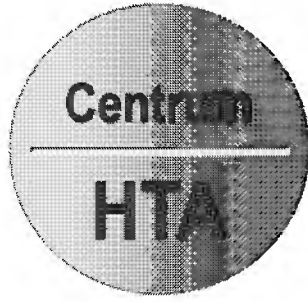




Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo

Przegląd systematyczny badań.





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

MB&S Medical Business and Science

03-977 Warszawa

ul. Algierska 17a

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	6
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	9
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	10
Streszczenie.....	13
1. Cel wykonania analizy klinicznej.....	21
2. Metody wykonania analizy klinicznej.....	22
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	22
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.....	23
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	24
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego.....	25
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	26
2.6. Selekcja informacji.....	27
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.....	28
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	30
2.9. Synteza danych.....	30
3. Analiza problemu zdrowotnego.....	33
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	33
3.2. Analizowana populacja.....	34
3.3. Wnioskowana technologia.....	34
3.4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne).....	34
3.5. Efekty zdrowotne.....	36
4. Przegląd medycznych baz danych.....	38
4.1. Wstęp.....	38
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	38
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo lub chlorowodorkiem sewelameru.....	41
5. Analiza kliniczna stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.....	43
5.1. Analiza kliniczna stosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie).....	44
5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych).....	48
5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych).....	54
5.1.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych).....	59



5.1.4. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do chlorowodoru sevelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych).....	64
5.1.5. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sevelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie.....	65
5.2. Analiza kliniczna stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie)	69
5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)	75
5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)	89
5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.....	104
5.3. Analiza kliniczna stosowania węglanu lantanu w oparciu o badania porównujące różne formy podania leku lub różne dawki leku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie)	108
5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)	109
5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego).....	113
5.3.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)	115
5.3.4. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)	116
5.3.5. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węglanu w różnej formie podania lub różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie.....	117
6. Badania o niższej wiarygodności	119
6.1. Wstęp	119
6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	119
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	121
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	121
7.2. Inne źródła danych (badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, opracowania wtórne) ..	125
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	132
8. Opracowania (badania) wtórne.....	134
8.1. Wstęp	134
8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych.....	134
9. Dyskusja	136
10. Ograniczenia analizy klinicznej.....	146
11. Wnioski końcowe	151

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



12. Bibliografia	154
13. Spis tabel, schematów, wykresów	165
14. Aneks	170
14.1. Przegląd medycznych baz danych	170
14.2. Tabelaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	185
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	187
14.4. Charakterystyka badań przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy	191
14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. <i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach	198
14.6. Badania nieopublikowane	231
14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	234
14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	260
14.9. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	265
14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (non-RCT z grupą kontrolną) w skali NOS	267
14.11. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz)	268
14.12. Analiza wyników w skali GRADE	281
14.13. Tabele pomocnicze	293

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Nazwa skrótu (pełna nazwa) Poleć odpowiedzialnik
1,25-(OH) ₂ D ₃	25-hydroksywitamina D ₃
25-(OH) ₂ D ₃	Kalcytriol
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Amerykańska Agencja Badawcza
ALT	ang. <i>Alanine Transaminase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Hematologiczne
AST	ang. <i>Aspartate Transaminase</i> ; Aminotransferaza asparaginianowa
bd.	Brak danych
CADHT	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DIMDI-HTA	niem. <i>Deutscher Institut für Medizinische Dokumentation und Information – HTA</i> ; Niemiecki Instytut Medycznej Dokumentacji i Informacji HTA (oceny technologii medycznych)
dl	Decylitr
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FAS	ang. <i>Full Analysis Set</i> ; Populacja pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar w zakresie oceny skuteczności leczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Obserwacja akronim / pełna nazwa; Tłumaczenie
g	Gram
GGT	ang. <i>Gamma-glutamyl Transpeptidase</i> ; Gamma-glutamylotranspeptydaza
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Wirus zespołu nabytego braku odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IgA	ang. <i>Immunoglobulin A</i> ; Immunoglobuliny A
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa Agencja Oceny Technologii Medycznych
IPTH	ang. <i>Intact Parathyroid Hormone</i> ; Natywny (całkowity) parathormon (suma stężeń parathormonu i fragmentu jego łańcucha aminokwasowego)
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KDOQI	ang. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> ; Amerykańska Narodowa Fundacja Niewydolności Nerek
l	Litr
LDL	ang. <i>Low Density Lipoproteins</i> ; Lipoproteina o niskiej gęstości
LOCF	ang. <i>Last-Observation-Carried-Forward</i> ; Metoda polegająca na ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
mEq	ang. <i>Milliequivalents</i> ; Milirównoważniki
MESH	ang. <i>Medical Subject Reading</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
ml	Mililitr
mmHg	Milimetry słupa rtęci
mmol	Milimol
N	Liczebność grupy badanej/kontrolnej w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy



Akronim	Przełożenie skrót (pełna nazwa) Tytuł opracowania
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NIHR	ang. <i>National Institute for Health Research</i> ; Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
nonRCT	ang. <i>Non randomized Clinical Trial</i> ; Nierandomizowane badanie kliniczne
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
pg	Pikogram
pH	Skala pH – ilościowa skala kwasowości i zasadowości roztworów wodnych związków chemicznych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna – refundowana lub nier refundowana), wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna – refundowana lub nier refundowana), wynik, badanie
PPA (PP)	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i meta-analiz
QT	Odstęp QT w zapisie elektrokardiogramu; odzwierciedla czas trwania repolaryzacji komór
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> ; Błąd standardowy

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Akronim	Objaśnienie skrótu / pełna nazwa / Pełni odpowiednik
U	ang. <i>Unit</i> ; Jednostka
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyróbów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV	ang. <i>Ultraviolet</i> ; Promieniowanie ultrafioletowe
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted Mean Difference</i> ; Średnia ważona różnicy

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [216]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentacja badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.



Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [214], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [215] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [216].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- XI. **Wnioski: węglan lantanu stosowany w dawce do 3 000 mg na dobę jest skuteczny w korekcji hiperfosfatemii i prowadzi do długotrwałego utrzymania poziomu fosforu w surowicy krwi w zalecanych zakresie, wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych dializie. Lek jest bezpieczny nawet w dawkach wyższych od zalecanych (do 4 500 mg), a bezpieczeństwo jego stosowania nie różni się znacząco od placebo. Skuteczność leczenia hiperfosfatemii węglanem lantanu i chlorowodorkiem sewelameru jest porównywalna, podobnie jak profil bezpieczeństwa obu leków. Węglan lantanu dodatkowo poprawia parametry pacjentów z kwasicą metaboliczną, zmniejsza liczbę przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany, zwiększa satysfakcję pacjentów z zastosowanej terapii oraz jest skuteczny w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia chlorowodorkiem sewelameru okazała się nieskuteczna.**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do wybranych komparatorów: technologii opcjonalnej (chlorowodorek sewelameru; lek powszechnie stosowany w warunkach polskiej praktyki klinicznej [redacted] oraz placebo (czyli brak leczenia przyczynowego rozumiany jako naturalny przebieg choroby). W analizie nie uwzględniono węglanu wapnia jako komparatora (technologii opcjonalnej) m.in. z uwagi na fakt, iż preparaty wapniowe podnoszą poziom wapnia w surowicy krwi, przyczyniając się do rozwoju adynamicznej choroby kości i w dalszej konsekwencji potencjalnie zwiększają ryzyko występowania zwapnień w tkankach miękkich; w związku z powyższym preparaty te nie są zalecane przez ekspertów z dziedziny nefrologii, w analizowanej populacji chorych [256], [257].

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [214], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [215] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [216],
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), skali *NOS* (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*,
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*[®].

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące **bezpośredniego porównania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru**: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Kasai i wsp. 2012 [4] oraz 6 randomizowanych badań klinicznych dotyczących **bezpośredniego porównania węglanu lantanu względem placebo**: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. W żadnym z włączonych badań klinicznych w wyjściowej charakterystyce pacjentów nie podano czy występowała u nich adynamiczna choroba kości i związane z nią zwapnienia naczyniowe (w populacji pacjentów dializowanych biopsja kości będąca wiarygodną metodą oceny rozwoju osteodystrofii nerkowej jest rzadko wykonywana, ze względu na inwazyjność tego badania [240]). Zidentyfikowano także: 2 nierandomizowane badania kliniczne porównujące **bezpośrednio węglan lantanu z chlorowodorkiem sewelameru**: Filiopoulos i wsp. 2011 [23], Arenas i wsp. 2010 [24] oraz 2 randomizowane



badania kliniczne porównujące zastosowanie **węglanu lantanu w różnych dawkach** Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] **lub podawanego w różnych postaciach** How i wsp. 2011 [28]-[29]; 36 badań o niższej wiarygodności (5 badań będących kontynuacjami randomizowanych prób klinicznych [30]-[43], jedno badanie z historyczną grupą kontrolną [44], 9 badań bez grupy kontrolnej [45]-[57], 25 opisów przypadków [58]-[82]); 9 referencji będących badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [83]-[91], publikacje włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa (odnalezione na stronach FDA i URPL [92]-[98], randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania węglanu lantanu z substancjami innymi niż wybrane na komparatory – technologie opcjonalne [99]-[137], opracowania (badania) wtórne dotyczące oceny bezpieczeństwa [138]-[146]) oraz 8 opracowań (badań) wtórnych (2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [147], [148], 2 raporty HTA [149], [150] oraz 4 przeglądy systematyczne opisane w 5 referencjach [151]-[152], [153], [154], [155]), uwzględniających stosowanie węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 36 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (5 badań będących kontynuacjami randomizowanych prób klinicznych [30]-[31], [32], [33]-[36], [37]-[40], [41]-[43]; jedno badanie z historyczną grupą kontrolną [44]; 9 badań bez grupy kontrolnej [45]-[46], [47], [48], [49]-[51], [52]-[53], [54], [55], [56], [57],; 25 opisów przypadków [58]-[82]). Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, iż **węglan lantanu jest skuteczny w utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w zalecanych wartościach w okresie do 6. lat leczenia, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa** [33]. Trwająca 6 lat terapia węglanem lantanu okazała się bezpieczna dla układu kostnego, wątroby i układu nerwowego leczonych pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii węglanem lantanu są zaburzenia ze strony przewodu żołądkowo-jelitowego; nie wykazano kumulowania się leku w organizmie podczas terapii [30], [31], [32], [56], [57]. **Węglan lantanu jest również skuteczny i bezpieczny w populacji pacjentów, u których kontrola poziomu fosforu za pomocą innych leków była niesatysfakcjonująca lub źle tolerowana** [44], [48], [54]; **pozwala on również zmniejszyć liczbę stosowanych preparatów wiążących fosforany** [44], [49]-[50], [54]. Zarówno **lekarze, jak i pacjenci preferowali węglan lantanu nad stosowaną wcześniej terapią** z wykorzystaniem innych preparatów wiążących fosforany [54]. Autorzy opisów przypadków wskazują na możliwość nieprawidłowej interpretacji zaciemnień widocznych na prześwietleniach rentgenowskich i obrazach tomografii komputerowej będących wynikiem obecnych w organizmie tabletek węglanu lantanu absorbujących promieniowanie rentgenowskie [30]-[82].



Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z: Charakterystyki Produktu Leczniczego Fosrenol® [92], raporty o działaniach niepożądanych [93]-[98], 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania z substancjami niewybranymi na komparatory (węglan wapnia lub standardowa terapia: [99]-[137]) i 5 opracowań (badań) wtórnych dotyczących zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu [138]-[146]. **Profil bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu jest korzystny, najczęściej występującymi podczas stosowania leku działaniami niepożądanymi są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego** (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha) [92]. Obserwowano też przypadki występowania: zaparć i niedrożności jelit (czasem poważnych i wymagających hospitalizacji) oraz dyspepsji, alergicznych reakcji skórnych, hipofosfatemii i zaburzeń dotyczących zębów (trudności w rozgryzaniu i przeżuwananiu tabletek przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat). **Lek stosowany przez okres 3.-6. lat nie wpływa niekorzystnie na parametry hematologiczne oraz czynność wątroby** [138], [139], [141], [142]. Podczas terapii nie wykazano kumulowania się węglanu lantanu w: mózgu, sercu, skórze i płucach [145], [146].

Opracowania (badania) wtórne

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [147]-[155], dotyczące porównania węglanu lantanu z wybranymi komparatorami (technologią opcjonalną – chlorowodorkiem sewelameru oraz brakiem leczenia przyczynowego – podanie placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby), w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają skuteczność węglanu lantanu w redukcji i utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie rekomendowanych wartości w okresie czasu do 6. lat [149], [150], [153]. **Wskazują także, iż stosowanie węglanu lantanu wiąże się ze zmniejszeniem odsetka pacjentów, u których raportowano niski obrót kostny w porównaniu z węglanem wapnia oraz poprawą w zakresie zwiększenia objętości kości w porównaniu ze standardową terapią** [147], [148]; **lek nie zwiększa także poziomu wapnia w surowicy krwi w przeciwieństwie do preparatów wapniowych** [147]. **W porównaniu do innych preparatów wiążących fosforany (np. chlorowodorku sewelameru) węglan lantanu charakteryzuje się skutecznym wiązaniem fosforanów w szerokim zakresie pH**, co przyczynia się do poprawy parametrów w przypadku występowania kwasicy metabolicznej. Terapia węglanem lantanu zmniejsza również liczbę przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany i zwiększa odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich, w porównaniu z innymi preparatami z tej grupy [154].

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Skuteczność węglanu lantanu w terapii hiperfosfatemii w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych dializie została udowodniona w licznych randomizowanych i nierandomizowanych badaniach klinicznych. W porównaniu z placebo lek istotnie statystycznie obniża i utrzymuje w zalecanym zakresie poziom fosforu w surowicy krwi. Skuteczność kliniczna węglanu lantanu oceniana w randomizowanych badaniach klinicznych jest porównywalna z chlorowodorkiem sewelameru. Profil bezpieczeństwa węglanu lantanu jest porównywalny z placebo (lek zwiększa jedynie istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych) oraz zbliżony do chlorowodorku sewelameru (węglan lantanu zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zaparć). Wyniki nierandomizowanych badań klinicznych, w których porównywano obydwa leki wskazują na przewagę węglanu lantanu względem komparatora (chlorowodorku sewelameru) w odniesieniu do poprawy parametrów związanych z kwasicyą metaboliczną oraz zmniejszenie średniej dobowej liczby przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany. Węglan lantanu jest skuteczny w populacji pacjentów, u których wcześniejsze leczenie chlorowodorkiem sewelameru okazało się nieskuteczne, jest preferowany przez większość pacjentów stosujących inne leki w tym wskazaniu (również chlorowodorek sewelameru) oraz przyczynia się do zwiększenia stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



1. Cel wykonania analizy klinicznej

Celem niniejszego opracowania jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości względem wybranych komparatorów - technologii opcjonalnej (chlorowodoru sewelameru) oraz braku leczenia przyczynowego (podanie placebo).



2. Metody wykonania analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [214], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 5.1.0*” z marca 2011 roku [215] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [216].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji – interwencji wnioskowanej (I), komparatorów – technologii opcjonalnych (refundowanych lub nier refundowanych) (C), poszukiwanych punktów końcowych – wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory – technologie opcjonalne (refundowane lub nier refundowane) (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacja powtórzeń, wstępna selekcja publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcja publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [214], w pierwszej kolejności należy zidentyfikować opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowało metodą ciągu prób i korekt dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*.



Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, interwencję (technologię wnioskowaną) oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 01.03. - 10.05.2013 (data ostatniego wyszukiwania - 10.05.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wykluczono z analizy.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy włączono pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieuwjęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,
- *Embase*®,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach *PubMed*, *Cochrane*, *Embase* w dniach 01.03. - 10.05.2013 (data ostatniego wyszukiwania - 10.05.2013). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – pacjenci z hiperfosfatemią towarzyszącą przewlekłej niewydolności nerek, poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) – zastosowanie węglanu lantanu,
- (C) komparatory – technologie opcjonalne (ang. *comparison*) – podawanie chlorowodoru sewelameru oraz brak leczenia przyczynowego (rozumianego jako podanie placebo),
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej, średnia wartość poziomu fosforu w



surowicy krwi, odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi, odpowiedź na leczenie, średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowej, średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowej, średnia zmiana poziomu parathormonu w surowicy krwi podczas fazy randomizowanej, średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi, średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy, stosowanie się do zaleceń lekarskich, jakość życia, ryzyko zgonu) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia, ryzyko wystąpienia zaburzeń w parametrach laboratoryjnych),

- (S) rodzaj badań klinicznych (*ang. study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru i placebo,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, ang. *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o przygotowany wcześniej szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (przy udziale osoby trzeciej - P.K.). Proces selekcji przeprowadzono zgodnie z zaleceniami PRISMA i przedstawiono go w Aneksie.



Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora lub przedstawienie zestawienia danych dla odrębnych badań.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkość badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowaną przez AOTM [214].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę brane są następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,
- wykorzystania właściwej metody randomizacji,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przydzielenie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia wzięcie pod uwagę w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i wielkości utraty pacjentów z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów, które pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTM [214]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę siły dowodów klinicznych w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności interwencji podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej interwencji, jak i dodatkowych usług medycznych w warunkach polskiej praktyki medycznej),



- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej,
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD) lub błędu standardowego (SE) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [218].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) w przypadku wystąpienia wyniku w pojedynczym badaniu z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p. We wszystkich przypadkach (jeżeli było to możliwe) wyniki przedstawiono z 95% przedziałami ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.



2.9.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do meta-analizy.

W dalszej kolejności przeprowadzano analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effects*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*), które znajdują się w rozdziale 14.11.

W przypadku braku typowych danych, umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe), z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI) wyznaczano brakujące wartości. W odniesieniu do zmiennych ciągłych przeprowadzano łączną kumulację wartości danego parametru po zakończeniu badania oraz zmiany tego parametru w stosunku do wartości wyjściowych zgodnie z zasadami przyjętymi przez *Cochrane Collaboration* [215].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



3. Analiza problemu zdrowotnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa [217].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Obserwowane są już od wczesnych stadiów przewlekłej niewydolności nerek i pogłębiają się w miarę nasilenia niewydolności nerek [241]. W efekcie **około 70% pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek ma hiperfosfatemię** [240].

Hiperfosfatemia wiąże się z występowaniem powikłań w obrębie układu kostnego, wtórną nadczynnością przytarczyc, ale również z ogólnoustrojowymi powikłaniami w tym zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, których występowanie istotnie wpływa na długość i jakość życia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek [242].

Konsekwencjami niedostatecznej kontroli hiperfosfatemii są: podwyższone ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej i zwiększone ryzyko zgonu w wyniku udaru mózgu. Ma to istotne następstwa dla populacji i poszczególnych chorych oraz ich rodzin, gdyż zwiększa zarówno koszty leczenia, jak i prawdopodobieństwo inwalidztwa, co z kolei pogarsza w znacznej mierze jakość życia i sytuację ekonomiczną chorego oraz jego rodziny. Skutki dla populacji to przede wszystkim wzrost przedwczesnej umieralności [244], [251], [252], [255].

W terapii hiperfosfatemii stosuje się dietę z ograniczeniem fosforanów (800-1000 mg/dzień) oraz leki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym [239]. Odpowiednia dieta odgrywa dużą rolę w monitorowaniu stężenia fosforanów, jednak wraz z postępem choroby u większości pacjentów staje się ona niewystarczająca. Doprowadza to do sytuacji, w której **90% chorych dializowanych wymaga leczenia farmakologicznego** [243].

3.2. Analizowana populacja

3.3. Wnioskowana technologia

3.4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)



3.2. Analizowana populacja

Populację docelową (w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (węglan lantanu, produkt leczniczy Fosrenol®) [92], [REDACTED] będą stanowili chorzy z hiperfosfatemią towarzyszącą przewlekłej niewydolności nerek, poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

3.3. Wnioskowana technologia

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej technologii wnioskowanej – produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.4. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) uznano (szerokie podejście) wszystkie leki stosowane w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Za **podstawowy komparator dla produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu)** stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości uznano **placebo**. Wybór placebo jako komparatora umożliwi wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

[REDACTED]

- zasadność stosowania w terapii pacjentów, u których wcześniejsze przyjmowanie preparatów wapniowych okazało się nieskuteczne,
- rejestrację w Polsce i powszechne stosowanie leku w warunkach polskiej praktyki klinicznej (opinia ankietowanych ekspertów klinicznych [259], [260], [261]),

wskazania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] dużą zbieżność odnośnie przeciwwskazań (głównie hipofosfatemia) obu leków [REDACTED]



[Redacted text block]

3.5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia hiperfosfatemii towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej,
 - średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi,
 - odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi,
 - odpowiedź na leczenie,
 - średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowej,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi,
- średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego,
- średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowej,
- średnia zmiana poziomu parathormonu w surowicy krwi podczas fazy randomizowanej,
- średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi,
- średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy,
- stosowanie się do zaleceń lekarskich,
- jakość życia,
- ryzyko zgonu,
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (jakichkolwiek, poważnych, związanych z zastosowanym leczeniem lub prowadzących do wycofania z leczenia),
 - ryzyko wystąpienia zaburzeń w parametrach laboratoryjnych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego.



4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 7 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania:

- węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (2 badania: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4]; opisane w 4. referencjach),
- węglanu lantanu z placebo w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (6 badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]; opisane w 18. referencjach).

Podczas przeglądu medycznych baz danych odnaleziono również 2 nierandomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio zastosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24]).

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano także 2 opublikowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie:

- różnych dawek węglanu lantanu – badanie Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] opisane w 3. referencjach,
- różnych form podawania węglanu lantanu (w postaci tabletek do żucia względem proszku) - badanie How i wsp. 2011 [28]-[29] opisane w 2. referencjach.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano również 36 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, opisane łącznie w 53 referencjach [30]-[82]. Odnaleziono:

- 5 badań będących kontynuacjami randomizowanych prób klinicznych [30]-[31], [32], [33]-[36], [37]-[40], [41]-[43],
- jedno badanie z historyczną grupą kontrolną [44],
- 9 badań bez grupy kontrolnej [45]-[46], [47], [48], [49]-[51], [52]-[53], [54], [55], [56], [57],
- 25 opisów przypadków [58]-[82].

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Fosrenol® (węglan lantanu), odnalezione na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [92]. Ponadto, na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) zidentyfikowano 5 raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania węglanu lantanu (opisanych w 6. referencjach) [93]-[94], [95], [96], [97], [98]. Na stronach: *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*, *Thompson Micromedex*® oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania węglanu lantanu w analizowanym wskazaniu. Do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializie włączono również wyniki 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania z węglanem wapnia lub standardową terapią: Freemont i wsp. 2005 [99]-[105], Hutchison i wsp. 2005 [106]-[110], Shigematsu i wsp. 2008 [111]-[112], Spasovski i wsp. 2006 [113]-[120], Tourssaint i wsp. 2011 [121], Lee i wsp. 2013 [122], Finn i wsp. 2006 [123]-[137] oraz 5 opracowań (badań) wtórnych dotyczących zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu [138]-[146].

Odnaleziono również 8 opracowań (badań) wtórnych (opisanych w 9. referencjach) [147]-[155], w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej węglanu lantanu stosowanego w analizowanym wskazaniu (2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [147], [148], 2 raporty HTA [149], [150] oraz 4 przeglądy systematyczne opisane w 5 referencjach [151]-[152], [153], [154], [155]).

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii, u



pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania) odnaleziono 9 nieopublikowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania węgla lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [83]-[91]. Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych dotyczących porównania węgla lantanu z placebo lub chlorowodorkiem sewelameru

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy, dotyczących porównania węgla lantanu z placebo lub chlorowodorkiem sewelameru znajduje się w tabeli poniżej. Szczegółowe informacje na temat pozostałych badań uwzględnionych w analizie zawarte zostały w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdziały: 14.5, 14.7).

[REDACTED]

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



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

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych [1]-[3], [4], [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22], [23], [24] wraz z charakterystyką populacji, interwencji oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badań znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdział 14.5.).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5. Analiza kliniczna stosowania węgla lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości

Analizę kliniczną oparto na wynikach wszystkich dostępnych źródeł informacji medycznej dotyczących stosowania węgla lantanu w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, odnalezionych podczas przeglądu medycznych baz danych.

Analizę kliniczną oparto na wynikach 7. randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania:

- węgla lantanu z chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (2 badania: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4]),
- węgla lantanu z placebo w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (6 badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]).

Do analizy klinicznej włączono również wyniki 2. nierandomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio zastosowanie węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24]) oraz 2. randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie węgla lantanu w różnych dawkach (Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27]) oraz węgla lantanu podawanego w postaci tabletek do żucia lub proszku (How i wsp. 2011 [28]-[29]).

W żadnym z włączonych badań klinicznych dotyczących porównania węgla lantanu z chlorowodoru sewelameru lub placebo nie podano informacji o tym czy u pacjentów występowały zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, co wynika najprawdopodobniej z inwazyjności i kosztów metod diagnostycznych pozwalających na ocenę powyższych zmian u tych pacjentów.



