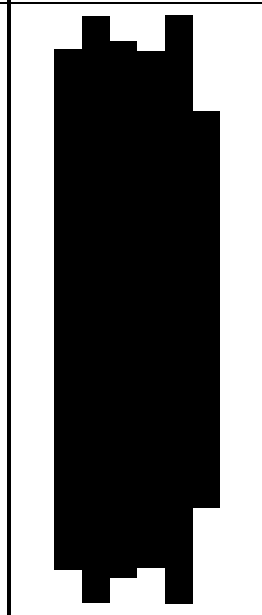
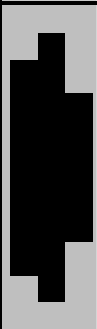
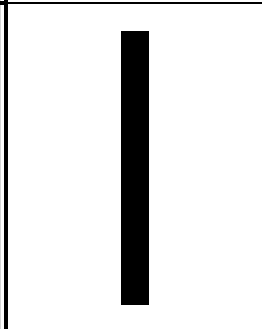
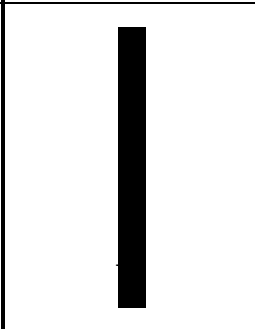
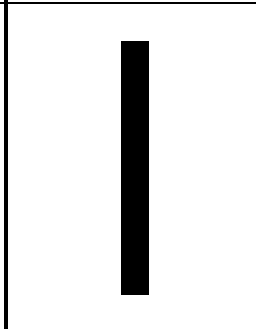
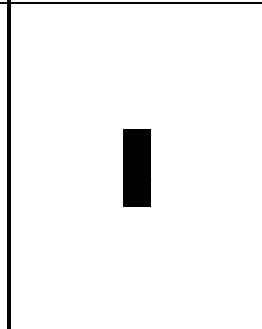

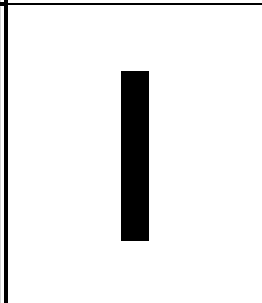
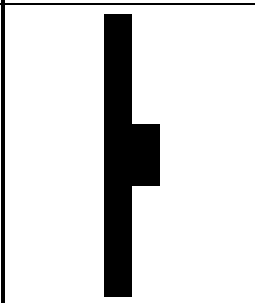
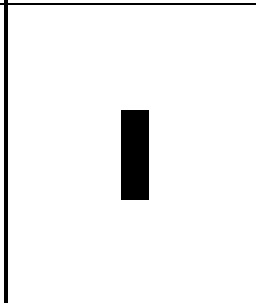
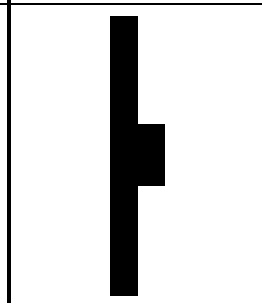
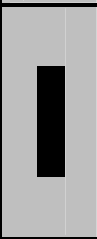
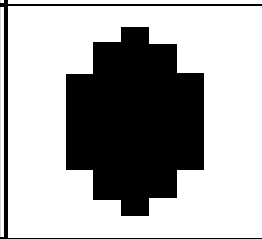
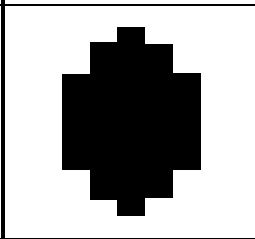
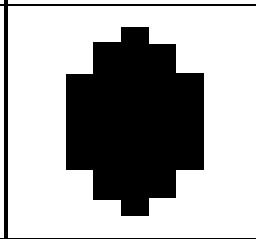
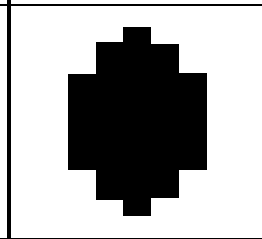
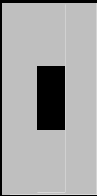
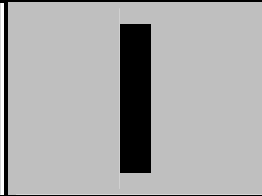
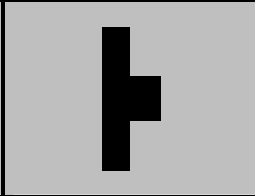
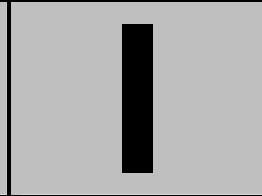
				
				
				
				
				
				



Tabela 51.  
Wnioski z przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [REDACTED]

Autor, rok	Interwencja / Komparator	Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 52. Wyniki opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa [Redacted]

Badanie	Interwencja / Komparator	Wyniki
Przeglądy systematyczne, zawierające metaanalizy		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Przeglądy systematyczne bez metaanaliz		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

Badanie	Interwencja / Komparator	Wyniki
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Badanie	Interwencja / Komparator	Wyniki
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