5.1. Analiza kliniczna stosowania węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opublikowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie węgla lantanu z chlorowodorkiem sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4]). Nie odnaleziono badań uwzględniających populację pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Do badań włączano zarówno pacjentów otrzymujących wcześniej preparaty wiążące fosforany, którzy musieli przejść fazę wymywania, jak również chorych nieleczonych wcześniej preparatami z tej grupy. Obydwa badania były próbami klinicznymi z grupami naprzemianległymi.

Podczas przeglądu medycznych baz danych odnaleziono również 2 nierandomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio zastosowanie węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24]).

Badanie Sprague i wsp. 2009 opisano w postaci publikacji pełnotekstowej [1], w postaci abstraktu konferencyjnego [2] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych [3]. Próba kliniczna Kasai i wsp. 2012 przedstawiona została jedynie w postaci publikacji pełnotekstowej [4]. Badania Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24] opisane zostały w pojedynczych publikacjach pełno tekstowych.

Badania randomizowane

Charakterystyka badania Sprague i wsp. 2009 [1]-[3]. Do wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego badania klinicznego typu *non-inferiority* (przeprowadzonego w Europie, Stanach Zjednoczonych i Ameryce Środkowej), z grupami naprzemianległymi, włączono 182 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. Pacjenci, przyjmujący preparaty wiążące fosforany uczestniczyli w 2.-3.-tygodniowej fazie wymywania. Jeżeli w tym okresie wystąpiła u nich **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mg/dl**, jak również poziom wapnia w surowicy krwi wynosił $\geq 8,4$ mg/dl zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio: węgiel lantanu w dawce od 2 250 do 3 000 mg na dobę lub chlorowodorek sewelameru w dawce 4 800 do 6 400 mg na dobę. Do badania włączano też chorych nieprzyjmujących wcześniej preparatów wiążących fosforany. Po 4 tygodniach leczenia pacjenci przechodzili do kolejnej fazy wymywania (2 tygodnie), po której następowała u nich zamiana leków (chorzy przyjmujący węgiel lantanu otrzymywali chlorowodorek sewelameru i odwrotnie) trwająca kolejne 4 tygodnie. W czasie trwania badania zabronione było przyjmowanie innych preparatów

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



zawierających aluminium, wapń, fosfor lub magnez. Dozwolona była suplementacja witaminą D. Ocenę skuteczności zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę badanego leku, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Głównym punktem końcowym badania była zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej na koniec każdej z dwóch faz podawania leków (drugorzędowy punkt końcowy) [1]-[3]. Okres obserwacji w badaniu wynosił 17 tygodni.

Charakterystyka badania Kasai i wsp. 2012 [4]. Do randomizowanego, otwartego badania klinicznego typu *non-inferiority* (przeprowadzonego w Japonii), z grupami naprzemianległymi, włączono 42 dorosłych pacjentów poddanych hemodializie. Pacjenci, przyjmujący wcześniej chlorowodorek sewelameru zostali zrandomizowani do dwóch grup, w których zastosowano następujący schemat postępowania: 4 a następnie 13 tygodni kontynuacji leczenia chlorowodorkiem sewelameru, następnie faza wymywania (4 tygodnie) i 13 tygodni terapii węglanem lantanu lub: 4 tygodnie przestawienia na podawanie węglanu lantanu, następnie 13 tygodni podawania węglanu lantanu z następującą fazą wymywania i 13. tygodniami leczenia chlorowodorkiem sewelameru.

Docelowy zakres poziomu fosforu i wapnia oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy były zgodne z wytycznymi KDOQI z 2003 roku i **wynosił** odpowiednio: **3,5-6,0 mg/dl**, 8,4-10,0 mg/dl oraz <55 mg²/dl². Węglan lantanu podawano w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, natomiast chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę. W czasie trwania badania dozwolone było przyjmowanie preparatów wiążących fosforany zawierających wapń, chlorowodoru cynakalcetu, suplementacja witaminą D. Ocenę skuteczności zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy pacjenci, u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar założonych punktów końcowych). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku. Głównymi punktami końcowym badania były: zastosowana dawka leku oraz poziom fosforu i wapnia w surowicy (drugorzędowe punkty końcowe). Okres obserwacji w badaniu wynosił 34 tygodnie [4].

Badania nierandomizowane

Charakterystyka badania Filiopoulos i wsp. 2011 [23]. Do nierandomizowanego, jednoosobowego otwartego badania klinicznego, włączono 14 dorosłych pacjentów z kwasicą metaboliczną i hiperkalemią, poddanych hemodializie. W badaniu, chorzy naprzemianlegle przyjmowali węglan lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę lub chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę przez 24 tygodnie. W badaniu nie podano definicji hiperfosfatemii.



Charakterystyka badania Arenas i wsp. 2010 [24]. Do nierandomizowanego, jednośrodkowego otwartego badania klinicznego, włączono 119 dorosłych pacjentów poddanych hemodializie oraz terapii chlorowodorkiem sewelameru. Pacjentów nieodpowiadających prawidłowo na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub tych przyjmujących lek w dużych dawkach (pacjenci przyjmujący ≥ 9 tabletek chlorowodoru sewelameru na dobę oraz **z poziomem fosforu w surowicy krwi $>5,5$ mg/dl**, pomimo leczenia chlorowodorkiem sewelameru), przydzielono do grupy leczonej węglanem lantanu przez 12 miesięcy (N=51). Pozostali chorzy kontynuowali terapię chlorowodorkiem sewelameru przez 12 miesięcy (N=68). W badaniu nie podano dawek zastosowanych leków.

W zidentyfikowanych randomizowanych badaniach klinicznych oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej [1], [3],
 - średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [4],
 - odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi [3], [4],
 - średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowej [1], [3],
 - średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [4],
 - średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi [1], [3], [4],
 - średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [4],
 - średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy [4],
 - stosowanie się do zaleceń lekarskich [4],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [1], [3],
 - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych [3],
 - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [4],
 - ryzyko wystąpienia zaburzeń w parametrach laboratoryjnych [4].

Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania węgla lantanu z chlorowodorkiem sewelameru w dawkach:

- badanie Sprague i wsp. 2009 [1]-[3]: węglan lantanu w dawce od 2 250 do 3 000 mg na dobę, chlorowodorek sewelameru w dawce 4 800 do 6 400 mg na dobę,
- badanie Kasai i wsp. 2012 [4]: węglan lantanu w dawce maksymalnej do 3 000 mg na dobę, chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę,
- badanie Filiopoulos i wsp. 2011 [23]: węglan lantanu w dawce maksymalnej do 4 500 mg na dobę, chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę,
- badanie Arenas i wsp. 2010 [24] – nie podano dawek zastosowanych leków.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Zastosowane w badaniach: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4], dawki węglanu lantanu były zgodne z zalecanymi dawkami dla analizowanej populacji (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol®) [92]. Również chlorowodorek sewelameru stosowany był w dawkach uwzględnionych i wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Renagel® [219]. W nierandomizowanym badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 maksymalna dawka węglanu lantanu wynosiła 4 500 mg na dobę [23]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® [92] nie podano wprawdzie maksymalnej dawki leku, której nie powinno się przekraczać, jednak podano informacje, iż „maksymalną dawką podawaną ograniczonej liczbie pacjentów w próbach klinicznych było 3 750 mg na dobę”, co oznacza, że dawka 4 500 mg na dobę nie została przebadana. Należy jednak podkreślić, iż wartość 4 500 mg węglanu lantanu na dobę była dawką maksymalną, co oznacza, iż większość pacjentów przyjmowała prawdopodobnie lek w mniejszych dawkach, stąd wyniki badania Filiopoulos i wsp. 2011 [23] zdecydowano się uwzględnić w analizie klinicznej. Chlorowodorek sewelameru w próbie klinicznej stosowany był w dawce uwzględnionej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Renagel® [219]. W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] nie podano dawek zastosowanych leków.

Podstawową przyczyną braku możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników randomizowanych badań: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4] było przeprowadzenie ich w odmiennej populacji. Badanie Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] przeprowadzono w populacji pacjentów, u których w okresie wymywania wcześniej stosowanych preparatów wiążących fosforany wystąpiła hiperfosfatemia oraz w populacji chorych nieprzyjmujących wcześniej leków z tej grupy (a więc również chorych z hiperfosfatemią). Do badania Kasai i wsp. 2012 [4] włączono chorych, z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi (kontrolowanym przez stosowanie sewelameru). Dodatkowo, istniały duże różnice w okresie leczenia chorych: 13 tygodni podawania leków w badaniu Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz 24 tygodnie w badaniu Kasai i wsp. 2012 [4], jak również różnice w dawce stosowanego chlorowodoru sewelameru (do 6 400 mg na dobę [1]-[3] oraz do 9 000 mg na dobę [4]). W ocenie profilu bezpieczeństwa brak było wspólnych punktów końcowych, które można by poddać meta-analizie [1]-[3], [4].

Nie było również możliwe przeprowadzenia meta-analizy wyników nierandomizowanych badań Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24], ze względu na:

- włączenie odmiennej populacji do badań: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] – pacjenci z kwasicą metaboliczną i hiperkaliemią, poddani hemodializie; Arenas i wsp. 2010 [24] – chorzy poddani hemodializie i leczeni chlorowodorkiem sewelameru,
- włączenie odmiennej populacji do grup przyjmujących węglan lantanu (w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] do grupy tej włączono chorych nieodpowiadających prawidłowo na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub tych przyjmujących lek w dużych dawkach),



- metodykę badań: badanie Filiopoulos i wsp. 2011 [23] było badaniem naprzemianległym, badanie Arenas i wsp. 2010 [24] równoległym,
- różny czas leczenia: 24 tygodnie w badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz 12 miesięcy w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24],
- brak podania dawek zastosowanych leków w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24],
- brak podania definicji hiperfosfatemii w badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23],
- duże różnice w liczebności włączonych pacjentów: N=14 (Filiopoulos i wsp. 2011 [23]), N=119 (Arenas i wsp. 2010 [24]).

W analizie opierano się na wynikach pełnotekstowych publikacji [1], [4], [23], [24] oraz wynikach przedstawionych na stronie rejestrów badań klinicznych [3]. W referencji [2] będącej abstraktem dotyczącym badania Sprague i wsp. 2009 nie odnaleziono informacji nieuwzględnionych w publikacji pełnotekstowej [1].

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)

5.1.1.1. Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej

W badaniu Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] (referencje [1], [3]) oceniano średnią zmianę poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej. Ocenę przeprowadzono w populacjach: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę któregoś z badanych leków, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu), populacji która ukończyła leczenie (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali 4. tygodniowe leczenie zarówno węglanem lantanu, jak i chlorowodorkiem sewelameru, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu na koniec każdej fazy podania leków) oraz w populacji poszczególnych przypadków (populacja pacjentów ITT, u których wykonano pomiar poziomu fosforu w określonym punkcie czasowym). W populacji ITT oceniano poziom fosforu metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. *Last-Observation-Carried-Forward*, LOCF); metoda ta objęła wszystkich pacjentów uwzględnionych w populacji ITT, pomimo iż mogli oni zostać utraceni przed zakończeniem badania i polegała na ekstrapolacji ostatniej dostępnej u nich obserwacji wartości poziomu fosforu na koniec okresu badania. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 3. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 6 400 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu (mg, d,SE)**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru (mg, d,SE)**	MD (95% CI)*	Wartość p**
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej	LOCF (populacja ITT)	[1], [3]	-1,73±0,129 N=165	-1,44±0,132 N=161	-0,30** -0,29 [-0,65; 0,07]	0,113** >0,05
	populacja, która ukończyła badanie	[1]	bd. N=119	bd. N=119	-0,50**	0,007** (na korzyść węglanu lantanu)
	populacja poszczególnych przypadków (4. tydzień badania)	[1]	bd. N=136	bd. N=135	-0,40**	0,028** (na korzyść węglanu lantanu)
	populacja poszczególnych przypadków (1. tydzień badania)	[1]	bd. N=163	bd. N=151	-0,40**	0,024** (na korzyść węglanu lantanu)

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacjach [1], [3]. W publikacji [1] nie podano wystarczających danych, aby Autorzy niniejszego opracowania mogli obliczyć wartość parametru MD w populacjach: która ukończyła badanie; poszczególnych przypadków; bd-brak danych.

Wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie badania klinicznego Sprague i wsp. 2009 wskazują na brak istotności statystycznej ($p>0,05$) różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do średniej zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowych w populacji ITT, po 4. tygodniach leczenia [1], [3]. Autorzy referencji wykazali istotnie statystycznie większą średnią zmianę poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych w grupie przyjmującej węglan lantanu w porównaniu do leczenia chlorowodorkiem sewelameru w subpopulacji: która ukończyła badanie oraz subpopulacji poszczególnych przypadków (w 1. i 4. tygodniu leczenia) [1].

5.1.1.2. Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi

W badaniu Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano średnią wartość poziomu fosforu pomiędzy okresami w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Tabela 4. Średnia wartość poziomu fosforu, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu [mg/dl ± SD]** N=41	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru [mg/dl ± SD]** N=41	MD [95% CI]*	Wartość p**
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ITT)	5,12±0,67	5,39±0,76	-0,27 [-0,58; 0,04]	0,09** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [4].

W badaniu [4] **średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w populacji ITT nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi węglanem lantanu oraz chlorowodorkiem sewelameru po 13. tygodniach leczenia ($p>0,05$).**

5.1.1.3. Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi

W badaniach Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] (referencja [3]) oraz Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi zgodnie z zaleceniami KDOQI.

Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [3], [4].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru n/N (%)**	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNH/NNT [95% CI]*
Prawidłowy poziom fosforu zgodnie z zaleceniami KDOQI	[3]	71*/165 (42,7)	56*/161 (34,6)	1,24 [0,94; 1,63]	>0,05	-
	[4]	38*/41 (93)	32*/41 (78)	1,19 [0,99; 1,48]	>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacjach [3], [4].

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów leczonych węglanem lantanu oraz chlorowodorkiem sewelameru ($p>0,05$), u których poziom fosforu w surowicy krwi utrzymywał się w granicach zalecanych przez KDOQI, po 4. tygodniach [3] oraz 13. tygodniach leczenia [4].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.1.1.4. Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych

W badaniu Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] (referencje [1], [3]) oceniano średnią zmianę poziomu wapnia skorygowanego względem albumin, w surowicy krwi względem wartości początkowej. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu wapnia w surowicy krwi.

Tabela 6. Średnia zmiana poziomu wapnia względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 6 400 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana: węglan lantanu [mg/dla.5d]*** N=153	Grupa kontrolna: chlorowodorek sewelameru [mg/dla.5d]*** N=161	MD [95% CI]**	Wartość p
Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ITT)	[1]	0,10±0,1	-0,10±0,1	0,20 [-0,08; 0,48]	0,025**
	[3]	0,06±0,045	-0,06±0,046	0,12 [-0,01; 0,25]	>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [1], [3].

Wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów badania klinicznego Sprague i wsp. 2009 wskazują na **istotne statystycznie ($p<0,05$) różnice w średniej zmianie poziomu wapnia względem wartości początkowych w populacji ITT, wśród pacjentów leczonych węglanem lantanu i chlorowodorkiem sewelameru**, po 4. tygodniach leczenia [1], [3]. Autorzy niniejszego opracowania nie wykazali istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do analizowanego parametru, co jest najprawdopodobniej wynikiem zastosowania odmiennych testów statystycznych. Autorzy badania referencyjnego podali jednak, że obserwowane zmiany poziomu wapnia na koniec badania nie były istotne klinicznie [1].

5.1.1.5. Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi

W badaniu Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano średnią wartość poziomu wapnia skorygowanego względem albumin, pomiędzy okresami, w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu wapnia w surowicy krwi.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sevelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Tabela 7. Średnia wartość poziomu wapnia, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sevelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu [mg/dl ² ±SD]** N=41	Grupa kontrolna chlorowodorek sevelameru [mg/dl ² ±SD]** N=41	MD [95% CI]**	Wartość p*
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ITT)	9,23±0,50	9,15±0,46	0,08 [-0,13; 0,29]	0,47** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [4].

W badaniu [4] **średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi w populacji ITT nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi węglanem lantanu oraz chlorowodorkiem sevelameru** ($p>0,05$), po 13. tygodniach leczenia. Autorzy badania Kasai i wsp. 2012 podali, że odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłowy poziom wapnia w surowicy krwi zgodnie z zaleceniami KDOQI wynosił około 90% w obydwu porównywanych grupach [4].

5.1.1.6. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego

W badaniu Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano średnią wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego pomiędzy okresami, w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sevelameru. W badaniu nie podano jakich metod użyto do oceny iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi.

Tabela 8. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sevelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu [mg ² /dl ² ±SD]** N=41	Grupa kontrolna chlorowodorek sevelameru [mg ² /dl ² ±SD]** N=41	MD [95% CI]**	Wartość p*
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (populacja ITT)	47,20±6,20	49,20±7,20	-2,00 [-4,91; 0,91]	0,16** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [4].

W badaniu [4] **średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w populacji ITT nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy pacjentami leczonymi węglanem lantanu oraz chlorowodorkiem sevelameru** ($p>0,05$), po 13. tygodniach leczenia.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.1.1.7. Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi

W badaniach Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] (referencje [1], [3]) oraz Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano średnią wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi pomiędzy okresami, w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru. W badaniach nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi.

Tabela 9. Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1],[3], [4].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg/nakł. SE lub SD]**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru [mg/nakł. SE lub SD]**	MD [95% CI]**	Wartość p**
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi (populacja ITT)	początek badania (przed fazą wymywania)	[1], [3]	225,5±11,094 (5E) N=165	225,5±11,094 (5E) N=161	-	-
		[4]	104,0±80,6 (5D) N=41	104,0±80,6 (5D) N=41	-	-
	koniec faz podawania leków	[1]	296,10±16,4 (5E) N=165	286,90±16,4 (5E) N=161	9,20 [-36,26; 54,66]	0,552** >0,05
		[3]	296,48±17,412 (5E) N=165	291,18±16,181 (5E) N=161	5,30 [-41,29; 51,89]	>0,05
		[4]	133,90±98,3 (5D) N=41	119,60±98,7 (5D) N=41	14,30 [-28,34; 56,94]	0,48** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [1], [3], [4].

Nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy węglanem lantanu w porównaniu do chlorowodoru sewelameru, w odniesieniu do poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi w populacji ITT, po 4. tygodniach [1], [3] oraz po 13. tygodniach leczenia [4].

5.1.1.8. Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy

W badaniu Kasai i wsp. 2012 [4] oceniano średnią wartość poziomu alkalicznej fosfatazy oraz specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy pomiędzy okresami, w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu wapnia w surowicy krwi.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Tabela 10. Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu [0,7±0,2]*** N=41	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru [0,7±0,2]*** N=41	RR [-95% CI]**	Wartość p
Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy (populacja ITT)	295±142	288±148	7,00 [-55,78; 69,78]	0,85** >0,05
Średnia wartość poziomu specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy (populacja ITT)	28,50±18,20	27,20±18,50	1,30 [-6,64; 9,24]	0,80** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [4].

W badaniu Kasai i wsp. 2012 nie wykazano istotnych statystycznie różnic (>0,05) pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru, w odniesieniu do poziomu zarówno alkalicznej fosfatazy, jak również specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy, w populacji ITT, po 13. tygodniach leczenia [4].

5.1.1.9. Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*)

W badaniu Kasai i wsp. 2012 [4] podano, że stosowanie się do zaleceń lekarskich oceniane było poprzez wypełnienie przez pacjentów kwestionariusza na koniec badania. Ponad 90% chorych uczestniczących w badaniu Kasai i wsp. 2012 oceniło swoje stosowanie się do zaleceń lekarskich na ponad 90%, pozostałe 10% pacjentów stosowanie się do zaleceń lekarskich oceniło na ponad 75%. Około 80% chorych przyjmowało leki o zalecanej porze; większość pacjentów raportowało przeżucie tabletek węglanu lantanu przed połknięciem, 10% chorych podało, że rozgryza tabletki. W ocenie pacjentów nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy węglanem lantanu i chlorowodorkiem sewelameru w „łatwości” ich stosowania. Odpowiednio, około 50% i 25% pacjentów preferowało stosowanie węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru.

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)

W badaniach Sprague i wsp. 2009 oraz Kasai i wsp. 2012 nie podano na podstawie jakiego kwestionariusza oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W referencji [1] oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, w referencji [3] ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. W badaniu Kasai i wsp. 2012 oceniano ryzyko wystąpienia zarówno poważnych działań niepożądanych, jak również działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [4].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru siewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.2.2.1. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek siewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3], [4].

Działania niepożądane (nieuwzględniające powtarzalnych działań niepożądanych)	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna chlorowodorek siewelameru n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NIH/NIT [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	[1] 76*/170 (44,7)	83*/163 (50,9)	0,88 [0,7; 1,10]	>0,05	-
Działania niepożądane ogółem (nieuwzględniające powtarzalnych działań niepożądanych)	[3] 31/170 (18,2*)	27/163 (16,6*)	1,10 [0,69; 1,76]	>0,05	-
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	[1] 31*/170 (18,2)	38*/163 (23,3)	0,78 [0,51; 1,19]	>0,05	-
Nudności	[3] 15/170 (8,82)	9/163 (5,52)	1,60 [0,74; 3,49]	>0,05	-
Biegunka	[3] 12/170 (7,06)	12/163 (7,36)	0,96 [0,45; 2,04]	>0,05	-
Wymioty	[3] 9/170 (5,29)	6/163 (3,68)	1,44 [0,55; 3,81]	>0,05	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	[1] 8/170 (4,7*)	10/163 (6,1*)	0,77 [0,32; 1,84]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z zastosowaniem leżeniem					
Ogółem	[4] 16*/42 (39)	24*/42 (56)	0,67 [0,41; 1,05]	>0,05	-
Zaparcia	[4] 2*/42 (5)	11*/42 (27)	0,18 [0,05; 0,67]	<0,05**	5 [3; 16]
Poważne działania niepożądane					
Ogółem	[3] 18/170 (10,59)	20/163 (12,27)	0,86 [0,48; 1,56]	>0,05	-
Anemia	[3] 0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Zastoinowa niewydolność serca	[3] 1/170 (0,59)	2/163 (1,23)	0,48 [0,06; 3,63]	>0,05	-
Zawał mięśnia sercowego	[3] 2/170 (1,18)	2/163 (1,23)	0,96 [0,17; 5,39]	>0,05	-
Choroba wieńcowa	[3] 2/170 (1,18)	2/163 (1,23)	0,96 [0,17; 5,39]	>0,05	-
Niestabilna dusznica bolesna	[3] 1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	[3] 0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Ból brzucha	[3] 1/170 (0,59)	1/163 (0,61)	0,96 [0,10; 9,14]	>0,05	-
Oslabienie	[3] 0/170 (0,00)	2/163 (1,23)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,07]	>0,05	-

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sawelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Asymptomy związane z infekcją	Podlegała	Grupa badana węglan lantanu n/N (%) ^a	Grupa kontrolna chlorowodorek sawelameru n/N (%) ^a	RR/Peto OR [95% CI] ^b	Wartość p ^c	NIH/NNT [95% CI] ^b
Ból w klatce piersiowej	[3]	2/170 (1,18)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,13 [0,44; 114,59]	>0,05	-
Zapalenie okolicy wywołane <i>Clostridium difficile</i>	[3]	0/170 (0,00)	2/163 (1,23)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,07]	>0,05	-
Infekcje stóp	[3]	1/170 (0,59)	1/163 (0,61)	0,96 [0,10; 9,14]	>0,05	-
Zapalenie szpiku i kości	[3]	2/170 (1,18)	1/163 (0,61)	1,92 [0,25; 14,56]	>0,05	-
Zapalenie tkanki łącznej	[3]	1/170 (0,59)	1/163 (0,61)	0,96 [0,10; 9,14]	>0,05	-
Zapalenie płuc	[3]	3/170 (0,59)	1/163 (1,76)	2,88 [0,42; 19,98]	>0,05	-
Zapalenie pęcherza moczowego	[3]	1/170 (0,59)	1/163 (0,61)	0,96 [0,10; 9,14]	>0,05	-
Septyczne, zakrzepowe zapalenie żył	[3]	1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Hiperkalemia	[3]	1/170 (0,59)	1/163 (0,61)	0,96 [0,10; 9,14]	>0,05	-
Hipoglikemia	[3]	0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Nowotwór piersi	[3]	1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Stan przedomdleniowy (ang. <i>presyncope</i>)	[3]	0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Udar	[3]	1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Epizod mózgowo-naczyniowy	[3]	3/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,18 [0,74; 69,49]	>0,05	-
Neuropatia obwodowa	[3]	1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Niewydolność oddychowa	[3]	0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Duszności	[3]	0/170 (0,00)	1/163 (0,61)	Peto OR=0,13 [0,00; 6,54]	>0,05	-
Nekroza w obrębie kończyn	[3]	0/170 (0,00)	3/163 (1,84)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,24]	>0,05	-
Zgon z przyczyn naczyniowych	[3]	1/170 (0,59)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,09 [0,14; 357,67]	>0,05	-
Nadciśnienie	[3]	2/170 (1,18)	0/163 (0,00)	Peto OR=7,13 [0,44; 114,59]	>0,05	-
Niewydolność aorty wynikająca z jej zwężenia zakorkowana zgonem	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Kamica przewodu żółciowego wspólnego	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ropień uda	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Wirusowe zapalenie ośrodków	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Amputacja poniżej kolana wywołana zmianami	[4]	1/42 (2)	0/42 (0)	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń i w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NIIT [95% CI]*
międzyzycowymi zamykającymi światło naczyń					
Dysfunkcja przetoki tętnico-żylniej	[4] 2/42 (5)	5/42 (12)	0,40 [0,09; 1,68]	>0,05	-
Ostry zawał mięśnia sercowego	[4] 0/42 (0)	1/42 (2)	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Przepuklina jądra miazdzystego	[4] 0/42 (0)	1/42 (2)	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Zaburzenia w parametrach laboratoryjnych					
Analiza składu jądrowego kalciumu					
	Grupa badana węglan lantanu mg/dl±SD	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru mg/dl±SD	MD [95% CI]*	Wartość p*	
Całkowity cholesterol	[4] 168±30 N= 42	143±30 N=42	25,00 [12,17; 37,83]	0,007** <0,05	-
LDL, lipoproteinowy niskiej gęstości	[4] 91±23 N= 42	71±23 N=42	20,00 [10,16; 29,84]	<0,001** <0,05	-
Chlorki	[4] 106,20±2,20 N= 42	107,20±2,40 N=42	-1,00 [-1,98; -0,02]	0,03** <0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy; ** wartości podane w publikacjach [1], [3], [4].

Autorzy badania Kasai i wsp. 2012 podali, że do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem w obu grupach (podczas 13. tygodni terapii) należały: zaparcia, wzdęcia, dyspepsja, biegunka, złe samopoczucie, nudności, wymioty, jadłowstręt, ból nadbrzusza, ból dolnej części brzucha, zaburzenia funkcji wątroby. W referencji nie podano częstości występowania powyższych działań niepożądanych (za wyjątkiem zaparć); podano jednak, iż poza ryzykiem wystąpienia zaparć nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [4].



Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węglan lantanu podawany przez okres 4-13. tygodni, jest równie bezpieczny ($p > 0,05$) jak stosowanie chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem nieuwzględniających poważnych działań niepożądanych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nudności, biegunki, wymiotów, jak również ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie obserwowano również istotnie statystycznych różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek raportowanych poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem [1], [3], [4].

Węglan lantanu w porównaniu z chlorowodorkiem sewelameru istotnie statystycznie ($p > 0,05$) zmniejszył ryzyko wystąpienia zaparć związanych z zastosowanym leczeniem, podczas 13. tygodni terapii [4].

W ocenie parametrów laboratoryjnych, **zastosowanie węglanu lantanu prowadziło do uzyskania istotnie statystycznie ($p > 0,05$) niższego poziomu całkowitego cholesterolu oraz stężenia chlorków oraz wyższego poziomu lipoprotein niskiej gęstości**, w porównaniu z chlorowodorkiem sewelameru, podczas 13. tygodni terapii [4].

Parametr NNT wskazuje, iż w analizowanym okresie obserwacji, wynoszącym 34 tygodnie, w populacji pacjentów z hiperfosfatemią poddawanych hemodializie, zastosowanie węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę zamiast chlorowodoru sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę u 5 pacjentów, wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia zaparć u jednego chorego [4].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.1.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)

5.1.3.1. Ryzyko zgonu

W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] oceniano ryzyko zgonu bez względu na przyczynę, podczas 12. miesięcy obserwacji.

Tabela 12. Ryzyko zgonu podczas 12. miesięcy terapii, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Wzrostający porządek kolumny	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru n/N (%)**	RR [95% CI]*	Wartość p*
Ryzyko zgonu	2*/51 (3,9)	3*/68 (4,4)	0,89 [0,18; 4,29]	>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [24].

Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, po 12. miesiącach leczenia [24].**

5.1.3.2. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi

W badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oceniano średnią wartość poziomu fosforu, wapnia, parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi. Poziom parathormonu oceniano przy użyciu metody immunochemiluminescencyjnej, poziom wapnia korygowano względem albumin.

5.1.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)



Tabela 13. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu** N=14	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru** N=14	MID [95% CI]**	Wartość p**
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [mg/dl±SD]	4,45±1,13	4,24±0,99	0,21 [-0,58; 1,00]	>0,05** >0,05
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [mg/dl±SD]	9,28±0,58	9,22±0,52	0,06 [-0,35; 0,47]	>0,05** >0,05
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg ² /dl ² ±SD]	41,59±10,99	39,04±9,09	2,55 [-4,92; 10,02]	>0,05** >0,05
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu [pg/ml±SD]	311,60±225,78	289,80±166,28	21,8 [-125,08; 168,68]	>0,05** >0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [23].

W badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 **nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru, w odniesieniu do średniej wartości poziomu: fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego, po 24. tygodniach leczenia [23].**

5.1.3.3. Średnia wartość poziomu wodorowęglanów, potasu oraz pH surowicy krwi

W badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oceniano średnią wartość poziomu wodorowęglanów, potasu oraz pH surowicy krwi. Poziom parathormonu oceniano przy użyciu metody immunochemiluminescencyjnej, pomiar poziomu wodorowęglanów i pH oceniano przy zastosowaniu gazometrii krwi.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 14. Średnia wartość poziomu wodorowęglanów, potasu oraz pH surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

Analizowany parametr kliniczny	Referencje	Grupa badana: węglan lantanu** n=14	Grupa kontrolna: chlorowodorek sewelameru** n=14	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia wartość poziomu wodorowęglanów w surowicy krwi [mEq/l±SD]	[23]	24,68±1,39	20,95±1,89	3,73 [2,50; 4,96]	<0,05
Średnia wartość pH surowicy krwi [±SD]	[23]	7,41±0,03	7,36±0,03	0,05 [0,03; 0,07]	<0,05
Średnia wartość poziomu potasu w surowicy krwi [mEq/l±SD]	[23]	4,70±0,65	4,99±0,75	-0,29 [-0,81; 0,23]	>0,05 <0,001**

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [23].

Wyniki badania Filiopoulos i wsp. 2011 wskazują na **istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższy poziom anionów wodorowęglanowych oraz wyższe pH surowicy krwi w wyniku zastosowania węglanu lantanu w porównaniu z chlorowodorkiem sewelameru, po 24. tygodniach leczenia**. Przeprowadzona analiza **nie wykazała istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do poziomu potasu w surowicy krwi, jednak Autorzy badania referencyjnego wykazali istotnie statystycznie ($p<0,05$) niższy poziom potasu w surowicy krwi w grupie przyjmującej węglanu lantanu względem stosowania chlorowodoru sewelameru, po 24. tygodniach leczenia [23].**

Autorzy badania podali, iż nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do średnich wartości: poziomu białek, albumin i lipidów w surowicy krwi, jak również poziomu enzymów wątrobowych. Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z istotnie statystycznie niższym poziomem aktywności alkalicznej fosfatazy w porównaniu do leczenia chlorowodorkiem sewelameru, po 24. tygodniach leczenia [23].

5.1.3.4. Odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: parathormonu, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego

W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] oceniano odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: parathormonu, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego. Poziom parathormonu oceniano przy użyciu metody immunochemiluminescencyjnej, natomiast poziom fosforu i wapnia przy zastosowaniu spektrofotometrii UV.

5.1.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)



Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: parathormonu, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, po 12. miesiącach leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Wartość	Grupa badana węglan lantanu (n/N; %)**	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru (n/N; %)**	RR (95% CI)*	Wartość p*	ORH / NNET (95% CI)*
Poziom parathormonu w surowicy krwi	koniec badania	<800 pg/ml	50*/51 (97,6)	67*/68 (98,2)	1,00 [0,91; 1,07]	>0,05	-
		150-300 pg/ml	18*/51 (35,5)	28*/68 (41,3)	0,86 [0,53; 1,35]	>0,05	-
		>150 pg/ml	40*/51 (79,1)	61*/68 (89,6)	0,87 [0,72; 1,02]	>0,05	-
		<300 pg/ml	27*/51 (53,5)	34*/68 (50)	1,06 [0,74; 1,50]	>0,05	-
Poziom wapnia w surowicy krwi	początek badania	<9,5 mg/dl	33*/51 (65,3)	40*/68 (58,7)	1,10 [0,82; 1,46]	>0,05	-
	koniec badania		43*/51 (85)	61*/68 (89,2)	0,94 [0,79; 1,08]	>0,05	-
Poziom fosforu w surowicy krwi	początek badania	<5,5 mg/dl	24*/51 (46,9)	57*/68 (84,3)	0,56 [0,40; 0,74]	<0,05	3 [2; 6]
	koniec badania		37*/51 (72,5)	61*/68 (89,4)	0,81 [0,65; 0,96]	<0,05	6 [4; 31]
Iloczyn wapniowo-fosforanowy	początek badania	<55 mg ² /dl ²	37*/51 (73,4)	65*/68 (95,2)	0,76 [0,62; 0,88]	<0,05	5 [3; 10]
	koniec badania		46/51 (90)	68*/68 (100)	0,90 [0,80; 0,98]	<0,05	11 [5; 25]

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [24].

W wyniku przeprowadzonych analiz **nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do odsetka pacjentów z założonym poziomem parathormonu (<800 pg/ml, 150-300 pg/ml, >150 pg/ml, <300 pg/ml) oraz w odniesieniu do odsetka pacjentów z założonym poziomem wapnia po 12. miesiącach leczenia (<9,5 mg/dl) [24].**

U istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących węglan lantanu względem chlorowodoru sewelameru raportowano założony poziom fosforu (<5,5 mg/dl) oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (<55 mg²/dl²) zarówno przed rozpoczęciem badania, jak i po 12. miesiącach leczenia [24]. Należy podkreślić, iż do grupy przyjmującej węglan lantanu włączono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie chlorowodorkiem sewelameru było nieskuteczne lub wymagało stosowania wysokich dawek leku, a więc populację, w której terapia hiperfosfatemii jest problematyczna. Istotnie statystyczne

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



różnice pomiędzy analizowanymi grupami na początku badania potwierdzają, iż w grupie węglanu lantanu znajdowali się chorzy gorzej odpowiadający na leczenie.

Obliczone parametry NNT wskazują, iż podanie odpowiednio 3. i 6. chorym węglanu lantanu zamiast chlorowodoru sewelameru spowoduje u jednego z nich wystąpienie poziomu fosforu w surowicy krwi powyżej 5,5 mg/dl na początku oraz na końcu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy, w populacji poddanej hemodializie. Podanie odpowiednio 5. i 11. chorym węglanu lantanu zamiast chlorowodoru sewelameru spowoduje u jednego z nich przekroczenie wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego powyżej 55 mg²/dl² na początku oraz na końcu badania, w okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy w populacji poddanej hemodializie [24].

W tabeli poniżej przedstawiono również odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: parathormonu, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem rozpoczęcia badania.

Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, po 12. miesiącach leczenia węglanem lantanu, w porównaniu do wartości początkowej, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Analizowany parametr kliniczny	Wartość	Grupa badana węglan lantanu koniec badania n/N (%)**	Grupa kontrolna węglan lantanu początek badania n/N (%)**	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNH/NNT [95% CI]*
Poziom wapnia w surowicy krwi	<9,5 mg/dl	43*/51 (85)	33*/51 (65,3)	1,30 [1,04; 1,69]	<0,05 0,04**	6 [3; 38]
Poziom fosforu w surowicy krwi	<5,5 mg/dl	37*/51 (72,5)	24*/51 (46,9)	1,54 [1,12; 2,20]	<0,05 0,01**	4 [3; 16]
Iloczyn wapniowo-fosforanowy	<55 mg ² /dl ²	46/51 (90)	37*/51 (73,4)	1,24 [1,03; 1,55]	<0,05 0,04**	6 [4; 39]

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [24].

Zastosowanie węglanu lantanu w analizowanej populacji chorych wiązało się z istotnym statystycznie (p<0,05) zwiększeniem odsetka chorych, u których raportowano prawidłowy poziom: wapnia (<9,5 mg/dl), fosforu (<5,5 mg/dl) oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (<55 mg²/dl²) względem rozpoczęcia badania.

5.1.3.5. Średnia liczba przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany

W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] oceniano średnią liczbę przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany.

5.1.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)

5.1.4. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)



Tabela 17. Średnia liczba przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Grupa badana węglan lantanu średnia±SD** N=51	Grupa kontrolna chlorowodorek sewelameru średnia±SD** N=29	NIH [95%-CI]*	Wartość p*
Średnia dobową liczbą przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany	na początku badania	13,90±5,50	6,70±3,60	7,20 [5,56; 8,84]	<0,05
	na końcu badania	7,70±4,60	6,30±3,80	1,40 [-0,11; 2,91]	>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacji [24].

Przeprowadzona analiza wykazała, że na początku badania pacjenci w grupie, która miała zmienić leczenie na węglan lantanu przyjmowali istotnie statystycznie ($p<0,05$) więcej tabletek preparatów wiążących fosforany, w porównaniu do grupy kontrolnej, kontynuującej leczenie chlorowodorkiem sewelameru. Po zakończeniu badania (12 miesięcy), pomiędzy analizowanymi grupami nie obserwowano istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w odniesieniu do ilości przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany [24].

5.1.4. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników nierandomizowanych badań klinicznych)

W badaniach: Filiopoulos i wsp. 2011 oraz Arenas i wsp. 2010 nie podano według jakich skal oceniano profil bezpieczeństwa stosowanych terapii [23], [24].

Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Ryzyko wycofania z badania	0/14 (0)	0/14 (0)	-	-	-
Poważne działania niepożądane	0/14 (0)	0/14 (0)	-	-	-
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	3/14 (21,4*)	0/14 (0*)	Peto OR=8,67 [0,83; 91,10]	>0,05	-
Problemy z żuciem tabletek	4/14 (28,6*)	0/14 (0*)	Peto OR=9,49 [1,19; -]	<0,05	4 [2; 31]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana Węglan lantanu n=77 (92)**	Grupa kontrolna Placebo n=77 (92)**	RR (95% CI) [95% CI]**	Wpływ p*	GRADE [95% CI]**
			75,86]		

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [23].

W badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 nie wykazano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych. Węglan lantanu istotnie statystycznie ($p < 0,05$) zwiększał ryzyko wystąpienia problemów z żuciem tabletek leku, w porównaniu z chlorowodorkiem sewelameru, podczas 24. tygodni leczenia [23], należy jednak podkreślić, iż jedynie węglan lantanu podawany jest w postaci tabletek do żucia. W żadnej z analizowanych grup nie raportowano wycofania z badania, ani poważnych działań niepożądanych [23].

Autorzy badania Arenas i wsp. 2010 podali, iż w czasie 12-miesięcznej terapii węglanem lantanu, lek został wycofany ogółem u 14 (31,1%) pacjentów: N=10 z powodu chęci powrotu do stosowanego wcześniej leczenia (chlorowodorek sewelameru), N=2 z powodu żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych oraz N=2 z powodu trudności w żuciu tabletek węglanu lantanu. Spośród pacjentów przyjmujących lek w dawce 3 000 mg na dobę 50% chorych raportowało dyskomfort żołądkowo-jelitowy, niewymagający przerwania leczenia węglanem lantanu. W grupie przyjmującej chlorowodorek sewelameru 12,7% chorych zdecydowało się na zmianę przyjmowanego leku na węglan lantanu [24].

5.1.5. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) **węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru** w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie przeprowadzono w oparciu o 2 randomizowane badania kliniczne: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4], jak również 2 nierandomizowane badania kliniczne: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24]. W analizie uwzględniono randomizowane badania, w których węglan lantanu oraz chlorowodorek sewelameru stosowane były w dawkach zalecanych w ChPL Fosrenol® [92] oraz ChPL Renagel® [219]. W uwzględnionych nierandomizowanych badaniach: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] zastosowano węglan lantanu w dawce maksymalnej do 4 500 mg na dobę (podczas gdy ChPL Fosrenol® [92] podaje informację, iż „maksymalną dawką podawaną ograniczonej liczbie pacjentów w próbach klinicznych



było 3 750 mg na dobę”), chlorowodorek sewelameru stosowany był w dawkach zalecanych w ChPL Renagel® [219], w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] nie podano dawek zastosowanych leków.

Badania randomizowane

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie węgla lantanu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania chlorowodoru sewelameru**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowych w populacji, która ukończyła badanie oraz subpopulacji poszczególnych przypadków** (w 1. i 4. tygodniu leczenia) [1],
- **średnia zmiana poziomu wapnia względem wartości początkowych w populacji ITT, po 4. tygodniach leczenia (wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów publikacji referencyjnej – jak podkreślono zmiany te nie były istotne klinicznie; Autorzy niniejszego opracowania nie wykazali istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym zakresie; różnice w wynikach uzyskanych przez Autorów publikacji referencyjnej oraz Autorów niniejszej analizy klinicznej wynikały najprawdopodobniej z zastosowania odmiennych testów statystycznych)** [1], [3].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy **stosowaniem węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowych w populacji ITT, po 4. tygodniach leczenia** [1], [3],
- **średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w populacji ITT, po 13. tygodniach leczenia** [4],
- **odsetek pacjentów, u których poziom fosforu w surowicy krwi utrzymywał się w granicach zalecanych przez KDOQI, po 4. tygodniach [3] oraz 13. tygodniach leczenia** [4],
- **średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi w populacji ITT, po 13. tygodniach leczenia** [4],
- **średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w populacji ITT, po 13. tygodniach leczenia** [4],
- **poziom natywnego parathormonu w surowicy krwi w populacji ITT, po 4. tygodniach [1], [3] oraz po 13. tygodniach leczenia** [4].
- **poziomu zarówno alkalicznej fosfatazy, jak również specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy, w populacji ITT, po 13. tygodniach leczenia** [4].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Profil bezpieczeństwa

Stosowanie węglanu lantanu jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania chlorowodoru sewelameru, w zakresie takich punktów końcowych jak: ryzyko wystąpienia zapań związanych z zastosowanym leczeniem [4] oraz z zakresu parametrów laboratoryjnych: obniżenie poziomu całkowitego cholesterolu oraz stężenia chlorków, jak również podniesienie poziomu lipoprotein niskiej gęstości [4], po 13. tygodniach leczenia.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węglan lantanu podawany przez okres 4.-13. tygodni jest równie bezpieczny ($p > 0,05$), jak stosowanie chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ogółem nieuwzględniających poważnych działań niepożądanych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nudności, biegunki, wymiotów, jak również ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych. Nie obserwowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek raportowanych poważnych działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem [1], [3], [4]. Autorzy badania Kasai i wsp. 2012 podali, że nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: wzdęcia, dyspepsja, biegunka, złe samopoczucie, nudności, wymioty, jadłowstręt, ból nadbrzusza, ból dolnej części brzucha, zaburzenia funkcji wątroby, podczas 13. tygodni terapii [4].

Badania nierandomizowane

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie węglanu lantanu jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania chlorowodoru sewelameru**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **obniżenie poziomu anionów wodorowęglanowych oraz podwyższenie pH surowicy krwi u pacjentów z kwasicą metaboliczną i hiperkaliemią**, po 24. tygodniach leczenia [23],
- **obniżenie poziomu potasu w surowicy krwi (wyniki analizy przeprowadzonej przez Autorów publikacji referencyjnej; Autorzy niniejszego opracowania nie wykazali istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym zakresie)**, po 24. tygodniach leczenia [23] (różnice w wynikach uzyskanych przez Autorów publikacji referencyjnej oraz Autorów niniejszej analizy klinicznej wynikały najprawdopodobniej z zastosowania odmiennych testów statystycznych),



- **zmniejszenie średniej dobowej liczby przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany**, po 12. miesiącach leczenia [24].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie węglanu lantanu jest istotnie statystycznie mniej skuteczne ($p < 0,05$) od podania chlorowodoru sewelameru**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **uzyskanie założonego poziomu fosforu** po 12. miesiącach leczenia oraz **założony poziom fosforu na początku badania** ($< 5,5$ mg/dl) [24],
- **uzyskanie założonej wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego** po 12. miesiącach leczenia **założony poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego na początku badania** (< 55 mg²/dl²) [24].

Należy jednak podkreślić, iż do grupy przyjmującej węglan lantanu włączono pacjentów, u których wcześniejsze leczenie chlorowodorkiem sewelameru było nieskuteczne lub wymagało stosowania wysokich dawek leku, a więc populację, w której terapia hiperfosfatemii jest problematyczna. Istotne statystyczne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na początku badania potwierdzają, iż w grupie węglanu lantanu znajdowali się chorzy gorzej odpowiadający na leczenie [24].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały **brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy stosowaniem węglanu lantanu względem placebo**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **ryzyko zgonu** po 12. miesiącach leczenia [24],
- **średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego** po 24. tygodniach leczenia [23],
- **odsetek pacjentów z założonym poziomem parathormonu** (< 800 pg/ml, $150-300$ pg/ml, > 150 pg/ml, < 300 pg/ml) **oraz założonym poziomem wapnia** ($< 9,5$ mg/dl) po 12. miesiącach leczenia [24].

Profil bezpieczeństwa

Stosowanie węglanu lantanu jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania chlorowodoru sewelameru, w odniesieniu do problemów z żuciem tabletek leku, podczas 24. tygodni leczenia [23].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węglan lantanu jest równie bezpieczny ($p > 0,05$), jak stosowanie chlorowodoru sewelameru w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych podczas 24. tygodni leczenia [23].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.2. Analiza kliniczna stosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 6 opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, porównujących zastosowanie węgla lantanu z placebo w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. We wszystkich odnalezionych badaniach pacjenci otrzymujący wcześniej preparaty wiążące fosforany przechodzili fazę wymywania, w której dotychczas stosowane leki były odstawiane, a poziom fosforu wzrastał powyżej prawidłowych wartości w surowicy krwi. W czterech ze zidentyfikowanych badań randomizacja następowała po wcześniejszej fazie dostosowywania dawki węgla lantanu: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16]; w dwóch pozostałych choroby od razu zostali zrandomizowani do grup przyjmujących węgiel lantanu w różnych dawkach: Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] (badania mające na celu ocenę efektywności klinicznej węgla lantanu w zależności od zastosowanej dawki) oraz placebo.

Badanie Joy i wsp. 2003 opisano w postaci publikacji pełnotekstowej [5] oraz w postaci 3. abstraktów konferencyjnych [6], [7], [8]. Badanie Chiang i wsp. 2005 opisano w publikacji pełnotekstowej [14] oraz jednym abstrakcie konferencyjnym [15], podobnie próbę kliniczną Shigematsu i wsp. 2008 opisano w publikacji pełnotekstowej [21] i abstrakcie [22]. Wyniki próby klinicznej Al-Baaj i wsp. 2005 opisano w postaci trzech publikacji pełnotekstowych dotyczących fazy randomizowanej badania (populacja ogólna) [9], subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11] oraz nierandomizowanej fazy bez grupy kontrolnej [13] oraz 2. abstraktów [10], [11]. Próba kliniczna Finn i wsp. 2004 została przedstawiona w postaci publikacji pełnotekstowej [17] oraz w formie 3. abstraktów konferencyjnych [18], [19], [20], a badanie Xu i wsp. 2013 w postaci jednej publikacji pełnotekstowej [16].

Charakterystyka badania Joy i wsp. 2003 [5]-[8]: Do wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego III fazy typu *superiority*, przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, włączono 163 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. Chorzy, u których w okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1.-3. tydzień badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,9 mg/dl**, przeszli do otwartej fazy dostosowywania dawki leku (N=126). W fazie dostosowywania dawki leku pacjenci rozpoczęli



leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej wynoszącej 750 mg na dobę, która mogła być stopniowo zwiększana do maksymalnej dobowej dawki 3 000 mg, w celu osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi $\leq 5,9$ mg/dl. Pacjenci, u których poziom fosforu wynosił $>10,0$ lub $<2,0$ mg/dl byli wycofywani z badania. Chorzy, u których osiągnięto stabilny poziom fosforu w surowicy krwi zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio: węglan lantanu w ustalonej dawce lub placebo przez 4 tygodnie (N=94). W czasie trwania badania zabronione było przyjmowanie innych preparatów wiążących fosforany, jak również leków dostępnych bez recepty zawierających: aluminium, wapń, fosfor lub magnez. Dozwolona była suplementacja witaminą D. Ocenę skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono zarówno w populacji ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu przed i po randomizacji), jak również w populacji PPA (wszyscy pacjenci z populacji IIT, u których stosowanie się do zaleceń lekarskich mierzone ilością przyjmowanych tabletek wynosiło $\geq 80\%$ oraz których poziom fosforu w surowicy krwi wynosił $\leq 5,9$ mg/dl przed randomizacją). Nie podano w jakiej populacji oceniano profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Głównym punktem końcowym badania było utrzymanie stabilnego poziomu fosforu $\leq 5,9$ mg/dl (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 13 tygodni [5]-[8].

Charakterystyka badania Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13]: Do wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego typu *superiority* (nie podano w jakim kraju przeprowadzono badanie), włączono 105 dorosłych pacjentów poddanych dializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Chorzy, u których w okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, pierwsze 2 tygodnie badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi $> 5,58$ mg/dl** (1,8 mmol/l), przechodzili do otwartej fazy dostosowywania dawki leku (N=59). W fazie dostosowywania dawki leku pacjenci rozpoczynali leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej wynoszącej 375 mg na dobę, która mogła być stopniowo zwiększana do maksymalnej dobowej dawki 2 250 mg. Chorzy, u których osiągnięto stężenie fosforu w surowicy krwi w zakresie 1,3-1,8 mmol/l zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio: węglan lantanu w ustalonej dawce lub placebo przez 4 tygodnie (N=36). W czasie trwania badania dozwolona była suplementacja witaminą D [9]-[13]. Nie podano szczegółowych informacji w jakiej populacji (ITT czy PPA) przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Głównym punktem końcowym badania było utrzymanie poziomu fosforu w zakresie 1,3-1,8 mmol/l (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 10 tygodni [9]-[13].

Charakterystyka badania Chiang i wsp. 2005 [14]-[15]: Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego typu *superiority*, przeprowadzonego w Chinach, włączono 103 dorosłych pacjentów poddanych hemodializie. Chorzy, u których w okresie odstawienia stosowanych

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1.-3. tydzień badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,6 mg/dl**, przechodzili do otwartej fazy dostosowywania dawki leku (N=73). W fazie dostosowywania dawki leku pacjenci rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej wynoszącej 750 mg na dobę, która mogła być stopniowo zwiększana do maksymalnej dobowej dawki 3 000 mg. Następnie chorzy zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio: węglan lantanu w ustalonej dawce lub placebo przez 4 tygodnie (N=61). W czasie trwania badania pacjenci mogli przyjmować leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi i przeciwaritmiczne. Zabronione było przyjmowanie innych preparatów wiążących fosforany, jak również leków dostępnych bez recepty zawierających: aluminium, wapń, fosforany lub magnez oraz wszelkich tradycyjnych chińskich leków. Dozwolona była suplementacja witaminą D w niezmienniej dawce. Ocenę skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu przed i po randomizacji). Nie podano w jakiej populacji oceniano profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Głównym punktem końcowym badania była ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. *Last-Observation-Carried-Forward*, LOCF) poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec badania (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 11 tygodni [14]-[15].

Charakterystyka badania Xu i wsp. 2013 [16]: Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego III fazy typu *superiority*, przeprowadzonego w Chinach, włączono dorosłych pacjentów poddanych hemodializie. Chorzy, u których w okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1.-3. tydzień badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,5 mg/dl**, przechodzili do otwartej fazy dostosowywania dawki leku, trwającej 4 tygodnie (N=258). W fazie dostosowywania dawki leku pacjenci rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej wynoszącej 1 500 mg na dobę, która mogła być stopniowo zwiększana do maksymalnej dobowej dawki 3 000 mg. Następnie chorzy zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio: węglan lantanu w ustalonej dawce (N=115) lub placebo (N=115) przez 4 tygodnie. Ocenę skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*), obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar w zakresie oceny skuteczności leczenia. Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Głównym punktem końcowym badania była zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec badania w porównaniu do wartości początkowej (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 11 tygodni [16].



Charakterystyka badania Finn i wsp. 2004 [17]-[20]: Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego typu *superiority* (nie podano w jakim kraju przeprowadzono badanie), włączono 196 dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. W początkowej, pojedynczo zamaskowanej fazie badania (okres wymywania, 1.-3. tydzień badania) pacjenci otrzymywali placebo w ilości 9. tabletek na dobę, do momentu kiedy wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,6 mg/dl**. Pacjenci, u których wystąpiła hiperfosfatemia zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio węglan lantanu w dawkach: 225, 675, 1 350, 2 250 mg na dobę lub placebo przez 6 tygodni (okres podwójnego zamaskowania). W końcowej, pojedynczo zamaskowanej fazie badania, trwającej 2 tygodnie chorzy przyjmowali placebo w ilości 9. tabletek na dobę. Ocena skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy pacjenci, u których udało się dokonać pomiarów skuteczności leczenia). Nie podano w jakiej populacji oceniano profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Głównym punktem końcowym badania była redukcja przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi po 6 tygodniach leczenia (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 11 tygodni [17]-[20].

Charakterystyka badania Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]: Do randomizowanego, podwójnie zamaskowanego badania klinicznego typu *superiority*, przeprowadzonego w Japonii, włączono 256 dorosłych pacjentów poddanych hemodializie. Chorzy, u których w okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 3 tygodnie badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako przeddializacyjny poziom fosforu w surowicy krwi w zakresie $\geq 5,6$ mg/dl – 10,0 mg/dl**, zostali zrandomizowani do grup przyjmujących odpowiednio węglan lantanu w dawkach: 750, 1 500, 2 250, 3 000 mg na dobę lub placebo przez 6 tygodni (N=142). W czasie trwania badania zabronione było przyjmowanie innych preparatów stosowanych w hiperfosfatemii. Dozwolona była suplementacja witaminą D w niezmienionej dawce. Ocena skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzono w populacji PPA (nie podano szczegółowej definicji populacji). Nie podano w jakiej populacji oceniano profil bezpieczeństwa zastosowanego leczenia. Głównym punktem końcowym była zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu pomiędzy końcem a początkiem badania (drugorzędowy punkt końcowy). Okres obserwacji w badaniu wynosił 9 tygodni [21]-[22].

W zidentyfikowanych badaniach klinicznych oceniano następujące punkty końcowe:

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [5], [9], [11], [14], [16], [21],
 - średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej [16], [17], [21],



- odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi [9], [11], [14], [16], [17], [21],
- odpowiedź na leczenie [16],
- średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [5], [9], [11], [14], [17], [21],
- średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (na początku fazy randomizowanej) [16],
- średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [5], [9], [14],
- średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowej [17], [21],
- średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi [5], [9], [14], [17], [21],
- średnia zmiana poziomu parathormonu w surowicy krwi podczas fazy randomizowanej [11],
- stosowanie się do zaleceń lekarskich [5], [9], [14],
- z zakresu profilu bezpieczeństwa:
 - ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych [5], [9], [11], [14], [16], [17], [21],
 - ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych (ogółem) [5],
 - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [5], [9], [14], [16], [17], [21],
 - ryzyko wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia [5], [11],[14].

Odnalezione badania dotyczyły porównania zastosowania węglanu lantanu z placebo w dawkach:

- badanie Joy i wsp. 2003 [5]-[8], badanie Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] oraz Xu i wsp. 2013 [16]: węglan lantanu w dawce maksymalnej 3 000 mg na dobę,
- badanie Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13]: węglan lantanu w dawce maksymalnej 2 250 mg na dobę,
- badanie Finn i wsp. 2004 [17]-[20]: węglan lantanu w dawkach: 225, 675, 1 350, 2 250 mg na dobę,
- badanie Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]: węglan lantanu w dawkach: 750, 1500, 2250, 3000 mg na dobę.

Zastosowane w badaniach: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Xu i wsp. 2013 [16] oraz Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], dawki węglanu lantanu były zgodne z zalecanymi dawkami dla analizowanej populacji (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol® [92]). Ponieważ z badania Finn i wsp. 2004 [17]-[20] zastosowano dawki węglanu lantanu niższe od zalecanych (<750 mg na dobę), w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla dawek wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® dla analizowanej populacji (a więc dla dawek węglanu lantanu 1 350 oraz 2 250 mg na dobę) [92].

Oprócz przedstawienia wyników efektywności klinicznej osobno dla każdego z włączonych badań, zdecydowano się przeprowadzić meta-analizę wyników badań klinicznych porównujących zastosowanie węgłanu lantanu względem placebo, dla tych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, które były identycznie definiowane (przy braku innych, poważnych przeciwwskazań – szczegóły patrz rozdz. 14.4.). W niniejszej analizie w zakresie skuteczności możliwe było przeprowadzenie dwóch odrębnych meta-analiz wyników badań klinicznych: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] i Xu i wsp. 2013 [16] oraz Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22].

Przeprowadzenie meta-analizy wyników wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w zakresie skuteczności klinicznej nie było możliwe, ze względu na odmienny cel randomizowanej fazy badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16] - utrzymanie stabilnego poziomu fosforu w surowicy krwi za pomocą ustalonej, indywidualnie dobranej we wcześniejszej fazie badania dawki węgłanu lantanu oraz [17]-[20], [21]-[22] - spadek poziomu fosforu w surowicy krwi do wartości prawidłowych za pomocą odgórnie przydzielonej dawki leku. Meta-analizę wyników badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku i na koniec fazy randomizowanej [5], [9], [14], [16],
- prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi [9], [14], [16],
- średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na koniec fazy randomizowanej [5], [9], natomiast agregację wyników badań Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] wykonano w odniesieniu do:
 - średniej zmiany przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania [17], [21],
 - prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi [17], [21].

Uznano, że meta-analizę wyników dotyczących oceny profilu bezpieczeństwa można przeprowadzić dla wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22]. Identycznie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa, które poddano meta-analizie obejmowały: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, nudności związane z zastosowanym leczeniem, wymioty, wymioty związane z zastosowanym leczeniem, biegunka, biegunka związana z zastosowanym leczeniem, zaparcia związane z zastosowanym leczeniem, nadciśnienie, dyspepsja, bóle mięśni, ból brzucha związany z zastosowanym leczeniem, hipokalcemia związana z zastosowanym leczeniem, świąd związany z zastosowanym leczeniem, jadłowstręt związany z zastosowanym leczeniem, [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[22]. Szczegółowe informacje na temat metodyki badań wykorzystanych w przeprowadzeniu meta-analizy zamieszczono w Aneksie (rozdział 14.4.).

W analizie opierano się na wynikach pełnotekstowych publikacji: [5], [9], [11], [14], [16], [17], [21]. Referencje: [6], [7], [8], [10], [11], [15], [18], [19], [20], [22] są abstraktami, prezentującymi niepełne dane dotyczące badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9], [10], [13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] (nie odnaleziono w nich informacji nieuwzględnionych w publikacjach pełnotekstowych). Referencja [13] zawiera wyniki badania Al-Baaj i wsp. 2005 [9], dotyczące jedynie nierandomizowanej fazy badania bez grupy kontrolnej (opisane w rozdziale 14.7.1.).

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)

5.2.1.1. Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi

W badaniach: Joy i wsp. 2003 [5]-[8] (referencja [5]), Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencje [9], [11]), Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] (referencja [14]) oraz Xu i wsp. 2013 [16] oceniano średnią wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, zanotowaną na początku i końcu fazy randomizowanej badań, z uwzględnieniem populacji, w której oceniano ten punkt końcowy. W badaniach nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

Tabela 19. Średnia wartość poziomu fosforu w poszczególnych fazach badań, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [11], [14], [16].

Dołączony parametr kliniczny	Faza badania/populacja	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg/dl±SD]**	Grupa kontrolna placebo [mg/dl±SD]**	MD/WMD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	na początku fazy randomizowanej/ (populacja ITT)	[5]	5,49±1,48 N=49	5,62±1,61 N=40	MD=-0,13 [-0,77; 0,51]	>0,05
	na początku fazy randomizowanej/ (populacja FA5)	[16]	5,07±1,42*** N=114	5,28±1,51*** N=113	MD=-0,21 [-0,59; 0,17]	>0,05 0,242**

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Analizowany parametr kliniczny	Faza badania / populacja	Referencja	Grupa badana węgiel lantanu (mg/dl) [95% CI]**	Grupa kontrolna placebo (mg/dl) [95% CI]**	MD/WMD [95% CI]**	Wartość p
	Meta-analiza [5] (populacja ITT), [16] (populacja FA5); (Fixed effects) Cochran Q = 0,04 (df =1) p = 0,83				WMD=-0,19 [-0,52; 0,14]	>0,05
	na koniec fazy randomizowanej/ (populacja ITT)	[5]	5,94±1,65 N=49	7,85±1,96 N=40	MD=-1,91 [-2,66; -1,16]	<0,001**
		[14]	5,10±1,50 N=30	7,20±1,30 N=31	MD=-2,10 [-2,80; -1,40]	<0,001**
	na koniec fazy randomizowanej/ (nie zdefiniowano populacji)	[9]	4,84±0,93 N=17	6,29±0,96 N=19	MD=-1,45 [-2,07; -0,83]	<0,05 <0,001**
	na koniec fazy randomizowanej/ (populacja FA5)	[16]	5,53±1,95*** N=114	7,23±1,73*** N=113	MD=-1,70 [-2,18; -1,22]	<0,05 <0,001**
	Meta-analiza [5] (populacja ITT), [9], [14], [16] (populacja FA5); (Fixed effects) Cochran Q = 2,06 (df =3) p = 0,56				WMD=-1,75 [-2,05; -1,44]	<0,0001
	na koniec fazy randomizowanej/ (populacja PPA)	[5]	5,60±1,59 N-bd.	7,46±2,09 N-bd.	#	<0,0001**
Analizowany parametr kliniczny	Faza badania / populacja	Referencja	Grupa badana węgiel lantanu mmol/l [95% CI]**	Grupa kontrolna placebo mmol/l [95% CI]**	MD/WMD [95% CI]	Wartość P
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	na początku fazy randomizowanej (pacjenci poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej)	[11]	1,57 [1,34; 1,81]	1,58 [1,40; 1,76]	^	0,96**
	na koniec fazy randomizowanej (pacjenci poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej)		1,56 [1,33; 1,79]	2,25 [1,81; 2,68]	^	0,0015**

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [9], [11], [14], [16]. *** wartości podane w jednostce mmol/l w publikacji referencyjnej przeliczono na jednostkę mg/dl (poziom fosfor: 5,5 mg/dl=1,78 mmol/l). # ze względu na brak danych dotyczących liczebności grupy (N) nie było możliwe obliczenie wartości MD i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. ^ brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z powodu braku podania wartości SD/SE.

Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w populacji ITT, w badaniach [5], [11] (subpopulacja poddana ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej) i [16] nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami na początku fazy randomizowanej, podobnie meta-analiza wyników badań [5] i [16] również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do analizowanego punktu końcowego ($p > 0,05$). Po zakończeniu randomizowanej fazy badań [5], [9], [11], [14], [16] wykazano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższy średni poziom fosforu w surowicy krwi w grupie leczonej węglanem lantanu w**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



maksymalnej dawce do 3 000 mg/dobę w porównaniu z placebo (bez względu na populację, w której dokonywano oceny tego parametru). Również **meta-analiza wyników badań** [5], [9], [14], [16] **wykazała istotnie statystycznie niższy średni poziom fosforu w surowicy krwi, w wyniku zastosowania węgla lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg/dobę w porównaniu z placebo**, po 4. tygodniach leczenia.

Autorzy badania referencyjnego [5] wykazali istotną statystycznie przewagę węgla lantanu stosowanego w dawkach: 1 500, 2 250 i 3 000 mg na dobę w porównaniu z placebo, w odniesieniu do średniego poziomu fosforu w surowicy krwi ($p < 0,0001$) – nie podano wyników dla poszczególnych dawek leku [5].

5.2.1.2. Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych

W badaniach: Finn i wsp. 2004 [17]-[20] (referencja [17]) oraz Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] (referencja [21]) podano średnie zmiany wartości przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych, w zależności od zastosowanej dawki węgla lantanu. W badaniu Xu i wsp. 2013 oceniano średnią zmianę wartości poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (na początku fazy randomizowanej) [16]. W badaniach nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

Tabela 20. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w zakresie dawek od 750 mg/dobę do 3 000 mg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16], [17], [21].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka węgla lantanu	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg/dl±SD]**	Grupa kontrolna placebo [mg/dl±SD]**	MD [95% CI]	Wartość P**
Średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych	750 mg/dobę	[21]	-1,35±0,27 N=30	bd.	bd.	<0,05
	1 500 mg/dobę		-2,55±0,28 N=28			
	2 250 mg/dobę		-3,03±0,26 N=31			
	3 000 mg/dobę		-3,12±0,32 N=22			
	1 350 mg/dobę	[17]	-0,95±1,39 N=30	bd.	bd.	<0,001
	2 250 mg/dobę		-1,13±2,01 N=26			

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Analizowany parametr kliniczny	Populacja pacjentów	Referencja	Grupa badana: węglan lantanu [mmol/1,350]*	Grupa kontrolna: placebo [mmol/1,350]*	MD [95% CI]	P-value
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (początek fazy randomizowanej) [mmol/l±SD]	populacja ogólna	[16]	0,15±0,52 N=113	0,63±0,62 N=113	-0,48 [-0,63; -0,33]*	<0,05*
	pacjenci poddani hemodializie		0,20±0,57 N=81	0,62±0,68 N=82	-0,42 [-0,61; -0,23]*	<0,05*
	pacjenci poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej		0,01±0,32 N=32	0,65±0,42 N=31	-0,64 [-0,82; -0,46]*	<0,05*

* wartości podane w publikacji [16]. ** wartości podane w publikacjach [16], [17], [21].

Wyniki badań klinicznych: Finn i wsp. 2004 [17] oraz Shigematsu i wsp. 2008 [21] wskazują na **istotną statystycznie (p<0,05) przewagę węglanu lantanu w szerokim zakresie dawek (od 750 do 3 000 mg na dobę) w porównaniu do placebo, w odniesieniu do średniej zmiany przeddializacyjnego poziomu fosforu względem wartości początkowych**, po 6. tygodniach leczenia [17], [21]. Analiza wyników badania Xu i wsp. 2013 wykazała **istotną statystycznie (p<0,05) przewagę węglanu lantanu nad placebo, w odniesieniu do średniej zmiany poziomu fosforu względem wartości na początku fazy randomizowanej**, po 4 tygodniach leczenia, **zarówno w populacji ogólnej, jak również w subpopulacjach pacjentów poddanych hemodializie i ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej** [16].

Analiza regresji przeprowadzona w badaniu Finn i wsp. 2004 wykazała, iż w okresie 2. tygodni od zaprzestania przyjmowania węglanu lantanu, poziom fosforu w surowicy krwi wzrósł znacząco w grupach przyjmujących lek w dawkach: 1 350 i 2 250 mg na dobę (p<0,05); nie podano do jakiego poziomu wzrósł poziom fosforu [17].

5.2.1.3. Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi

W badaniu Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] za pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi uznawano chorych, u których poziom ten nie przekraczał 5,6 mg/dl ($\leq 1,8$ mmol/l) [referencja [14]], w badaniu Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] za prawidłowy poziom fosforu uznano wartości w zakresie 3,5-5,5 mg/dl [referencja [21]], w badaniu Finn i wsp. 2004 [17]-[20] za prawidłową kontrolę poziomu fosforu uznano wartości poniżej 5,6 mg/dl [referencja [17]], natomiast

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



w badaniu Xu i wsp. 2013 poniżej 5,5 mg/dl. W badaniu Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] [referencje [9], [11]] nie podano definicji pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi.

Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziom fosforu w surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w zakresie dawek od 750 mg/dobę do 3 000 mg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9], [11], [14], [16], [17], [21].

Analizowany parametr kliniczny	Populacja	Referencja	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo n/N (%)**	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi	ogólna - pacjenci poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej	[9]	11/17 (64,7)	3/14 (21,4)	3,02 [1,20; 8,92]	<0,05	3 [2; 14]
	pacjenci poddawani hemodializie	[14]	18*/30 (60)	3*/31 (10)	6,20 [2,27; 18,49]	<0,05 <0,001**	2 [2; 4]
	ogólna - pacjenci poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej	[16]	66*/114 (57,9)	15*/113 (13,3)	4,36 [2,71; 7,21]	<0,05 0,0001**	3 [2;4]
	populacja ogólna (pacjenci poddawani hemodializie oraz ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej)	Meta-analiza [9] (populacja ogólna), [14] [16]; (Fixed effects) Cochran Q = 0,85 (df =2) p = 0,65			4,41 [2,91; 6,96]	<0,0001	3 [2; 3]
	pacjenci poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej	[9]	6/10 (60)	1/8 (12,5)	4,80 [1,06; 27,93]	>0,05 0,066**	-
		[11]	6/10 (60)	1/10 (10)	6,00 [0,87; 41,21]	>0,05 0,057**	-
Różne dawki węglanu lantanu							
Analizowany parametr kliniczny	Dawka węglanu lantanu	Referencja	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi	750 mg/dobę	[21]	15*/30 (50)	0/31 (0)	Peto OR=14,18 [4,46; 45,07]	<0,05	2 [2; 4]
	1 350 mg/dobę	[17]	13/30 (43,3)	3/32 (9,4)	4,62 [1,61; 14,19]	<0,05	3 [2; 8]
	1 500 mg/dobę	[21]	19*/28 (68)	0/31 (0)	Peto OR=21,23 [7,18; 62,78]	<0,05	2 [2; 3]
	1 350-1 500 mg/dobę	Meta-analiza [17], [21]; (Random effects) Cochran Q = 2,85 (df =1) p = 0,09			10,71 [0,93; 123,92]	0,06	-
	2 250 mg/dobę	[21]	25*/31 (82)	0/31 (0)	Peto OR=27,04 [9,88; 73,99]	<0,05	2 [2; 2]
		[17]	12/26 (46,2)	3/32 (9,4)	4,92 [1,71; 15,13]	<0,05	3 [2; 7]

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Analizowany parametr kliniczny	Populacja	Referencja	Grupa badawcza węgiel lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo n/N (%)**	RR [95% CI]*	Wartość p**	NIH/NIST [95% CI]*
		Meta-analiza [17], [21]; (Random effects) Cochran Q = 3,45 (df = 1) p = 0,06			12,50 [0,82; 189,31]	0,07	-
	3 000 mg/dobę	[21]	15*/22 (69)	0/31 (0)	Peto OR=27,02 [8,13; 89,84]	<0,05	2 [2; 3]
	wszystkie dawki ogółem@	[21]	74/111 (67,3)	0/31 (0)	Peto OR=14,19 [6,41; 31,4]	<0,05	2 [2; 2]
		[17]	25/56 (44,8)	3/32 (9,4)	4,76 [1,75; 14,22]	<0,05	3 [2; 7]
		Meta-analiza [17], [21]; (Random effects) Cochran Q = 3,17 (df = 1) p = 0,07			11,11 [0,84; 146,20]	0,07	-
	1 500 mg/dobę	[16]	35*/46 (76,1)	15*/113 (13,3)	5,73 [3,54; 9,47]	<0,05	2 [2; 3]
	2 000 mg/dobę		13*/23 (56,5)	15*/113 (13,3)	4,26 [2,31; 7,55]	<0,05	3 [2; 5]
	2 500 mg/dobę		15*/30 (50,0)	15*/113 (13,3)	3,77 [2,07; 6,70]	<0,05	3 [2; 6]
	3 000 mg/dobę		3*/15 (20,0)	15*/113 (13,3)	1,51 [0,49; 3,98]	0,47	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [9], [11], [14], [16], [17], [21]. @ zsumowano wyniki dla wszystkich dawek lantanu. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Wykazano, że **prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi utrzymywała się u istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większej liczby pacjentów leczonych węglanem lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę niż placebo**, w populacji chorych poddanych hemodializie lub hemodializie i ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej zbiorczo, po 4. tygodniach leczenia [9], [14], [16] i meta-analiza [9], [14], [16]. W populacji chorych poddanych jedynie ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej nie obserwowano przewagi węgla lantanu podawanego w maksymalnej dawce do 3 000 mg/dobę nad placebo (wynika to najprawdopodobniej z bardzo niewielkiej liczebności grupy biorącej udział w badaniu [9], [11]).

Istotną statystycznie ($p < 0,05$) przewagę węgla lantanu nad placebo w odniesieniu do prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi obserwowano w szerokim zakresie dawek (od 750 mg do 3 000 mg węgla lantanu na dobę), po 6. tygodniach leczenia [17], [21]. Wyniki meta-analiz przeprowadzonych dla dawek 1 350-1500 mg na dobę i 2 250 mg na dobę oraz wszystkich dawek zbiorczo nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy węglanem lantanu i placebo, w odniesieniu do prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi, po 4.-6. tygodniach leczenia [9], [14], [17], [21]. Wyniki badania Xu i wsp. wykazały, iż po 4. tygodniach leczenia, węgiel lantanu w dawkach: 1 500, 2 000 i 2 500 mg na dobę był istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo w odniesieniu do prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi (efektu tego nie obserwowano dla dawki węgla lantanu wynoszącej 3 000 mg na dobę) [16].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Autorzy badania Joy i wsp. 2003 [5] podali, iż odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłową kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi w czasie trwania badania wynosił w populacji PPA 65% w grupie badanej i 38% w grupie przyjmującej placebo (ze względu na brak podania liczebności populacji PPA nie było możliwe obliczenie wartości istotności statystycznej pomiędzy grupami). Istotnie statystycznie więcej pacjentów leczonych węglanem lantanu w dawce 3 000 ($p < 0,01$) i 2 250 mg na dobę ($p < 0,05$) względem przyjmujących placebo, wykazywało prawidłową kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi w czasie trwania badania, efektu tego nie obserwowano dla dawki 1 500 mg [5].

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazują, iż podanie trzem chorym węglanu lantanu zamiast placebo spowoduje u jednego z nich uzyskanie prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi w okresie obserwacji wynoszącym 10-11 tygodni, w populacji poddanej hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9], [14].

5.2.1.4. Odpowiedź na leczenie

W badaniu Xu i wsp. 2013 oceniano odpowiedź na leczenie definiowaną jako spadek poziomu fosforu o $>25\%$ względem wartości początkowej [16].

Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].

Analityczny parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo n/N (%)**	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH/NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie	64*/114 (56,1)	14*/113 (12,4)	4,53 [2,76; 7,64]	<0,05 0,0001**	3 [2; 4]

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [16].

Odpowiedź na leczenie raportowano u **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większego odsetka pacjentów przyjmujących węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę w porównaniu do placebo**, po 4 tygodniach leczenia [16].

5.2.1.5. Średnia wartość wapnia w surowicy krwi

W badaniu Joy i wsp. 2003 [5]-[8] (referencja [5]) podano średnie wartości poziomu wapnia w surowicy krwi, zanotowane na początku i końcu fazy randomizowanej badania, w populacji ITT. W badaniu Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] (referencja [14]) podano wartość różnicy pomiędzy grupami na koniec fazy randomizowanej dla populacji ogólnej (populacja ITT). W badaniu Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencja [11]) podano średnie wartości poziomu wapnia w surowicy krwi zanotowane na początku i końcu fazy randomizowanej badania, w subpopulacji poddanej ciągłej dializie otrzewnowej (populacja PPA) [11]. W badaniach nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu wapnia w surowicy krwi.

Tabela 23. Średnia wartość poziomu wapnia w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5], [11], [14].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg/dl±SD]** N=49	Grupa kontrolna placebo [mg/dl±SD]** N=40	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ogólna, ITT)	na początku fazy randomizowanej	[5]	8,90±0,66	8,69±0,73	0,21 [-0,08; 0,50]	>0,05
	na koniec fazy randomizowanej	[5]	8,83±0,68	8,48±0,81	0,35 [0,04; 0,66]	>0,05**
		[14]	bd.	bd.	bd.	0,231**
Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu mmol/l [95% CI]** N=10	Grupa kontrolna placebo mmol/l [95% CI]** N=10	MD [95% CI]	Wartość p**
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja poddana ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, PPA)	na początku fazy randomizowanej	[11]	2,34 [2,18; 2,49]	2,45 [2,23; 2,68]	^	0,350
	na koniec fazy randomizowanej		2,36 [2,18; 2,53]	2,42 [2,30; 2,54]	^	0,987

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [11], [14]. ^ brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z powodu braku podania wartości SD/SE.

Wyniki przeprowadzonych analiz nie wykazały istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy węglanem lantanu podawanym w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, a placebo (podawanymi przez 4 tygodnie) w odniesieniu do średniej wartości poziomu wapnia w surowicy krwi w populacji ITT, jak i PPA, zarówno na początku, jak i końcu randomizowanej fazy badań [5], [11] (subpopulacja poddana ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej) [14]. W badaniu Shigematsu i wsp. 2008 podano, że poziom wapnia był stabilny w okresie leczenia, we wszystkich grupach bez względu na

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



zastosowaną dawkę węglanu lantanu, jak również w grupie przyjmującej placebo [21]. W badaniu Finn i wsp. 2004 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poziomu wapnia podczas randomizowanej fazy badania [17], podobnie w badaniu Al-Baaj i wsp. 2005 [9] nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i placebo w odniesieniu do poziomu wapnia na końcu badania w populacji ogólnej [9].

5.2.1.6. Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych

W badaniu Xu i wsp. 2013 oceniano średnią zmianę wartości poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (na początku fazy randomizowanej) [16]. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu wapnia w surowicy krwi, po 4 tygodniach leczenia [16].

Tabela 24. Średnia zmiana poziomu wapnia względem rozpoczęcia badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu [mmol/l±SD]**	Grupa kontrolna placebo [mmol/l±SD]**	MD [95% CI]	Wartość P
Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (początek fazy randomizowanej)	0,02±0,32 N=108	-0,02±0,19 N=110	0,04 [-0,01; 0,09]* 0,04 [-0,03; - 0,11]**	>0,05* 0,035**

*wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [16].

Autorzy opracowania nie wykazali istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę i placebo w odniesieniu do średniej zmiany wartości poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych, po 4 tygodniach leczenia [16]. Autorzy publikacji referencyjnej wykazali istotność statystyczną dla tego punktu końcowego ($p = 0,035$), powyższe rozbieżności wynikały najprawdopodobniej z zastosowania odmiennych testów statystycznych [16].

5.2.1.7. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego

W badaniach: Joy i wsp. 2003 [5]-[8] (referencja [5]), Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencja [9]) oraz Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] (referencja [14]), podano średnie wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego zanotowane na początku (tylko badanie [5]-[8]) i końcu fazy randomizowanej badania,

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



w populacji ITT. W badaniach nie podano jakich metod użyto do oceny wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Tabela 25. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [14], [16].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania i populacja	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg /doba 300]**	Grupa kontrolna placebo [mg /doba 300]**	MD/WMD [95% CI]**	Wartość p**	
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	na początku fazy randomizowanej (populacja ITT)	[5]	49,1±14,30 N=49	48,7±14,50 N=40	MD=0,40 [-5,61; 6,41]	>0,05	
	na początku fazy randomizowanej (populacja FAS)	[16]	46,2	48,3	^	0,17**	
	na koniec fazy randomizowanej (populacja ITT)	[5]	52,4±14,90 N=49	66,6±18,30 N=40	MD=-14,20 [-21,10; -7,30]	<0,05 <0,0001**	
	na koniec fazy randomizowanej (nie zdefiniowano populacji)	[9]	44,9±9,30 N=17	58,4±10,80 N=19	MD=-13,50 [-20,12; -6,88]	<0,05 <0,0001**	
	na koniec fazy randomizowanej (populacja FAS)	[16]	50,9	64,9	^	^	
	Meta-analiza [5], [9]; (Fixed effects) Cochran Q = 0,02 (df = 1) p = 0,89					WMD=-13,83 [-18,63 -9,02]	<0,0001
	na koniec fazy randomizowanej (populacja ITT)	[14]	bd.	bd.	bd.	<0,001** (wynik istotny statystycznie na korzyść grupy badanej)	

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [9], [14], [16]. ^ brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z powodu braku podania wartości 5D/5E.

Podobnie jak średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, również wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami na początku fazy randomizowanej ($p > 0,05$) [5], [16]. Po zakończeniu randomizowanej fazy badań [5], [9], [14] wykazano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższą wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w grupie leczonej węglanem lantanu w maksymalnej dawce wynoszącej do 3 000 mg na dobę w porównaniu z placebo** (bez względu na populację, w której dokonywano oceny tego parametru), po 4. tygodniach leczenia [5], [9], [14]. Również **meta-analiza wyników badań [5], [9] wykazała istotnie statystycznie niższą wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, w wyniku zastosowania węglanu lantanu w porównaniu z placebo.**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.2.1.8. Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego

W badaniu Finn i wsp. 2004 [17]-[20] (referencja [17]) podano średnie zmiany wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych, w zależności od zastosowanej dawki węglanu lantanu. W badaniu nie podano jakich metod użyto do oceny wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Tabela 26. Średnia wartość zmiany iloczynu wapniowo-fosforanowego względem rozpoczęcia badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17].

Analizowany parametr kliniczny	Dawka węglanu lantanu	Referencja	Grupa badana węglan lantanu (mg/dl ± SD)**	Grupa kontrolna placebo (mg/dl ± SD)**	MD [95% CI]*	Wartość p
Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowej	1 350 mg/dl	[17]	-7,20±12,40 N=30 p<0,005**	8,40±12,20 N=32 p<0,001**	-15,60 [-21,73; -9,47]	<0,05
	2 250 mg/dl		-7,40±19,90 N=26 p<0,075**			

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [17].

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały **istotną statystycznie (p<0,05) przewagę węglanu lantanu nad placebo w odniesieniu do średniej zmiany iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych w badaniu [17], po 6. tygodniach leczenia.** Jednocześnie, autorzy badania Finn i wsp. 2004 [17] podali, iż węglan lantanu powodował istotne statystycznie (p<0,005) zmniejszenie wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem rozpoczęcia badania w dawce 1 350 mg na dobę (ale nie w dawce 2 250 mg na dobę – p<0,075), natomiast zastosowanie placebo prowadziło do istotnego statystycznie (p<0,001) wzrostu wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego względem rozpoczęcia badania [17]. W badaniu Shigematsu i wsp. 2008 podano, że wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego zmieniała się w taki sam sposób jak poziom wapnia w surowicy krwi podczas trwania badania [21].

5.2.1.9. Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi

W badaniu Joy i wsp. 2003 [5]-[8] (referencja [5]) oraz Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencja [9]) podano średnie wartości poziomu parathormonu w surowicy krwi, zanotowane na początku [5] i końcu fazy randomizowanej badań [5], [9]. W badaniu Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] oceniano też stężenie tzw. natywnego parathormonu w surowicy krwi (ang. *Intact Parathyroid Hormone*, iPTH). W tabeli poniżej podano wyniki dla stężenia parathormonu w surowicy krwi na koniec badania

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglańca lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Shigematsu i wsp. 2008, dla różnych dawek węglańca lantanu (5. tydzień) [21]. W badaniach nie podano jakich metod użyto do oceny poziomu parathormonu w surowicy krwi.

Analizowany parametr kliniczny	Dawka węglańca lantanu	Referencja	Grupa badana węgiel lantanu [mg/dl±SD]**	Grupa kontrolna placebo [mg/dl±SD]** N=31	MD [95% CI]*	Wartość p*
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec badania	750 mg/dobę	[21]	145±87 (N=30)	219±155	MD=-74,00 [-137,37; -10,63]	<0,05
	1 500 mg/dobę		185±112 (N=28)		MD=-34,00 [-103,66; 35,66]	>0,05
	2 250 mg/dobę		116±72 (N=31)		MD=-103,00 [-163,16; -42,84]	<0,05
	3 000 mg/dobę		141±107 (N=22)		MD=-78,00 [-153,01; -2,99]	<0,05
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi na koniec badania	750 mg/dobę		256±141 (N=30)	372±241	-116,00 [-215,52; -16,48]	<0,05
	1 500 mg/dobę		329±195 (N=28)		-43,00 [-155,63; 69,63]	>0,05
	2 250 mg/dobę		197±115 (N=31)		-175,00 [-269,00; -81,00]	<0,05
	3 000 mg/dobę		256±175 (N=22)		-116,00 [-234,17; 2,17]	>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [9], [16], [21]. ^ brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z powodu braku podania wartości SD/SE.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami na początku fazy randomizowanej ($p > 0,05$) [5], [16]. Po zakończeniu randomizowanej fazy badania [5] oraz w meta-analizie wyników badań [5], [9] wykazano **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższy średni poziom parathormonu w surowicy krwi w grupie leczonej węglanem lantanu w porównaniu z placebo**, po 4. tygodniach leczenia; **efektu tego nie wykazano w badaniu Al-Baaj i wsp. 2005** [9] (prawdopodobnie ze względu na niewielką liczebność grup włączonych do tego badania).

Węglan lantanu zmniejszył poziom parathormonu w surowicy krwi względem placebo, we wszystkich zastosowanych dawkach, jednak efekt ten był istotny statystycznie ($p < 0,05$) w grupach przyjmujących lek w dawkach: 750, 2 250 i 3 000 mg na dobę, po 6. tygodniach leczenia [21]. W odniesieniu do **poziomu natywnego parathormonu również obserwowano zmniejszenie jego poziomu w wyniku leczenia węglanem lantanu we wszystkich analizowanych dawkach w porównaniu z placebo, jednak efekt ten był istotny statystycznie ($p < 0,05$) dla grup leczonych węglanem lantanu w dawkach: 750, 2 250 mg na dobę** [21].

Autorzy badania Chiang i wsp. 2005 podali, że w czasie trwania badania poziom parathormonu był zbliżony w obu analizowanych grupach (węglan lantanu podawany w dawce do 3 000 mg na dobę vs placebo) i utrzymywał się w zalecanych wartościach (150-300 ng/l) [14]. **W badaniu Finn i wsp. 2004 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami** (węglan lantanu podawany w zakresie dawek 1 350-2 250 mg na dobę vs placebo) **w odniesieniu do poziomu parathormonu w czasie trwania badania** [17].

5.2.1.10. Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu w surowicy krwi

W badaniu Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencja [11]) podano wartości średniej zmiany poziomu parathormonu w surowicy krwi, podczas randomizowanej fazy badania, w subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. W badaniu nie podano jakich metod użyto do oceny poziomu parathormonu w surowicy krwi.

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



Tabela 28. Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu podczas randomizowanej fazy badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana: węglan lantanu ng/l [25% CI]** N=10	Grupa kontrolna: placebo ng/l [25% CI]** N=10	MD [95% CI]	Wartość p**
Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu w surowicy krwi	3,67 [-28,27; -35,61]	43,11 [-6,74; -92,96]	^	0,148

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [11]. ^ brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami z powodu braku podania wartości SD/SE.

Autorzy publikacji referencyjnej nie wykazali istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do średniej zmiany poziomu parathormonu w surowicy krwi, podczas randomizowanej fazy badania, w subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11].

5.2.1.11. Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*)

W badaniu Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] podano, że stosowanie się do zaleceń lekarskich mierzone ilością przyjmowanych tabletek wynosiło 94% w grupie przyjmującej węglan lantanu oraz 93% w grupie przyjmującej placebo. Ze względu na brak podania, w jakiej populacji oceniano ten parametr (ITT czy PPA), nie było możliwe obliczenie istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami [9]. W badaniu Joy i wsp. 2003 [5]-[8] podano, że stosowanie się do zaleceń lekarskich było zbliżone w grupie przyjmującej węglan lantanu oraz placebo i mieściło się w zakresie 86-90% [5]. W badaniu Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], do zaleceń lekarskich stosowało się 95% pacjentów z obydwu grup podczas randomizowanej fazy badania [14].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w porównaniu do placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)

W badaniach: Joy i wsp. 2003 [5]-[8] (referencja [5]) oraz Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] (referencje [9], [11]), działania niepożądane oceniano na podstawie *the World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (wersja 98.3)* [5], [9]. W pozostałych badaniach ([14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22]) nie podano w oparciu o jaką skalę oceniano profil bezpieczeństwa [14], [16], [17], [21]. W badaniach oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych u ponad 5% [5], ≥5% [14] pacjentów podczas randomizowanej fazy badań, natomiast w badaniu Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [21].

5.2.2.1. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewełameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewłoką niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenianu i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych)



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



Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węgiel lantanu (podawany przez 4 do 6. tygodni) jest równie bezpieczny ($p > 0,05$) jak stosowanie placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nudności, wymiotów, biegunki, nadciśnienia, zawrotów głowy, dyspepsji, bólów mięśni, kaszlu, zapalenia śluzówki nosa, bólu brzucha, zakrzepicy dostępu naczyniowego, niedrożności dostępu do dializ, świądu, następujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: działań niepożądanych ogółem, innych działań żołądkowo-jelitowych, biegunki, zaparc, nadciśnienia, dyspepsji, bólów mięśni, bólu brzucha, bólu górnej części brzucha, bólu w klatce piersiowej, zakrzepicy dostępu naczyniowego, niedrożności dostępu do dializ, świądu, gorączki, pragnienia, obniżenia poziomu fosforu w surowicy krwi, jadłowstrętu, hipoglikemii, bólu pleców, nerwobólu, anemii, palpacji, jak również ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych [5], [9], [14], [17], [16], [21].

Węgiel lantanu w porównaniu z placebo zmniejszył istotnie statystycznie ($p > 0,05$) ryzyko wystąpienia: hipokalcemii, hiperfosfatemii, hiperfosfatemii związanej z zastosowanym leczeniem, po 6. tygodniach leczenia [17].

W wyniku zastosowania węgla lantanu w porównaniu z placebo obserwowano istotne statystycznie ($p > 0,05$) zwiększenie ryzyka wystąpienia: zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z zastosowanym leczeniem, po 6. tygodniach leczenia [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W odniesieniu do następujących działań niepożądanych występujących podczas 4.-6.-tygodniowego leczenia: nudności związane z zastosowanym leczeniem i wymioty związane z zastosowanym leczeniem, wyniki badań były niejednoznaczne i wykazały:

- nudności związane z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [5], [17]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [16], [21]; meta-analiza wyników badań [5], [17], [21],
- wymioty związane z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [5], [17]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [16], [21]; meta-analiza wyników badań [5], [17], [21],
- hipokalcemia związana z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [16]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [17]; meta-analiza wyników badań [16], [17].

Analiza profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem zastosowanej dawki leku wykazała:

- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do następujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem:**
 - dawki: 750, 1 500 i 2 250 mg na dobę: działania niepożądane ogółem,
 - dawki: 750, 1 500 mg na dobę: działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, wymioty, nudności,
 - wszystkie dawki: zaparcia, ból górnej części brzucha, biegunka, ból brzucha, inne działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ból w klatce piersiowej, gorączka, pragnienie, obniżenie poziomu fosforu w surowicy krwi, jadłowstręt, hipoglikemia, ból pleców, nerwobóle, świąd, anemia, palpacje,
- **istotne statystycznie ($p > 0,05$) zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem:** działania niepożądane ogółem (dawka 3 000 mg na dobę), działania niepożądane żołądkowo-jelitowe (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), wymioty (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), nudności (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), **w wyniku zastosowania węglanu lantanu w porównaniu z placebo**, po 6. tygodniach leczenia [21].

Obliczone parametry NNT/NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, wynoszącym 9-13 tygodni, w populacji pacjentów z hiperfosfatemią i przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, **zastosowanie węglanu lantanu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę zamiast placebo** u:

- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem u jednego chorego,
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (bez względu na dawkę leku),



- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (bez względu na dawkę leku) [21],
- 15 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego [16],
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (meta-analiza wyników badań [5], [17], [16], [21]),
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (bez względu na dawkę leku) [21],
- 17 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego [16],
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (meta-analiza wyników badań [5], [17], [16], [21]),
- 7 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia hiperfosfatemii u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia hiperfosfatemii związanej z zastosowanym leczeniem u jednego chorego,
- 16 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia hipokalcemii u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem u jednego chorego,
- 49 pacjentów wiąże się z uniknięciem ryzyka wystąpienia hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (meta-analiza wyników badań [16], [17]),
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem ogółem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 3 000 mg na dobę),
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 2 250 mg na dobę),
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 3 000 mg na dobę),
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 2 250 mg na dobę),
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 3 000 mg na dobę),
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 2 250 mg na dobę),
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem u jednego chorego (węglan lantanu w dawce 3 000 mg na dobę) związanych z zastosowanym leczeniem [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.2.2.2. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu n/N [%]**	Grupa kontrolna placebo n/N [%]**	RR / Peto OR (OR<4,3)*	Wartość P*	RR/HR (OR<4,3)*
Działania niepożądane ogółem	7/10 (70,0)	8/11 (72,7)	0,96 [0,51; 1,75]	>0,05	-
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	0/10 (0)	1/11 (9,1)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,5]	>0,05	-
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	3/10 (30,0)	3/11 (27,3)	1,10 [0,30; 3,97]	>0,05	-
Ból brzuszny	0/10 (0)	0/11 (0)	-	-	-
Wzdęcia	0/10 (0)	0/11 (0)	-	-	-
Zaparcia	1/10 (10,0)	1/11 (9,1)	1,10 [0,12; 9,74]	>0,05	-
Zaburzenia uzębienia	1/10 (10,0)	0/11 (0)	Peto OR=8,17 [0,16; 413,39]	>0,05	-
Biegunka	0/10 (0)	1/11 (9,1)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,5]	>0,05	-
Bębnicza	0/10 (0)	1/11 (9,1)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,5]	>0,05	-
Niestrawność	0/10 (0)	1/11 (9,1)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,5]	>0,05	-
Afty	0/10 (0)	0/11 (0)	-	-	-
Nudności	0/10 (0)	1/11 (9,1)	Peto OR=0,15 [0,003; 7,5]	>0,05	-
Zapalenie otrzewnej	0/10 (0)	0/11 (0)	-	-	-
Luźny stolec	1/10 (10,0)	0/11 (0)	Peto OR=8,17 [0,16; 413,39]	>0,05	-
Wymioty	1/10 (10,0)	1/11 (9,1)	1,10 [0,12; 9,74]	>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [11]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węglan lantanu (podawany przez 4 tygodnie) jest równie bezpieczny ($p>0,05$) jak stosowanie placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych, działań niepożądanych żołądkowo-jelitowych, bólu brzuszego, wzdęć, zaburzeń uzębienia, biegunki, bębniczy, niestrawności, aftów, nudności, zapalenia otrzewnej, luźnego stolca i wymiotów [11].



5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) **węglanu lantanu względem placebo** w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przeprowadzono w oparciu o 6 randomizowanych badań klinicznych: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]. W analizie uwzględniono dawki węglanu lantanu zgodne z zalecanymi w ChPL Fosrenol® (w zakresie od 750 do 3 000 mg na dobę) [92].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie węglanu lantanu przez okres 4.-6. tygodni jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej** [5], [9], [11], [14], [16] oraz meta-analiza [5], [9], [14], [16],
- **średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowych w zakresie dawek od 750 do 3 000 mg węglanu lantanu na dobę** [17], [21] oraz w subpopulacji ogólnej i subpopulacjach poddanych: hemodializie i ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16],
- **prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi w subpopulacjach:**
 - ogólnej - pacjenci poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9], [14], [16] oraz meta-analiza wyników badań [9], [14], [16],
 - pacjenci poddawani hemodializie [14],
- **prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie dawek od 750 do 3 000 mg węglanu lantanu na dobę** [17], [21] oraz w zakresie dawek 1 500 do 2 500 mg węglanu lantanu na dobę [16],
- **odpowiedź na leczenie** [16],
- **średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (wyniki uzyskane przez Autorów publikacji referencyjnej)** [16],
- **średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na koniec fazy randomizowanej** [5], [9], [14] oraz meta-analiza wyników badań [5], [9],
- **średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych dla dawek 1 350 i 2 250 mg na dobę** [17],

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- **średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej** [5]; meta-analiza wyników badań [5], [9] **oraz dla dawek: 750, 2 250 i 3 000 mg na dobę** [21],
- **średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec badania dla dawek: 750 i 2 250 mg na dobę** [21].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy **stosowaniem węglanu lantanu względem placebo** (stosowanymi przez okres 4.-6. tygodni), w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej** [5], [11], [16], meta-analiza wyników [5], [16],
- **prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi w subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej** [9], [11] (niewielka liczebność grupy), wyniki meta-analiz dla dawek 1 350-1500 mg na dobę i 2 250 mg na dobę oraz wszystkich dawek zbiorczo [17], [21] oraz dla dawki 3 000 mg węglanu lantanu na dobę [16] (niewielka liczebność grupy),
- **średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi na początku i na końcu fazy randomizowanej** [5], [11], [14],
- **średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (wyniki uzyskane przez Autorów opracowania)** [16],
- **średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na początku fazy randomizowanej** [5], [16],
- **średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej** [5], [16], **na koniec fazy randomizowanej** [9] **oraz dla dawek: 1 500 mg na dobę** [21],
- **średnia zmiana wartości poziomu parathormonu w surowicy krwi względem wartości początkowych** w subpopulacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11]
- **średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec badania dla dawek: 1 500 i 3 000 mg na dobę** [21].

Powyższe wyniki były istotne klinicznie, co oznacza, iż uzyskane w wyniku stosowania węglanu lantanu wartości poziomu fosforu oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego mieściły się w rekomendowanych zakresach [253].



Profil bezpieczeństwa

Stosowanie węglanu lantanu jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania placebo, w zakresie takich punktów końcowych jak: ryzyko wystąpienia hipokalcemii [17] oraz meta-analiza [16], [17], hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem, hiperfosfatemii oraz hiperfosfatemii związanej z zastosowanym leczeniem, po 6. tygodniach leczenia [17].

Stosowanie węglanu lantanu przez okres 4.-6. tygodni jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania placebo, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- nudności związanych z zastosowanym leczeniem i wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem; meta-analiza wyników badań [5], [17], [21],
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z zastosowanym leczeniem [21],
- działania niepożądane ogółem, nudności związane z zastosowanym leczeniem i wymioty związane z zastosowanym leczeniem – meta-analiza [5], [9], [14], [16], [17], [21].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że węglan lantanu stosowany przez okres 4.-6. tygodni jest równie bezpieczny ($p > 0,05$), jak stosowanie placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, nudności, wymioty, biegunka, biegunka związana z zastosowanym leczeniem, zaparcia związane z zastosowanym leczeniem, nadciśnienie, dyspepsja, bóle mięśni, ból brzucha związany z zastosowanym leczeniem, świąd związany z zastosowanym leczeniem, jadłowstręt związany z zastosowanym leczeniem, oraz wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych (wyniki meta-analizy badań [5], [9], [14], [16], [17], [21]) oraz: działań niepożądanych ogółem, poważnych działań niepożądanych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nudności, wymiotów, biegunki, nadciśnienia, zawrotów głowy, dyspepsji, bólów mięśni, kaszlu, zapalenia śluzówki nosa, bólu brzucha, zakrzepicy dostępu naczyniowego, niedrożności dostępu do dializ, świądu, następujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem: działań niepożądanych ogółem, innych działań żołądkowo-jelitowych, biegunki, zaparc, nadciśnienia, dyspepsji, bólów mięśni, bólu brzucha, bólu górnej części brzucha, bólu w klatce piersiowej, zakrzepicy dostępu naczyniowego, niedrożności dostępu do dializ, świądu, gorączki, pragnienia, obniżenia poziomu fosforu w surowicy krwi, jadłowstrętu, hipoglikemii, bólu pleców, nerwobólu, anemii, palpacji, jak również ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych [5], [9], [14], [17], [16], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



W odniesieniu do następujących działań niepożądanych występujących podczas 4.-6.-tygodniowej terapii: nudności związane z zastosowanym leczeniem i wymioty związane z zastosowanym leczeniem, wyniki badań były niejednoznaczne i wykazały:

- nudności związane z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [5], [17]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [16], [21]; meta-analiza wyników badań [5], [17], [21],
- wymioty związane z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [5], [17]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zwiększenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [16], [21]; meta-analiza wyników badań [5], [17], [21],
- hipokalcemia związana z zastosowanym leczeniem: brak różnic pomiędzy grupami [16]; istotne statystycznie ($p < 0,05$) zmniejszenie ryzyka w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem placebo: [17]; meta-analiza wyników badań [16], [17].

Analiza profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem zastosowanej dawki leku wykazała:

- **brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do następujących działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem:**
 - dawki: 750, 1 500 i 2 250 mg na dobę: działania niepożądane ogółem,
 - dawki: 750, 1 500 mg na dobę: działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, wymioty, nudności,
 - wszystkie dawki: zaparcia, ból górnej części brzucha, biegunka, ból brzucha, inne działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ból w klatce piersiowej, gorączka, pragnienie, obniżenie poziomu fosforu w surowicy krwi, jadłowstręt, hipoglikemia, ból pleców, nerwobóle, świąd, anemia, palpacje,
- **istotne statystycznie ($p > 0,05$) zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem:** działania niepożądane ogółem (dawka 3 000 mg na dobę), działania niepożądane żołądkowo-jelitowe (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), wymioty (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), nudności (dawka 2 250 i 3 000 mg na dobę), **w wyniku zastosowania węglanu lantanu w porównaniu z placebo, po 6 tygodniach leczenia [21].**

Wyniki te wskazują, iż działania niepożądane ogółem oraz działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występują częściej w przypadku zastosowania wyższych dawek węglanu lantanu (2 250 i 3 000 mg na dobę).



5.3. Analiza kliniczna stosowania węgla lantanu w oparciu o badania porównujące różne formy podania leku lub różne dawki leku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 2 opublikowane, randomizowane badania kliniczne, porównujące zastosowanie:

- różnych dawek węgla lantanu – badanie Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27],
- różnych form podawania węgla lantanu (w postaci tabletek do żucia względem proszku) – badanie How i wsp. 2011 [28]-[29].

Badanie Mehrotra i wsp. 2008 opisano w postaci publikacji pełnotekstowej [25], na stronie rejestrów badań klinicznych (gdzie nie podano wyników badania) [27] oraz w postaci abstraktu, w którym zawarto wstępne wyniki badania [26] (w związku z powyższym w analizie przedstawiono ostateczne wyniki pochodzące z publikacji pełnotekstowej). Badanie How i wsp. 2011 opisano w postaci publikacji pełnotekstowej [28] oraz na stronie rejestrów badań klinicznych (gdzie nie podano wyników badania) [29].

Charakterystyka badania Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27]: Randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane, typu *non-inferiority*, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 513 dorosłych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperfosfatemią, poddanych hemodializie. Pacjenci, u których w fazie wymywania (odstawienie stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany, 1.-3. tydzień badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi >5,5 mg/dl** przechodzili do I fazy badania (otwartej), w której przez 1. tydzień dostosowywano dawkę węgla lantanu. W fazie II chorzy, u których uzyskano prawidłową kontrolę poziomu fosforu (w zakresie 3,5-5,5 mg/dl) przy zastosowaniu leku w dawce do 3 000 mg na dobę, kontynuowali leczenie przez kolejne 4 tygodnie. Pacjenci, którzy przyjmowali lek w dawce 3 000 mg na dobę, i u których nie osiągnięto prawidłowej kontroli poziomu fosforu zostali zrandomizowani (z zastosowaniem metody podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby) do 3. grup przyjmujących węgiel lantanu w maksymalnej dawce: do 3 000 mg na dobę, do 3 750 mg na dobę oraz do 4 500 mg na dobę, przez 4 tygodnie. W III fazie badania wszyscy pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia węglanem lantanu przez 4 dodatkowe miesiące. Ocenę skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku).

Charakterystyka badania How i wsp. 2011 [28]-[29]: Randomizowane, jednośrodkowe badanie kliniczne z grupami naprzemianległymi, otwarte, typu *non-inferiority*, przeprowadzone w

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono 11 dorosłych pacjentów poddanych hemodializie, u których po okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1. tydzień badania) wystąpiła **hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi >5,5 mg/dl**. Pacjenci przyjmowali naprzemiennie węglan lantanu w dawce 1 000 mg na dobę w postaci: tabletek do żucia lub proszku, przez 4 tygodnie. W badaniu nie podano w jakiej populacji oceniano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa.

Zastosowane w badaniu How i wsp. 2011 [28]-[29] dawki węglanu lantanu były zgodne z zalecanymi dawkami dla analizowanej populacji (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol® [92]). W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 maksymalna dawka węglanu lantanu w jednej z grup wynosiła 4 500 mg na dobę [25]-[27]. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® [92] nie podano wprowadzić maksymalnej dawki leku, której nie powinno się przekraczać, jednak podano informacje, iż „maksymalną dawką podawaną ograniczonej liczbie pacjentów w próbach klinicznych było 3 750 mg na dobę”, co oznacza, że dawka 4 500 mg na dobę nie została przebadana. Zdecydowano jednak o uwzględnieniu w niniejszej analizie wyników dla tej dawki leku, ze względu na fakt, iż populacja w analizowanej grupie obejmowała chorych nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, co może sugerować konieczność zastosowania wyższych dawek leku wobec tych pacjentów.

5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)

5.3.1.1. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom fosforu w surowicy krwi po 8. tygodniach leczenia

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



Tabela 31. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom fosforu w surowicy krwi, w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu				MG [95% CI]	Wartość P
	w dawce do 3 000 mg na dobę N=213	w dawce 3 000 mg na dobę	w dawce 3 750 mg na dobę	w dawce 4 500 mg na dobę		
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej [mg/dl]**	-2,2	-0,23	-0,59	-0,76	#	#
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [mg/dl±SD]**	4,6±0,1	6,5±1,5	6,0±1,4	5,9±1,5	#	#

** wartości podane w publikacji [25]. # brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami ze względu na brak podania liczebności poszczególnych grup. ^ pacjenci odpowiadający na leczenie. \$ pacjenci nieodpowiadający na leczenie.

Brak podania przez Autorów publikacji referencyjnej danych dotyczących liczebności poszczególnych grup uniemożliwił ocenę istotności statystycznej różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu w różnych dawkach w odniesieniu do poziomu fosforu w surowicy krwi. Powyższe wyniki wskazują jednak na tendencję do większej redukcji poziomu fosforu przez wyższe dawki leku, w populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie, po 8. tygodniach terapii [25].

5.3.1.2. Kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi po 8. tygodniach leczenia

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) oceniano odsetek pacjentów z prawidłowo kontrolowanym poziomem fosforu w surowicy krwi.

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano kontrolowany poziom fosforu w surowicy krwi (3,5-5,5 mg/dl) w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu				OR [95% CI]**	Wartość p**
	w dawce do 3 000 mg na dobę [^] n/N (%)**	w dawce 3 000 mg na dobę [^] (%)**	w dawce 3 750 mg na dobę [^] (%)**	w dawce 4 500 mg na dobę [^] (%)**		
Kontrolowany poziom fosforu w surowicy krwi	N=142				#	#
	116*/215 (54)	(25)	(38)	(32)	3 000 mg vs 4 500 mg: 0,55 [0,22; 1,40]	0,25
					3 750 mg vs 4 500 mg: 0,71 [0,28; 1,80]	0,49
					3 750 mg vs 4 500 mg: 1,29 [0,55; 3,01]	0,67
		45*/142 (32 [^])			1,70 [1,31; 2,25]*	<0,0001*

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [25]. # brak możliwości obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami ze względu na brak podania liczebności poszczególnych grup. ^ zsumowano wyniki dla 3. grup. ^ ^ pacjenci odpowiadający na leczenie. \$ pacjenci nieodpowiadający na leczenie.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Autorzy badania referencyjnego nie wykazali istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu w dawkach: 3 000 mg, 3 750 mg i 4 500 mg na dobę, w odniesieniu do odsetka pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu. **Istotnie statystycznie większy odsetek chorych odpowiadających na leczenie i przyjmujących węglan lantanu w dawce do 3 000 mg na dobę utrzymywał prawidłową kontrolę poziomu fosforu, względem chorych nieodpowiadających na leczenie i przyjmujących lek w wyższej dawce, po 8. tygodniach terapii [25].**

5.3.1.3. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, parathormonu i albumin oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu, skorygowanego wapnia, parathormonu i albumin w surowicy krwi, jak również do oceny iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Tabela 33. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i albumin oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w populacji ITT, w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania			
	Początek badania	4. tygodnie	8. tygodni	Koniec badania lub LOCF
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [mg/dl±SD]**	6,97±1,78 N=435	5,56±1,60# N=383	5,45±1,40# N=297	5,96±1,85# N=413
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [mg/dl±SD]**	9,38±0,73 N=431	9,56±0,69# N=370	9,58±0,71# N=285	9,53±0,79# N=404
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg ² /dl ² ±SD]**	66,0±17,5 N=352	53,3±14,6# N=339	51,8±13,3# N=254	56,8±16,8# N=336
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu [pg/ml±SD]**	266±192 N=422	248±179 N=383	271±197 N=296	287±239\$ N=410
Średnia wartość poziomu albumin w surowicy krwi [g/dl±SD]**	3,68±0,331 N=506	3,66±0,36 N=383	3,68±0,34 N=295	3,64±0,366 N=424

** wartości podane w publikacji [25]. # p<0,0001 względem wartości początkowej. \$ p=0,0042 względem wartości początkowej. LOCF (ang. Last-Observation-Carried-Forward) – ekstrapolacja ostatniej obserwacji poziomu fosforu na koniec badania.

Autorzy badania referencyjnego wykazali **istotny statystycznie: spadek poziomu fosforu, wzrost poziomu wapnia w surowicy krwi oraz spadek wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego we wszystkich analizowanych punktach czasowych względem wartości początkowej, w populacji pacjentów przyjmujących węglan lantanu w dawkach do 4 500 mg na dobę.** Na koniec badania wykazano też istotny statystycznie wzrost poziomu parathormonu względem wartości początkowej [25].

5.3.1. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



5.3.1.4. Stosowanie się do zaleceń lekarskich

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) stosowanie się do zaleceń lekarskich oceniano poprzez ilość przyjętych tabletek leku.

Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano stosowanie się do zaleceń lekarskich podczas podawania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu		RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNV [95% CI]
	w dawce do 3 000 mg na dobę [^] n/N (%)**	w dawce do 4 500 mg na dobę [^] n/N (%)**			
Stosowanie się do zaleceń lekarskich	174*/215 (81)	108*/142 (76)	1,06 [0,95; 1,20]	>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [25]. [^] pacjenci odpowiadający na leczenie. \$ pacjenci nieodpowiadający na leczenie.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w odniesieniu do stosowania się do zaleceń lekarskich pomiędzy populacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie, bez względu na zastosowaną dawkę leku [25].

5.3.1.5. Preferencja zastosowanego leczenia

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) preferencję pacjentów w odniesieniu do stosowania węglanu lantanu względem przyjmowanej wcześniej terapii oceniano na podstawie: ogólnej satysfakcji z leczenia, liczby przyjmowanych tabletek i łatwości przyjmowania leku, stosowania się do zaleceń lekarskich, kontroli objawów oraz występujących działań niepożądanych.

Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano preferencję zastosowanego leczenia podczas podawania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, względem stosowanej wcześniej terapii, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna stosowana wcześniej terapia n/N (%)**	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Preferencje dotyczące stosowania leku oparte na:					
Ogólnej satysfakcji	226/353* (64,0)	52/353 (14,7)	4,35 [3,36; 5,67]	<0,05	3 [2; 3]
Liczbie przyjmowanych tabletek	220/353 (62,3)	56/353 (15,9)	3,93 [3,06; 5,08]	<0,05	3 [2; 3]
Łatwości w przyjmowaniu leku	202/353 (57,4)	76/353 (21,6)	2,66 [2,14; 3,32]	<0,05	3 [3; 4]
Stosowaniu się do zaleceń lekarskich	210/353 (59,7)	51/353 (14,5)	4,12 [3,17; 5,40]	<0,05	3 [2; 3]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badawcza węglan lantanu n/N (%)**	Grupa kontrolna współwanna oczyszczająca terapeuta n/N (%)**	RR (95% CI)*	Wartość p**	NIY (95% CI)*
Kontroli objawów	188/353 (53,9)	49/353 (14,0)	3,84 [2,92; 5,08]	<0,05	3 [3; 4]
Występowaniu działań niepożądanych	159/353 (45,3)	59/353 (16,8)	2,69 [2,09; 3,50]	<0,05	4 [3; 5]

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [25].

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż **istotnie statystycznie większa liczba pacjentów preferowała leczenie węglanem lantanu względem stosowanej wcześniej terapii** w zakresie: ogólnej satysfakcji z leczenia, liczby przyjmowanych tabletek, łatwości w przyjmowaniu leku, stosowania się do zaleceń lekarskich, kontroli objawów oraz występujących działań niepożądanych. Preferencja pacjentów wynikała głównie ze zmniejszenia liczby przyjmowanych tabletek leku na dobę. **Również lekarze istotnie statystycznie ($p < 0,001$) preferowali leczenie węglanem lantanu względem zastosowanej wcześniej terapii: 67,7% vs 5,7% [25].**

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż podanie trzem chorym węglanu lantanu zamiast stosowanej wcześniej terapii sprawi, iż jeden z nich będzie preferował lek w zakresie: ogólnej satysfakcji z leczenia, liczby przyjmowanych tabletek, łatwości w przyjmowaniu leku, stosowania się do zaleceń lekarskich, kontroli objawów w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, w populacji poddanej hemodializie [25]. Podanie czterem chorym węglanu lantanu zamiast stosowanej wcześniej terapii sprawi, iż jeden z nich będzie preferował lek w zakresie występujących działań niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 24 tygodnie, w populacji poddanej hemodializie [25].

Autorzy badania Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] (referencja [25]) nie wykazali istotnych statystycznie zmian w średnim poziomie aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej wskutek zastosowanego leczenia węglanem lantanu. Zastosowana terapia prowadziła natomiast do niewielkiego (istotnego statystycznie) wzrostu poziomu glutamylotranspeptydazy oraz alkalicznej fosfatazy.

5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)

W badaniu Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] nie podano według jakich kryteriów oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu podano działania niepożądane występujące u co najmniej 5. pacjentów.

5.3.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednio na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)



Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowaniem leceniem podczas stosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].

Rodzaj i rodzaj działania niepożądane	Faza I (początek badania)	Fazy badania				Porównanie pomiędzy węglanem lantanu w dawce do 3 000 mg względem dawki 3 000-4 500 mg na dobę	RR [95% CI]*	Wartość p**	NNH/NNT [95% CI]*
		Faza I (początek badania)	Faza II (pierwszych 4 tygodni badania)	Faza II (ostatnich 8 tygodni badania)	Faza III (24 tygodnie badania)				
Jakiegolwiek działania niepożądane	94/513 (18,3)	94/439 (21,4)	45/215 (20,9)	25/142 (17,6)	55/292 (18,8)	1,19 [0,77; 1,85]	>0,05	-	
Nudności	33/513 (6,4)	33/439 (7,5)	14/215 (6,5)	8/142 (5,6)	19/292 (6,5)	1,16 [0,51; 2,63]	>0,05	-	
Wymioty	20/513 (3,9)	20/439 (4,6)	8/215 (3,7)	4/142 (2,8)	11/292 (3,8)	1,32 [0,43; 4,07]	>0,05	-	
Zaparcia	10/513 (1,9)	10/439 (2,3)	5/215 (2,3)	3/142 (2,1)	6/292 (2,1)	1,10 [0,30; 4,13]	>0,05	-	
Biegunka	10/513 (1,9)	10/439 (2,3)	3/215 (1,4)	2/142 (1,4)	5/292 (1,7)	0,99 [0,20; 4,92]	>0,05	-	
Dyspnoja	6/513 (1,2)	6/439 (1,4)	4/215 (1,9)	2/142 (1,4)	4/292 (1,4)	1,32 [0,29; 6,12]	>0,05	-	
Wzdęcia	6/513 (1,2)	6/439 (1,4)	3/215 (1,4)	2/142 (1,4)	4/292 (1,4)	0,99 [0,20; 4,92]	>0,05	-	
Świąd	6/513 (1,2)	6/439 (1,4)	3/215 (1,4)	1/142 (0,7)	2/292 (0,7)	1,98 [0,29; 13,77]	>0,05	-	

* wartości obliczone przez Autorów analizy; ** wartości podane w publikacji [25].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy węglanem lantanu stosowanym w dawce do 3 000 mg na dobę i powyżej 3 000 mg na dobę (do 4 500 mg), w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakiegolwiek działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leceniem podczas 8. tygodni leczenia [25].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.3.3. Analiza skuteczności klinicznej stosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)

5.3.3.1. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom wapnia, parathormonu i albumin w surowicy krwi po 4. tygodniach leczenia

W badaniu How i wsp. 2011 [28]-[29] (referencja [28]) nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu, skorygowanego wapnia, parathormonu i albumin w surowicy krwi.

Tabela 37. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i albumin po 4. tygodniach leczenia, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w postaci tabletek do żucia (w dawce 1 000 mg na dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej węglan lantanu w postaci proszku (w dawce 1 000 mg na dobę), w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu w postaci tabletek do żucia N=11	Grupa kontrolna węglan lantanu w postaci proszku N=11	MD [95% CI]*	Wartość p**
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej [mg/dl±SE]**	-2,0±0,5	-1,7±0,4	-0,30 [-1,55; 0,95]	>0,05 >0,05**
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [mg/dl±SE]**	8,7±0,5	8,8±0,2	-0,10 [-1,16; 0,96]	>0,05 >0,05**
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu [pg/ml±SE]**	391±60,2	374±46,2	17,00 [-131,75; 165,73]	>0,05 >0,05**
Średnia wartość poziomu albumin w surowicy krwi [mg/dl±SE]**	3,8±0,06	3,8±0,08	0,00 [-0,20; 0,20]	>0,05 >0,05**

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [28].

W badaniu How i wsp. 2011 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** pomiędzy węglanem lantanu stosowanym w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku, w odniesieniu do średniego poziomu wapnia, parathormonu i albumin oraz średniej zmiany poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej, po 4. tygodniach terapii [28].



5.3.4. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (porównanie bezpośrednie na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego)

W badaniu How i wsp. 2011 [28]-[29] nie podano według jakich kryteriów oceniano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w postaci tabletek do żucia (w dawce 1 000 mg na dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej węglan lantanu w postaci proszku, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana węglan lantanu w postaci tabletek do żucia n/N (%)**	Grupa kontrolna węglan lantanu w postaci proszku n/N (%)**	RR / Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	MNH / NNT [95% CI]*
Nudności	2/11 (18*)	2/11 (18*)	1,00 [0,20; 5,00]	>0,05	-
Wymioty	0/11 (0*)	1/11 (9*)	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Zaparcia	2/11 (18*) u 1. pacjenta o charakterze poważnym	1/11 (9*) o charakterze poważnym	2,00 [0,30; 14,19]	>0,05	-
Biegunka	0/11 (0*)	1/11 (9*) o charakterze poważnym	Peto OR=0,14 [0,00; 6,82]	>0,05	-
Ból brzucha	1/11 (9*)	1/11 (9*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-
Zwiększenie obwodu brzucha/uczucie przepełnienia	2/11 (18*)	1/11 (9*)	2,00 [0,30; 14,19]	>0,05	-
Zawroty głowy	1/11 (9*)	1/11 (9*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [28].

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa **nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$)** pomiędzy węglanem lantanu stosowanym w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych podczas 4. tygodni leczenia [28].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



5.3.5. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania węgla w różnej formie podania lub różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) węgla lantanu w różnych formach podania leku lub różnych dawkach leku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie przeprowadzono w oparciu o wyniki 2 randomizowanych badań klinicznych: How i wsp. 2011 [28]-[29], Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27]. W analizie uwzględniono dawki węgla lantanu zgodne z zalecanymi w ChPL Fosrenol® (do 3 750 mg na dobę) [92] oraz wyższą dawkę leku (do 4 500 mg na dobę), ze względu na fakt, iż populacja w analizowanej grupie obejmowała chorych nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie, co może sugerować konieczność zastosowania wyższych dawek leku wobec tych pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Węglan lantanu istotnie statystycznie: obniżał poziom fosforu, podnosił poziom wapnia w surowicy krwi oraz zmniejszał wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego we wszystkich analizowanych punktach czasowych względem wartości początkowej, w populacji pacjentów przyjmujących węglan lantanu zbiorczo w dawkach do 4 500 mg na dobę. Zarówno lekarze, jak i pacjenci istotnie statystycznie preferowali stosowanie węgla lantanu względem zastosowanej wcześniej terapii oraz wykazywali istotny statystycznie wzrost satysfakcji z zastosowanego leczenia węglanem lantanu względem rozpoczęcia badania. Wykazano istotną statystycznie preferencję pacjentów odnośnie stosowania węgla lantanu względem wcześniejszej terapii w zakresie: ogólnej satysfakcji z leczenia, liczby przyjmowanych tabletek, łatwości w przyjmowaniu leku, stosowania się do zaleceń lekarskich, kontroli objawów oraz występujących działań niepożądanych [25].

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych odpowiadających na leczenie i przyjmujących węglan lantanu w dawce do 3 000 mg na dobę utrzymywał prawidłową kontrolę poziomu fosforu, względem chorych nieodpowiadających na leczenie (pomimo przyjmowania wyższej dawki leku) po 8. tygodniach terapii [25].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, brak istotnego statystycznie wpływu zastosowanej dawki węgla lantanu na kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi, jak również stosowanie się do zaleceń lekarskich [25]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy węglanem lantanu stosowanym w postaci tabletek do żucia względem węgla lantanu w postaci proszku, w odniesieniu do średniego poziomu wapnia,



parathormonu i albumin oraz średniej zmiany poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej po 4. tygodniach terapii [28].

Profil bezpieczeństwa

Przeprowadzona analiza profilu bezpieczeństwa **nie wykazała istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy grupami przyjmującymi węgiel lantanu w różnej formie (tabletki do żucia lub proszek) [28], jak również w różnych dawkach (do 3 000 mg na dobę i powyżej 3 000 mg na dobę (do 4 500 mg) [25], w odniesieniu do ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych podczas 4.-8. tygodni leczenia.**



6. Badania o niższej wiarygodności

6.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 36 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, opisane w 53 referencjach [30]-[82]. Odnaleziono:

- 5 badań będących kontynuacjami randomizowanych prób klinicznych [30]-[31], [32], [33]-[36], [37]-[40], [41]-[43],
- jedno badanie z historyczną grupą kontrolną [44],
- 9 badań bez grupy kontrolnej [45]-[46], [47], [48], [49]-[51], [52]-[53], [54], [55], [56], [57],
- 25 opisów przypadków [58]-[82].

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszej analizy.

6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej oparta została o wyniki nierandomizowanych badań klinicznych bez grupy kontrolnej (w jednym z badań uzyskane wyniki porównywano z historyczną grupą kontrolną) oraz opisy przypadków.

Kontynuacje randomizowanych badań klinicznych, w których węglan lantanu stosowano w populacji pacjentów poddanych dializie wskazują, iż lek jest skuteczny w utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w zalecanych wartościach w okresie do 3. lat leczenia, zarówno w populacji pacjentów europejskich, jak również azjatyckich (Japonia) [30]-[31], [37]-[40], [41]-[43]. Również **w okresie 6. lat terapii, węglan lantanu okazał się skuteczny w utrzymaniu prawidłowego poziomu fosforu w surowicy krwi** [33]. Lek stosowany w wysokiej dawce (do 4 500 mg na dobę) okazał się również skuteczny w terapii osteodystrofii nerkowej, w populacji pacjentów japońskich [45]. **Węglan lantanu jest również skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów, u których kontrola poziomu fosforu za pomocą innych leków była niesatysfakcjonująca lub źle tolerowana** [44], [48], [54]. Leczenie węglanem lantanu było skuteczne u około 70% tzw. „trudnych” pacjentów, czyli tych, u których nie uzyskano prawidłowej kontroli poziomu fosforu w



surowicy krwi pomimo zastosowanego leczenia innymi preparatami wiążącymi fosforany (nie podano o jakie dokładnie preparaty chodzi) [55].

Profil bezpieczeństwa leku jest korzystny, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii węglanem lantanu są zaburzenia ze strony przewodu żołądkowo-jelitowego, raportowano również występowanie obrzęku obwodowego i bólów mięśni [30], [31], [57]. **Podczas długotrwałego stosowania węglanu lantanu nie obserwowano nieprzewidywanych działań niepożądanych, jak również ich częstość nie wzrastała wraz z długością trwania leczenia. Trwająca 6 lat terapia węglanem lantanu okazała się bezpieczna dla układu kostnego, wątroby i układu nerwowego leczonych nim pacjentów** [33]. Wyniki badań wskazują również na brak gromadzenia się leku w organizmie podczas terapii [32], [56]. Wykazano, że nawet wysokie dawki leku do (4 500 mg na dobę) są dobrze tolerowane [45], [49]-[51]. Węglan lantanu stosowany w dawce do 3 000 mg nie wpływał na parametry mierzone w EKG [47].

W praktyce klinicznej wykazano, iż **zastosowanie węglanu lantanu pozwala zmniejszyć liczbę stosowanych preparatów wiążących fosforany do 3. tabletek na dobę** [44], [49]-[51] [54]. Zarówno **lekarze, jak i pacjenci preferowali węglan lantanu nad stosowaną wcześniej terapią** z wykorzystaniem innych preparatów wiążących fosforany (nie podano o jakie dokładnie preparaty chodzi) [54].

Odnalezione opisy przypadków dotyczą głównie opisów zaciemnień oraz ciał obcych widocznych na prześwietleniach rentgenowskich i obrazach tomografii komputerowej, pacjentów przyjmujących węglan lantanu. Przyczyną występowania tych zaciemnień jest absorpcja promieniowania rentgenowskiego przez nieprzeżute tabletki węglanu lantanu, co może prowadzić do postawienia fałszywych diagnoz, dotyczących również pomiarów gęstości kości. Z tego powodu część Autorów postuluje czasowe przestawienie pacjentów przyjmujących węglan lantanu na inne preparaty wiążące fosforany, na czas przeprowadzania tego typu badań. Ponadto, możliwość wizualizacji nieprzeżutych (a więc przyjętych niezgodnie z zaleceniem tabletek leku) może stanowić w niektórych przypadkach metodę oceny stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich [58]-[82]. Jeden z opisów przypadków dostarczył też dowodów na możliwość skutecznej terapii rzadkiego schorzenia jakim jest kalcyfilaksja towarzysząca niewydolności nerek, przy zastosowaniu węglanu lantanu w połączeniu z hemodializą i opatrywaniem ran [63]-[64]. Monoterapia węglanem lantanu w opisanych przypadkach była skuteczna i bezpieczna w okresie czasu blisko 10. lat [80].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węgla lantanu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (w których węglan lantanu stosowany w analizowanym wskazaniu porównywano z innymi komparatorami niż chlorowodorek sewelameru lub placebo).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa węgla lantanu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*®.

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) [92]

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych na produkt leczniczy Fosrenol®, poza bólem głowy i skórnymi reakcjami uczuleniowymi, należą działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, łagodzone przez przyjmowanie produktu leczniczego Fosrenol® z pożywieniem i ulegające zmniejszeniu w miarę stosowania analizowanego produktu.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania węgla lantanu zgodnie z terminologią: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).



Tabela 39. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol® (węglanu lantanu) [92].

Nieznana częstotliwość	Wieloletnie leczenie	Crystalon	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
-	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie krtani	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
-	Eozynofilia	-	-
Zaburzenia endokrynologiczne			
-	Nadczynność przytarczyc	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
-	Hiperkalcemia, hiperglikemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, zwiększony apetyt	Hipokalcemia	-
Zaburzenia układu nerwowego			
-	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zmiana smaku	-	Ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika			
-	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit			
-	Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, niestrawność, zespół jelita nadpobudliwego, suchość w jamie ustnej, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe*	Zaparcie, niestrawność, wzdęcia	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
-	Łysienie, zwiększone pocenie się	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
-	Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza	-	-
Zaburzenia ogólne			
-	Astenia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, pragnienie	-	-
Badania diagnostyczne			
-	Zwiększone stężenie aluminium we krwi, zwiększona aktywność GGT (gamma-glutamylotransferazy), zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała	-	-

*niesklasyfikowane inaczej.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego Fosrenol® na rynek: Podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol®, po jego zarejestrowaniu obserwowano przypadki uczuleniowych reakcji skórnych (w tym: wysypki skórne, pokrzywki i świąd), które wykazywały ścisły związek czasowy z leczeniem węglanem lantanu. W badaniach klinicznych uczuleniowe reakcje skórne obserwowano zarówno u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fosrenol®, jak i u pacjentów otrzymujących placebo/lek porównawczy z substancją czynną. Takie reakcje występowały bardzo często ($\geq 1/10$).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Chociaż zgłaszano odosobnione przypadki innych działań niepożądanych, działań tych nie uważa się za nieoczekiwane w badanej populacji pacjentów. Obserwowano również przemijające zmiany odstępu QT, lecz nie wiązały się one ze zwiększonym występowaniem kardiologicznych działań niepożądanych.

Raporty o działaniach niepożądanych FDA [93]-[94], [95], [96], [97], [98]

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu węglanu lantanu należą:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, będące najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia,
- zaparcia, dyspepsja, alergiczne reakcje skórne, hipofosfatemia i zaburzenia dotyczące zębów - zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu [93]-[94], [95], [97].

Ostrzeżenia i środki ostrożności związane z zastosowaniem produktu leczniczego Fosrenol® są następujące:

- poważne przypadki niedrożności żołądkowo-jelitowej oraz zatrzymanie dużych kawałków stolca w odbycie, niektóre z tych zdarzeń wymagają interwencji chirurgicznej lub hospitalizacji (czynnikami ich ryzyka jest występowanie: zaparc, nieprawidłowości anatomiczne przewodu pokarmowego oraz stosowanie innych leków); w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego pacjenci powinni dokładnie rozkruszyć lub przeżuć podawane tabletki preparatu,
- preparat ma zdolność pochłaniania promieni rentgenowskich, stąd może dawać obraz charakterystyczny dla czynników kontrastowych podczas prześwietleń rentgenowskich [93]-[94], [95], [97].

Najczęstsze działania niepożądane występujące podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol®, to zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności i wymioty, które ulegają zmniejszeniu w miarę stosowania produktu [95]. W badaniach klinicznych, w których odpowiednio N=180 i N=95 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek zrandomizowano do przyjmowania produktu leczniczego Fosrenol® i placebo przez okres 4.-6. tygodni, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością $\geq 5\%$) w grupie przyjmującej węglan lantanu były: nudności (11%), wymioty (9%), niedrożność dostępu naczyniowego (8%) i ból brzucha (5%) [98]. Bezpieczeństwo produktu leczniczego Fosrenol® oceniano również w dwóch długoterminowych badaniach klinicznych obejmujących 1 215 chorych przyjmujących węglan lantanu oraz 943 leczonych alternatywną terapią (węglan lantanu lub standardowo stosowana terapia). Rezygnacja z badania spowodowana wystąpieniem działań niepożądanych podczas stosowania węglanu lantanu dotyczyła 14% chorych. Do działań niepożądanych najczęściej prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu należały



zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty i biegunka. W tabeli poniżej podano ryzyko wystąpienia najczęściej ($\geq 5\%$) raportowanych działań niepożądanych w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących porównania stosowania węgla lantanu z aktywnym komparatorem (węgiel lantanu lub standardowo stosowana terapia) przez okres pół roku [106] i 2. lat [123]. W badaniu A uwzględniono różnice w średniej ekspozycji na zastosowane leczenie (0,9 roku w grupie węgla lantanu i 1,3 w odniesieniu do alternatywnej terapii) [96].

Tabela 40. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węgiel lantanu w porównaniu do grupy kontrolnej (alternatywnej terapii), w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie [96], [106], [123].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja [96], [123]		Referencja [96], [106]	
	Fosrenol® węgiel lantanu % N=692	Alternatywna terapia % N=676	Fosrenol® węgiel lantanu % N=533	Węgiel wapnia % N=257
Nudności	36	28	16	13
Wymioty	26	21	18	11
Komplikacje w obrębie dostępu naczyniowego	26	25	3	5
Biegunka	23	22	13	10
Ból głowy	21	20	5	6
Niedrożność dostępu naczyniowego	21	20	4	6
Ból brzucha	17	17	5	3
Obniżone ciśnienie tętnicze	16	17	8	9
Zaparcia	14	13	6	7
Zapalenie płuc	5	6	5	7
Zapalenie śluzówki nosa	5	7	7	6
Hiperkalcemia	4	8	0	20

Zastosowanie produktu leczniczego Fosrenol® może prowadzić do wystąpienia niedrożności jelit lub zaparc, w niektórych przypadkach poważnych i wymagających interwencji chirurgicznej lub hospitalizacji [95]. Czynniki ryzyka ich występowania są: zabieg chirurgiczny w obrębie jelita lub rak okrężnicy, niedrożność jelit w historii choroby, zmniejszona motoryka jelit, zaparcia, cukrzyca. Najczęstsze działania niepożądane towarzyszące stosowaniu produktu leczniczego Fosrenol® obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, ból brzucha [97].

Produkt leczniczy Fosrenol® jest przeciwwskazany u pacjentów z niedrożnością jelit oraz zatrzymaniem dużych kawałków stolca w odbycie (czynnikami ryzyka ich wystąpienia są zaparcia i nieprawidłowości anatomiczne przewodu pokarmowego). Pacjenci z ostrą chorobą wrzodową żołądka, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Crohna oraz niedrożnością jelit byli wykluczeni z badań klinicznych z zastosowaniem węgla lantanu, stąd bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie chorych nie jest znane. Istnieje potencjalne ryzyko interakcji z innymi lekami zawierającymi: glin, magnez lub wapń,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



doustnymi antybiotykami z grupy chinolonów oraz lekami stosowanymi w schorzeniach tarczycy. Nie przeprowadzono badań klinicznych w grupie kobiet w ciąży i karmiących, jak również w grupie dzieci, stąd w powyższych populacjach produkt leczniczy Fosrenol® nie jest wskazany [97], [98].

W dokumencie FDA podkreślono również, iż czas trwania leczenia i obserwacji pacjentów poddanych terapii węglanem lantanu w badaniach klinicznych był zbyt krótki by jednoznacznie stwierdzić brak wpływu produktu leczniczego Fosrenol® na ryzyko złamań kości lub śmiertelność pacjentów w okresie powyżej 3. lat [98].

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Fosrenol® do obrotu raportowano uszkodzenia zębów występujące podczas stosowania tabletek węglanu lantanu. Było to związane ze zgłaszaniem przez pacjentów twardości tabletek i trudności w ich żuciu. Większość pacjentów raportujących uszkodzenia zębów podczas przeżuwania tabletek była w wieku ≥ 60 lat [97].

Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: *Health Canada* (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu).

7.2. Inne źródła danych (badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, opracowania wtórne)

Badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W celu rozszerzenia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w analizowanej populacji chorych, do analizy włączono dodatkowo wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących węglan lantanu względem innych leków, nieuwzględnionych jako komparatory w niniejszej analizie. Uwzględnione badania oceniały efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) węglanu lantanu względem węglanu wapnia lub standardowej terapii. Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializie włączono 7 randomizowanych badań klinicznych: Freemont i wsp. 2005 [99]-[105], Hutchison i wsp. 2005 [106]-[110], Shigematsu i wsp. 2008 [111]-[112], Spasovski i wsp. 2006 [113]-[120], Tourssaint i wsp. 2011 [121], Lee i wsp. 2013 [122], Finn i wsp. 2006 [123]-[137]. W referencjach: [103], [104], [105], [108], [112], [114], [117], [118], [120], [124], [125], [126], [127], [128], [129], nie odnaleziono przydatnych informacji do wykorzystania w

dotychczasowej ocenie profilu bezpieczeństwa. **Wartym podkreślenia jest fakt, iż wyniki przedstawione w tych referencjach wskazują na poprawę stanu kości pacjentów leczonych węglanem lantanu w porównaniu do węglanu wapnia, mierzoną odsetkiem pacjentów z adynamiczną chorobą kości i nadczynnością przytarczyc. U pacjentów z osteodystrofią nerkową obserwowano wyższy poziom markerów obrotu kostnego w populacji przyjmującej węglan lantanu, podczas gdy węglan wapnia przyczyniał się do rozwoju osteodystrofii nerkowej** [103], [104], [108], [114], [115], [117], [118], [120]. Również w porównaniu ze standardową terapią, węglan lantanu prowadził do wyższego poziomu markerów obrotu kostnego i większej objętości kostnej po 1.-2. latach terapii [125], [128]. W referencjach [116], [119], [136] podano jedynie informacje, że zastosowana terapia była bezpieczna, bez podania ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych. Szczegółowe dane dotyczące badań włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializie zamieszczono w Aneksie do niniejszej analizy w rozdziale 14.5.

Wyniki włączonych randomizowanych badań klinicznych potwierdzają, iż najczęściej występującymi podczas leczenia węglanem lantanu działaniami niepożądanymi są zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha. Ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występujących działań niepożądanych w analizowanych badaniach mieściło się z zakresie 3-24%. Węglan lantanu podawany przez 2 lata wpływał na funkcje poznawcze pacjentów poddanych hemodializie w podobnym stopniu, jak stosowana standardowo terapia (inne niż węglan lantanu preparaty wiążące fosforany) [99], [100], [101], [102], [106], [107], [111], [113].

Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 750 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie [99], [100], [101], [102], [106], [107], [109], [110], [111], [113], [121], [123], [130], [131], [132], [133], [134], [135], [137], [122].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Okres leczenia	Dawka leku	Grupa badana węglan lantanu n/N (%)**
Nowe działania niepożądane pojawiające się w okresie 3-3,5 lat stosowania węglanu lantanu	[107]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	48/51 (94)
Działania niepożądane ogółem	[109], [110]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	414*/533 (77,7)
Poważne działania niepożądane ogółem	[135]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	314/616 (51)
	[137]			330*/647 (51,0)
Epizody hiperkalcemii (poziom wapnia w surowicy krwi >10,6 mg/dl)	[99], [100], [101], [102]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	3*/49 (6)
Epizody hiperkalcemii (poziom wapnia w surowicy krwi >2,6 mmol/l)	[113]	12 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	0*/12 (0)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Okres obserwacji	Dawka leku	Grupa badana względnie n/N (%)**	
Epizody hiperkalcemii	[121]	18 miesięcy	brak danych	2*/22 (9,1)	
Epizody hiperkalcemii	[109]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	2*/533 (0,4)	
Hospitalizacja	[121]	18 miesięcy	brak danych	5/22 (22,7*)	
Hospitalizacja z powodów sercowo-naczyniowych	[121]	18 miesięcy	brak danych	3/22 (13,6*)	
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	[100], [101]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	26*/49 (53)	
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	[100]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	12*/49 (24)	
	[111]	8 tygodni	do 2 250 mg na dobę	4/126 (3)	
	[121]	18 miesięcy	brak danych	3/22 (13,6*)	
	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	98/682 (14)	
	[122]	24 tygodnie	dawka początkowa 1 500 mg na dobę	15/35 (43*)	
Hiperkalcemia	[131], [137]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	22*/647 (3,4)	
Biegunka				128*/647 (19,8)	
Ból brzucha		2 lata		91*/647 (14,1)	
Dyspepsja				53*/647 (8,2)	
Podniesiony poziom enzymów wątrobowych	[133]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	1*/682 (0,1)	
Działania niepożądane ze strony wątroby i dróg żółciowych				28/682 (4,1)	
Uszkodzenie wątroby				1*/682 (0,1)	
Zapalenie pęcherzyka żółciowego				4*/682 (0,6)	
Kwasica				[134]	21/682 (3,0)
Nudności				[135]	191*/616 (31)
Wymioty					142*/616 (23)
Komplikacje w obrębie dostępu naczyniowego					136*/616 (22)
Biegunka					123*/616 (20)
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem					
Działania niepożądane ogółem	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	150*/682 (22)	
Nowe działania niepożądane pojawiające się w okresie 3-3,5 lat stosowania węglanu lantanu	[107]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	3/51 (6)	
Poważne działania niepożądane	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	3/682 (0,4*)	
Hiperkalcemia	[99]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	0*/49 (0)	
Hipokalcemia				12*/49 (24)	
Wymioty				7*/49 (14)	
Zaparcia	[111]	8 tygodni	do 2 250 mg na dobę	14*/126 (11)	
	[99]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	5*/49 (10)	
Biegunka	[111]	8 tygodni	do 2 250 mg na dobę	3*/126 (2)	
	[99]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	4*/49 (8)	
Nudności	[99]	52 tygodnie	do 3 750 mg na dobę	5*/49 (10)	
	[111]	8 tygodni	do 2 250 mg na dobę	13*/126 (10)	



Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Okres leczenia	Dawkowanie	Grupa badana wzrost i masa ciała n (M, F, %)*
Dolegliwości żołądkowe				4*/126 (3)
Rozdęcie brzucha				3*/126 (2)
Działania niepożądane występujące podczas leczenia				
Działania niepożądane ogółem				414/533 (77,7)
Nadciśnienie				40/533 (7,5)
Ból głowy				27/533 (5,1)
Niedrożność dostępu do dializ				22/533 (4,1)
Zaparcia				32/533 (6,0)
Biegunka	[106]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	67/533 (12,6)
Nudności				85/533 (15,9)
Wymioty				98/533 (18,4)
Hiperkalcemia				2/533 (0,4)
Skurcze				38/533 (7,1)
Zapalenie płuc				25/533 (4,7)
Zapalenie śluzówki nosa				37/533 (6,9)
Epizody hiperkalcemii	[137]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	22*/647 (3,4)
Działania niepożądane skorygowane względem zastosowanego leczenia				
Ból w klatce piersiowej				141/682 (21)
Objawy grypopodobne				106/682 (16)
Ból				123/682 (18)
Obrzęk obwodowy				106/682 (16)
Obniżone ciśnienie tętnicze				110/682 (16)
Zawroty głowy				146/682 (21)
Ból głowy				147/682 (22)
Komplikacje w obrębie cewnika dializacyjnego				115/682 (17)
Komplikacje w obrębie dostępu do dializ				171/682 (25)
Niedrożność dostępu do dializ				145/682 (21)
Ból brzucha	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	119/682 (17) (16,0) [132]
Biegunka				164/682 (24) (21,8) [132]
Nudności				250/682 (37)
Wymioty				184/682 (27) (25,4) [132]
Bóle mięśni				140/682 (21)
Kaszel				138/682 (20)
Duszność				156/682 (23)
Infekcje górnych dróg oddechowych				107/682 (16)
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych				28/682 (4)
Hiperkalcemia	[124], [132]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	29*/682 (4,3) 26*/682 (3,8)
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych (podniesiony lub podwyższony poziom względem wartości referencyjnych)				

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Czas obserwacji	Dawkowanie	Opis badania wzrost i cięciwa n/ż (m/ż)**
AST (jednostki/l)	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	23/682 (3)
AST (jednostki/l)				12/682 (2)
Albuminy (g/dl)				11/682 (2)
Alkaliczna fosfataza (jednostki/l)				31/682 (5)
Erytrocyty				30/682 (4)
Hematokryt				34/682 (5)
Hemoglobina				35/682 (5)
Poważne działania niepożądane				
Działania niepożądane ogółem	[123]	2 lata	do 3 000 mg na dobę	396*/682 (58)
	[131]			330*/647 (51,0)
Komplikacje w obrębie cewnika	[106]	6 miesięcy	do 3 000 mg na dobę	6/533 (1,1)
Niedrożność dostępu do dializ				20/533 (3,8)
Dusznicza bolesna				6/533 (1,1)
Posocznica				0/533 (0)
Interwencja chirurgiczna				6/533 (1,1)
Transplantacja nerki				13/533 (2,4)
Zaćma				2/533 (0,4)
Węglan lantanu podawany przez 2 lata wpływał na funkcje poznawcze pacjentów poddanych hemodializie w podobnym stopniu jak stosowana standardowo terapia (inne niż węglan lantanu preparaty wiążące fosforany) [130]				
Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem przez 2 lata węglanu lantanu względem standardowo stosowanej terapii (inne niż węglan lantanu preparaty wiążące fosforany) we wpływie na poziom enzymów wątrobowych [133] oraz parametrów hematologicznych i biochemicznych (poziom alkalicznej fosfatazy, alkalicznej fosfatazy specyficznej dla kości) [134].				

* wartości obliczone przez Autorów analizy.** wartości podane w publikacjach [99], [100], [101], [102], [106], [107], [109], [110], [111], [113], [121], [123], [130], [131], [132], [133], [134], [135], [137].

Opracowania (badania) wtórne

Hutchison i wsp. 2005 [138]

Opracowanie (badanie) wtórne [138] (opisane w postaci abstraktu), dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu (w okresie do dwóch lat) w zakresie parametrów hematologicznych, na podstawie 4. randomizowanych badań klinicznych. Włączone badania dotyczyły porównania węglanu lantanu z: placebo [5]-[8], węglanem wapnia - [99]-[105], [106]-[110], standardową terapią [123]-[137] w populacji dializowanych pacjentów. Wyniki opracowania (badania) wtórnego wykazały porównywalne bezpieczeństwo stosowania węglanu lantanu w zakresie parametrów hematologicznych, z innymi stosowanymi w analizowanym wskazaniu preparatami wiążącymi fosforany. Autorzy opracowania podali, iż **zastosowanie węglanu lantanu przez okres 3. lat prowadziło do niewielkich, klinicznie nieistotnych zmian w zakresie parametrów hematologicznych** [138].

**Hutchison i wsp. 2005-2006 [139], [140], [141], [142]**

Opracowanie (badanie) wtórne [139]-[142] (opisane w postaci publikacji pełnotekstowej, dwóch abstraktów i jednej odpowiedzi autora), dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu (w okresie do dwóch lat) w zakresie wpływu na czynność wątroby, na podstawie 4. randomizowanych badań klinicznych. Włączone badania dotyczyły porównania węglanu lantanu z: placebo [5]-[8] ([140], [141], [142]), [30] ([139]), węglanem wapnia [99]-[105], [106]-[110] oraz standardową terapią [123]-[137], w populacji pacjentów dializowanych. W żadnym z analizowanych badań klinicznych węglan lantanu nie wpływał niekorzystnie na zmiany poziomu bilirubiny i transaminaz wątrobowych. Raportowane podczas terapii węglanem lantanu działania niepożądane dotyczące wątroby, były porównywalne pod względem ich rodzaju i częstotliwości występowania do obserwowanych w grupach kontrolnych [139]. Autorzy opracowania (badania) wtórnego wykazali, iż obserwowane w badaniach klinicznych działania niepożądane związane z wątrobą nie zostały sklasyfikowane jako związane z zastosowaniem węglanu lantanu w żadnym z analizowanych badań. Również w badaniach klinicznych, w których okres leczenia węglanem lantanu wynosił 3 lata nie obserwowano istotnych zmian w poziomie aminotransferaz wątrobowych oraz gamma-glutamylotranspeptydazy [140], [141], [142]. **W długoterminowej fazie badań, w której węglan lantanu podawano do 6. lat, nie raportowano klinicznie istotnych zmian w poziomie transaminaz wątrobowych** [139]. Podsumowując, **przedkliniczne dane o braku hepatotoksyczności węglanu lantanu zostały potwierdzone w badaniach klinicznych, przeprowadzonych w populacji 2 000 dializowanych pacjentów, w okresie do 6. lat terapii** [139], [140], [141], [142].

Hutchison i wsp. 2004 [143], [144]

Opracowanie (badanie) wtórne [143]-[144] przeprowadzone w oparciu o wyniki randomizowanych prób klinicznych dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo (w abstraktach nie podano referencji pozwalających na zidentyfikowanie pierwotnych badań klinicznych uwzględnionych w opracowaniu). Uwzględnione pierwotne badania kliniczne przeprowadzone zostały w Europie, Stanach Zjednoczonych i na Tajwanie (populacja chińska). W populacji pacjentów ze Stanów Zjednoczonych oraz Chin wymagane było stosowanie wyższych dawek węglanu lantanu (odpowiednio $\geq 2\ 500$ mg na dobę u 75% chorych i $\geq 1\ 500$ mg na dobę u 87% pacjentów, niż w populacji europejskiej ($\geq 1\ 500$ mg na dobę u 82% chorych). Maksymalna dawka leku stosowana we włączonych badaniach wynosząca 3 000 mg na dobę była stosowana przez większy odsetek pacjentów ze Stanów Zjednoczonych (46%) niż Tajwanu (20%); w populacji europejskiej maksymalną stosowaną dawką było 2 250 mg na dobę. W wszystkich włączonych badaniach profil bezpieczeństwa węglanu lantanu był porównywalny z placebo. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych należały (węglan lantanu vs placebo): nudności: 0,0-7,0% vs 3,0-5,3%; wymioty: 5,9-7,0% vs 2,3-5,3%. Większość działań niepożądanych występowała w stopniu łagodnym do umiarkowanego i była raportowana z podobną częstotliwością w grupie węglanu lantanu i placebo. W badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych 4.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



pacjentów w każdej z grup oraz jeden pacjent z próby klinicznej przeprowadzonej na Tajwanie doświadczyło poważnych działań niepożądanych, nie były one jednak związane z zastosowanym leczeniem. Podsumowując, profil bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu był zbliżony do podawania placebo.

Loghman-Adham i wsp. 2003 [145]

Opracowanie (badanie) wtórne [145] poświęcone ocenie profilu bezpieczeństwa nowych preparatów wiążących fosforany, stosowanych w przewlekłej chorobie nerek. Wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których węglan lantanu stosowany był w zakresie dawek od 225 do 3 000 mg na dobę w populacji pacjentów poddanych hemodializie [5]-[8], [17]-[20] wskazują, że lek był dobrze tolerowany; raportowane działania niepożądane występowały przy zastosowaniu wyższych dawek węglanu lantanu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały: nudności i wymioty, pojawiające się u 6% chorych przyjmujących węglan lantanu oraz 2,3%-4,5% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki badań prowadzonych w modelach zwierzęcych sugerowały zaburzenia kostnienia towarzyszące podawaniu węglanu lantanu, jednak wyniki badań klinicznych wykazały, że stosowanie węglanu lantanu korzystnie wpływa na stan kości chorych poddanych terapii.

Adynamiczna choroba kości została zdiagnozowana u 17% pacjentów leczonych węglanem wapnia przez 12. miesięcy i żadnego chorego otrzymującego węglan lantanu w tym okresie czasu [100]. Wyniki badań klinicznych III fazy wskazują na mniejszą częstotliwość występowania znaczących klinicznie epizodów hiperkalcemii w populacji leczonej węglanem lantanu w porównaniu do węglanu wapnia [106]. Autorzy podkreślają **dobry profil bezpieczeństwa węglanu lantanu, bez wpływu na poziom osoczowych lipidów oraz wskazują na konieczność długoterminowej oceny bezpieczeństwa stosowania leku** [145].

Persy i wsp. 2006 [146]

Opracowanie (badanie) wtórne [146] dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu. Autorzy powołują się na wyniki randomizowanego badania klinicznego mającego na celu ocenę rozwoju osteodystrofii nerkowej w populacji pacjentów poddanych dializie, otrzymujących węglan lantanu lub węglan wapnia przez 1 rok [100]. Zastosowana **terapia węglanem lantanu prowadziła do redukcji osteodystrofii nerkowej mierzonej nadczynnością przytarczyc, adynamiczną chorobą kości i osteomalacją**. Leczenie węglanem wapnia prowadziło natomiast do zwiększenia odsetka pacjentów z nadczynnością przytarczyc i adynamiczną chorobą kości [100]. Wyniki badań klinicznych dotyczących wpływu węglanu lantanu na czynność wątroby nie wykazały hepatotoksyczności zastosowanego leku (okres obserwacji wynosił do 4. lat) [142]. Poziom węglanu lantanu w mózgu był poza progiem detekcji, również w innych tkankach, takich jak: serce, skóra i płuca nie wykazano kumulowania się węglanu lantanu. Podsumowując, węglan lantanu jest



skutecznym, niezawierającym glinu i wapnia preparatem wiążącym fosforany. **Lek jest dobrze tolerowany, raportowane podczas jego stosowania działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są porównywalne z tymi obserwowanymi podczas stosowania preparatów zawierających wapń.** Wyniki badań, w których węglan lantanu stosowany był do 4. lat wskazują na niewielką jego kumulację w kościach, maksymalny jego poziom zanotowany kiedykolwiek u pacjenta wynosił 9,4 µg/g [146].

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Ocenę profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu oparto o informacje pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Fosrenol® [92] oraz dokumentów FDA [93]-[94], [95], [96], [97], [98]. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, poddanych dializie, przedstawione w randomizowanych badaniach klinicznych nieuwzględnionych w głównej części analizy z powodu porównania z innym niż chlorowodorek sewelameru i placebo komparatorami [99]-[137]. Ponadto, uwzględniono również opracowania (badania) wtórne omawiające profil bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w analizowanej populacji [138]-[146].

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania węglanu lantanu należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), łagodzone przez przyjmowanie leku z pożywieniem i ulegające zmniejszeniu w miarę stosowania [92]. Dodatkowo, zgłaszane były przypadki występowania: zaparć, dyspepsji, alergicznych reakcji skórnych, hipofosfatemii i zaburzeń dotyczących zębów (zaburzenia te dotyczą trudności w rozgryzaniu i przeżuwananiu tabletek przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat) [93]-[94], [95], [96], [97], [98]. Zastosowanie produktu leczniczego Fosrenol® może prowadzić do wystąpienia niedrożności jelit lub zaparć, w niektórych przypadkach również do poważnych i wymagających interwencji chirurgicznej lub hospitalizacji [95]. Czynnikiem ryzyka występowania powyższych działań niepożądanych są: zabieg chirurgiczny w obrębie jelita lub rak okrężnicy, niedrożność jelit w historii choroby, zmniejszona motoryka jelit, zaparcia, cukrzyca [97]. Pacjenci z ostrą chorobą wrzodową żołądka, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Crohna oraz niedrożnością jelit byli wykluczeni z badań klinicznych z zastosowaniem węglanu lantanu, stąd bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie chorych nie jest znane. Podobnie ze względu na brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w populacji dzieci i kobiet karmiących/w ciąży, w tych grupach chorych produkt leczniczy Fosrenol® nie jest wskazany [97], [98]. Ze względu na brak długoterminowych badań klinicznych z zastosowaniem węglanu lantanu, nie można jednoznacznie stwierdzić braku wpływu produktu leczniczego Fosrenol® na ryzyko złamań kości lub śmiertelność pacjentów w okresie powyżej 3. lat [98].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Należy pamiętać, iż produkt leczniczy Fosrenol® ma zdolność pochłaniania promieni rentgenowskich, stąd może dawać obraz charakterystyczny dla czynników kontrastowych podczas prześwietleń rentgenowskich [93]-[94], [95], [97].

W pierwotnych, randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ryzyko rezygnacji z udziału w badaniu z powodu występujących działań niepożądanych mieściło się z zakresie 3-24% [100], [111], [121], [123] (jedynie w badaniu [122] wyniosło 43%). Wyniki retrospektywnych badań wtórnych opartych na wynikach randomizowanych badań klinicznych wskazują na niewielki, klinicznie nieistotny wpływ leczenia węglanem lantanu (do 3. lat) na parametry hematologiczne [138]. Analiza zbiorcza przeprowadzona w populacji 2 000 dializowanych pacjentów potwierdziła przedkliniczne dane o braku hepatotoksyczności węglanu lantanu [138], [141], [142]. **Węglan lantanu podawany w okresie do 6. lat, nie prowadził do istotnych zmian w poziomie transaminaz wątrobowych** [139]. Dodatkowo w opracowaniach (badaniach) wtórnych podkreślono dobrą tolerancję węglanu lantanu w zakresie dawek od 225 do 3 000 mg na dobę [5], [17]. Raportowane działania niepożądane występowały przy zastosowaniu wyższych dawek leku (2 250-3 000 mg na dobę). **Węglan lantanu korzystnie wpływa również na stan kości chorych poddanych terapii, jak również zmniejsza częstotliwość występowania znaczących klinicznie epizodów hiperkalcemii w porównaniu do węglanu wapnia** [106]. Poziom węglanu lantanu w mózgu był poza progiem detekcji, również w innych tkankach, takich jak: serce, skóra i płuca nie wykazano kumulowania się węglanu lantanu [145], [146].

Podsumowując, węglan lantanu jest bezpiecznym preparatem wiążącym fosforany. Lek jest dobrze tolerowany, raportowane podczas jego stosowania działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego są porównywalne z tymi obserwowanymi podczas stosowania preparatów zawierających wapń. Węglan lantanu nie wykazuje działania hepatotoksycznego, nie obserwowano także kumulowania się leku w organizmie.



8. Opracowania (badania) wtórne

8.1. Wstęp

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 8 opracowań wtórnych (opisanych w 9. referencjach) [147]-[155], które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. W analizie uwzględniono: 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [147], [148], 2 raporty HTA [149], [150] oraz 4 przeglądy systematyczne opisane w 5 referencjach [151]-[152], [153], [154], [155].

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w zidentyfikowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

Odnalezione przez Autorów opracowań (badań) wtórnych pierwotne, **randomizowane badania kliniczne wskazują na skuteczność kliniczną węglanu lantanu w redukcji i utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie rekomendowanych wartości** [149], [150]. Wyniki przeprowadzonych przez Autorów opracowań (badań) wtórnych meta-analiz wskazują, iż węglan lantanu względem preparatów wapniowych (m. in. węglanu wapnia) istotnie statystycznie obniża poziom wapnia w surowicy krwi oraz zmniejsza wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego; nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy powyższymi lekami w odniesieniu do poziomu fosforu w surowicy krwi. Profil bezpieczeństwa preparatów wiążących fosforany (węglan lantanu, chlorowodorek sewelameru, preparaty wapniowe) jest porównywalny; węglan lantanu istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodów hiperkalcemii względem węglanu wapnia [147]. Działania niepożądane najczęściej towarzyszące terapii węglanem lantanu to zdarzenia mające charakter żołądkowo-jelitowy [153], [155]. W ocenie zmian kostnych związanych z przewlekłą niewydolnością nerek wykazano, że zastosowanie węglanu lantanu wiąże się ze zmniejszeniem odsetka pacjentów, u których raportowano niski obrót kostny w porównaniu z węglanem wapnia oraz poprawą w zakresie zwiększenia objętości kości w porównaniu ze standardową terapią [147], [148]. W populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddanych hemodializie lub dializie otrzewnowej **wykazano skuteczność węglanu lantanu w utrzymaniu prawidłowego poziomu**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



fosforu w surowicy w okresie do 6. lat terapii, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa terapii [153]. Podkreślono również, iż **węglan lantanu** w przeciwieństwie do innych preparatów wiążących fosforany (np. chlorowodoru sewelameru) charakteryzuje się skutecznym wiązaniem fosforanów w szerokim zakresie pH, co przyczynia się do poprawy parametrów w przypadku występowania kwasicy metabolicznej. Jednocześnie oceniany lek **zmniejsza ilość przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany oraz zwiększa odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich**, w porównaniu z innymi preparatami z tej grupy [154]. Autorzy opracowania farmakoekonomicznego podkreślają, iż stosowanie węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru wiąże się z wyższymi kosztami terapii, w porównaniu do preparatów wapniowych [151]-[152].



9. Dyskusja

W populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią poważny problem kliniczny. Występują już we wczesnych stadiach choroby i nasilają się w miarę rozwoju niewydolności nerek [245]. **Okolo 70% pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek cierpi na hiperfosfatemie** [246], [247].

Wysokie stężenie fosforanów jest jednym z najważniejszych czynników stymulujących syntezę i wydzielanie parathormonu, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc. Wysoki poziom fosforanów oraz iloczyn stężeń wapnia i fosforanów (iloczyn wapniowo-fosforanowy) jest kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za proces tworzenia zwapnień metastatycznych. Zwapnienia metastatyczne są to złogi mineralne powstające w tkankach miękkich poza szkieletem. Z punktu widzenia klinicznego najgroźniejsze dla pacjentów są zwapnienia tworzące się w obrębie struktur układu sercowo-naczyniowego [248].

Ryzyko powstawania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym występuje szczególnie u pacjentów dializowanych z hiperfosfatemią [247], [249], [250] oraz podwyższonym iloczynem stężeń wapnia i fosforu [251], [252]. Wykazano bezpośrednią zależność pomiędzy śmiertelnością pacjentów dializowanych a poziomem fosforanów oraz wartością iloczynu wapniowo-fosforanowego. Wynika ona właśnie z tworzenia się zwapnień metastatycznych prowadzących do powikłań sercowo-naczyniowych [247]. W związku z powyższym, **w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializie, konieczna jest skuteczna korekta zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej [240], która prowadzi do zmniejszenia śmiertelności w tej grupie chorych.**

Celem analizowanego postępowania terapeutycznego dotyczącego korekty zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej powinno być: zmniejszenie hiperfosfatemii, przywrócenie prawidłowej syntezy witaminy D₃ oraz normalizacja poziomu wapnia. Zalecenia terapeutyczne rekomendują utrzymanie u dializowanych pacjentów: poziomu fosforu w surowicy w zakresie 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,8 mmol/l), poziomu wapnia skorygowanego względem albumin 8,4-9,6 mg/dl (2,1-2,4 mmol/l), iloczynu wapniowo-fosforanowego poniżej 55 mg²/dl² (4,44 mmol²/l²) oraz poziomu parathormonu w zakresie 150-300 pg/ml (16,5-33,0 pmol/l) [253].

Podstawowym zaleceniem terapeutycznym w leczeniu hiperfosfatemii jest ograniczenie podaży fosforu w diecie [254]. Niestety uzyskanie przez pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wyrównanego bilansu fosforanowego przez modyfikację diety jest praktycznie nieosiągalne, a w niektórych przypadkach może prowadzić do niedożywienia białkowego pacjentów [240]. W związku z powyższym

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



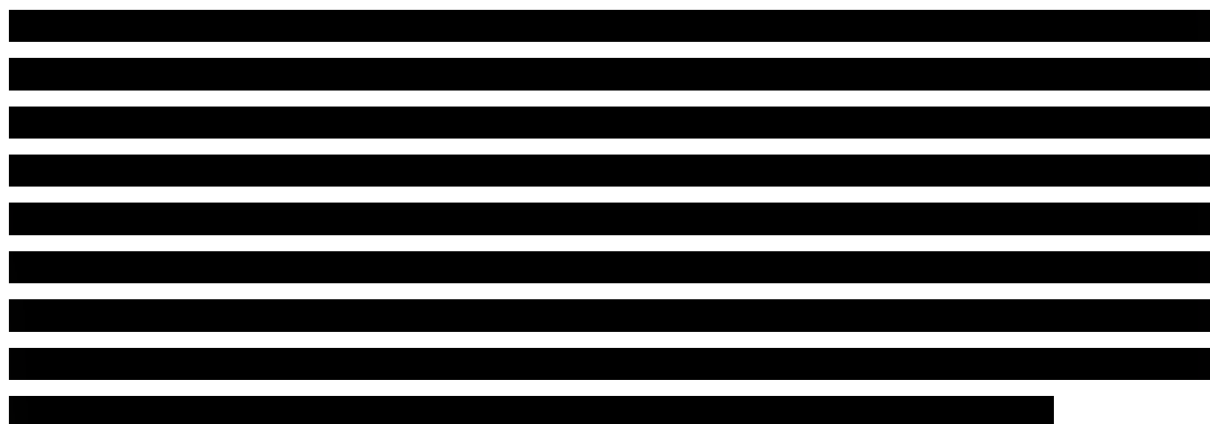
w terapii hiperfosfatemii stosuje się związki wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym. Podział preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym oparty jest na obecności lub braku w ich cząsteczce atomów metali. Obecnie stosowanymi lekami z tej grupy są preparaty oparte na: związkach wapnia, glinu, magnezu, żelaza czy lantanu. Do grupy leków nie zawierających metali zalicza się sewelamer [236]. **Węglan lantanu jest niedawno wprowadzonym do leczenia hiperfosfatemii lekiem, zalecanym w populacji pacjentów ze współistniejącą hiperkalcemią, obecnością zwapnień metastatycznych i stężeniem parathormonu w surowicy krwi obniżonym poniżej dolnej granicy normy [235].** Produkt leczniczy Fosrenol® (węglan lantanu) uzyskał pozwolenie na wprowadzenie do obrotu w całej Unii Europejskiej w dniu 15 marca 2006 roku [92].



Sewelamer początkowo dostępny był jedynie w formie chlorowodoru sewelameru (produkt leczniczy Renagel®), a obecnie lek dostępny jest również w postaci węglanu sewelameru (produkt leczniczy Renvela®). Obie formy sewelameru posiadają taki sam czynny fragment cząsteczki [219], [263]. Dodatkowo, jak podkreślono w ChPL Renvela® podczas przeprowadzonych badań klinicznych (z przekrzyżowaniem) wykazano, że równoważnikiem terapeutycznym chlorowodoru sewelameru jest węglan sewelameru w postaci tabletek (badanie przeprowadzone na 79 pacjentach poddawanych hemodializie [266]) i w postaci proszku (badanie przeprowadzone na 31 pacjentach poddawanych hemodializie, z hiperfosfatemią, określoną jako stężenie fosforu w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l [265]) podawany trzy razy na dobę. Wyniki badania Fishbane i wsp. wykazały, iż spośród pacjentów poddanych hemodializie, u 64% chorych przyjmujących chlorowodorek sewelameru oraz 54% pacjentów leczonych węglanem sewelameru raportowano prawidłowy poziom fosforu w osoczu (w



zakresie 3,5-5,5 mg/dl) po 24. tygodniach terapii [265]. W badaniu Fan i wsp. średnia wartość poziomu fosforu podczas terapii węglanem sewelameru w postaci proszku wynosiła $5,0 \pm 1,5$ mg/dl, podczas gdy w trakcie leczenia chlorowodorkiem sewelamerem w postaci tabletek raportowana była na poziomie $5,2 \pm 1,1$ mg/dl [266]. Podobnie w nowszym badaniu Delamez i wsp. poziom fosforu w osoczu podczas leczenia sewelamerem w postaci chlorowodorku i węglanu był porównywalny i wynosił odpowiednio: $4,7 \pm 0,9$ mg/dl oraz $4,6 \pm 0,9$ mg/dl [264]. Przytoczone powyżej dane wskazują, iż sewelamer w postaci chlorowodorku i węglanu są równoważne w kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych hemodializie. Oba leki charakteryzuje też porównywalny profil bezpieczeństwa [264], [265], [266]. W związku z tym powyższym można stwierdzić, że węglan sewelameru jest równie skuteczny i bezpieczny jak chlorowodorek sewelameru u poddawanych hemodializie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (co podkreślone zostało również w ChPL Renvela® [263]).



W wyniku przeglądu medycznych baz danych **odnaleziono 8 wiarygodnych, opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych, umożliwiających dokonanie bezpośredniego porównania węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru** (2 badania typu *non-inferiority*: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] i Kasai i wsp. 2012 [4]) **oraz węglanu lantanu z placebo** (6 badań typu *superiority*: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]) w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Według klasyfikacji doniesień naukowych były to badania eksperymentalne z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali Jadad badania dotyczące porównania z chlorowodorkiem sewelameru:** Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] i Kasai i wsp. 2012 [4] uzyskały po 2 punkty (ze względu na brak podania informacji o metodzie randomizacji oraz brak zamaskowania), natomiast badania dotyczące porównania węglanu lantanu z placebo otrzymały odpowiednio 3 (Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Finn i wsp. 2004 [17]-[20]); ze względu na brak opisu metody randomizacji i zamaskowania) oraz 4 punkty (Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. [16], Shigematsu i wsp. 2008

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[21]-[22]; ze względu na brak podania opisu metody randomizacji lub maskowania). **Wiarygodność wyników randomizowanych badań klinicznych oceniono jaką wysoką**, ze względu na ocenę licznych, istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa oraz podobne wnioski płynące z włączonych badań, dotyczące porównania efektywności węglanu lantanu z komparatorami.

Homogeniczność badań dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo umożliwiła przeprowadzenie meta-analizy wyników badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. [16], oraz osobno badań: Finn i wsp. 2004 [17]-[20] i Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] w zakresie skuteczności klinicznej, jak również wszystkich 6. badań: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20] i Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] w zakresie profilu bezpieczeństwa. Różnice w metodyce badań dotyczących porównania węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru były zbyt duże (dotyczyły: włączonej populacji chorych, okresu leczenia, dawki chlorowodoru sewelameru), aby można było przeprowadzić meta-analizę wyników prób klinicznych Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] i Kasai i wsp. 2012 [4].

Populacja pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Kasai i wsp. 2012 [4], Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], **cechuje się średnią reprezentatywnością w odniesieniu do populacji pacjentów, u których lek ten będzie stosowany**. Badania przeprowadzone zostały w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których rozpoznano hiperfosfatemię, i którzy przyjmowali wcześniej inne leki z grupy preparatów wiążących fosforany. Należy jednak podkreślić, iż w żadnym z włączonych badań klinicznych w początkowej charakterystyce pacjentów nie podano czy występowała u nich adynamiczna choroba kości i związane z nią zwapnienia naczyniowe. Jednakże warto podkreślić, że w populacji pacjentów dializowanych biopsja kości będąca wiarygodną metodą oceny rozwoju osteodystrofii nerkowej jest rzadko wykonywana, ze względu na inwazyjność tego badania [240].

Zastosowane w badaniach: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4] dawki węglanu lantanu oraz chlorowodoru sewelameru były zgodne z zalecanymi dawkami dla analizowanej populacji przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® [92] oraz Renagel® [219]. Podobnie, w badaniach dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. [16], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13] oraz Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], dawki węglanu lantanu były zgodne z zalecanymi dawkami dla analizowanej



populacji podanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® [92]. Ponieważ w badaniu Finn i wsp. 2004 [17]-[20] zastosowano dawki węglanu lantanu niższe od zalecanych (<750 mg na dobę), w niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki dla dawek wskazanych w ChPL Fosrenol® dla analizowanej populacji (a więc dla dawek węglanu lantanu 1 350 oraz 2 250 mg na dobę) [92]. Należy podkreślić, iż we wszystkich badaniach istniała możliwość indywidualnego dostosowania dawki badanych leków w celu osiągnięcia optymalnego poziomu fosforu w surowicy krwi przez pacjenta (nie dotyczyło to badań, w których oceniano zależność efektów klinicznych od zastosowanej dawki: Finn i wsp. 2004 [17]-[20] oraz Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]). Podsumowując, **reprezentatywność ocenianej technologii lekowej w uwzględnionych randomizowanych badaniach klinicznych należy uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek oraz na możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów.**

Ocena skuteczności klinicznej zastosowanego leczenia przeprowadzona została w oparciu o drugorzędowe punkty końcowe, takie jak wartości poziomu: fosforu, wapnia, parathormonu czy iloczynu wapniowo-fosforanowego. Jednakże wykazano korelację poziomu fosforanów oraz wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego z pierwszorzędnym punktem końcowym jakim jest ryzyko zgonu [247], co oznacza, że analizowane surogaty mają bezpośredni związek z twardymi punktami końcowymi. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w oparciu o liczne punkty końcowe dotyczące ryzyka wystąpienia poszczególnych, istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Przeprowadzona na podstawie randomizowanych badań klinicznych analiza wykazała skuteczność kliniczną węglanu lantanu w zakresie terapii hiperfosfatemii, w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. **Węglan lantanu podawany w dawce do 3 000 mg na dobę istotnie statystycznie w porównaniu do placebo obniżał wartość poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz utrzymywał prawidłowe wartości poziomu fosforu w surowicy krwi** w zakresie dawek od 750 do 3 000 mg na dobę [5], [9], [14], [16], [17], [21], **jak również zmniejszał wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego** lub utrzymywał jego wartość w zaleconym zakresie (150-300 pg/ml), w czasie 4.-6. tygodni leczenia [5], [9], [14], [17]. Zastosowanie węglanu lantanu prowadziło również do obniżenia wartości poziomu parathormonu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [5], [9], [21] (choć nie we wszystkich badaniach obserwowany efekt był istotny statystycznie [9], [21]).

Porównanie węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru przeprowadzone na podstawie randomizowanych badań klinicznych wskazuje na porównywalną skuteczność obu leków, w terapii pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. Oba preparaty charakteryzowały się porównywalną skutecznością kliniczną w zakresie utrzymania poziomu fosforu, wapnia, parathormonu w surowicy krwi, jak również wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego po 4.-13. tygodniach leczenia [1]-[3], [4]. Autorzy publikacji referencyjnych [1]-[3]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



wykazali wprawdzie istotną statystyczną przewagę węglanu lantanu nad chlorowodorkiem sewelameru w odniesieniu do obniżenia poziomu fosforu w surowicy krwi w wyodrębnionych przez siebie subpopulacjach pacjentów (np. tych, którzy ukończyli leczenie) oraz w odniesieniu do obniżenia poziomu wapnia względem wartości początkowych - zmiana ta nie była jednak istotna klinicznie. Powyższe różnice w ocenie skuteczności analizowanych leków nie są jednak w pełni wiarygodne (ze względu na brak wykazania różnic w populacji ITT), choć mogą wskazywać na pewną przewagę węglanu lantanu nad komparatorem (w analizowanych badaniach odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi był wyższy w grupie węglanu lantanu – nie wykazano jednak istotności statystycznej pomiędzy grupami) i wymagają weryfikacji na grupie pacjentów o odpowiedniej liczebności [1]-[3], [4].

Więcej informacji na temat różnic pomiędzy zastosowaniem węglanu lantanu i chlorowodoru sewelameru płynie z odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego nierandomizowanych badań klinicznych, porównujących bezpośrednio oba leki. Pierwsze z badań: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] przeprowadzone zostało w populacji pacjentów z kwasicą metaboliczną i hiperkaliemią, poddanych hemodializie. Pomimo niewielkiej liczebności chorych włączonych do badania, wykazano znamienne statystycznie przewagę węglanu lantanu nad chlorowodorkiem sewelameru w odniesieniu do obniżenia poziomu anionów wodorowęglanowych oraz podwyższenia pH surowicy krwi, po 24. tygodniach leczenia [23]. Powyższe **wyniki wskazują na przewagę węglanu lantanu nad chlorowodorkiem sewelameru w odniesieniu do zmniejszenia kwasicy metabolicznej.** Jest to o tyle istotne, że kwasica metaboliczna jest jednym z czynników ryzyka osteomalacji – dalszego stadium rozwoju osteodystrofii nerkowej, w które przechodzi dynamiczna choroba kości [233], [239].

Drugie z analizowanych nierandomizowanych badań klinicznych: Arenas i wsp. 2010 [24] miało na celu wykazanie efektywności klinicznej węglanu lantanu stosowanego w populacji pacjentów, u których nie uzyskano prawidłowej kontroli poziomu fosforu we krwi przy zastosowaniu chlorowodoru sewelameru lub u których liczba przyjmowanych tabletek leku była zbyt duża. W tej grupie chorych, odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu (<5,5 mg/dl) wzrósł z 46,9% na początku badania do 72,5% po zakończeniu 12. miesięcy terapii. W analizowanej populacji wzrósł też istotnie statystycznie względem początku badania odsetek chorych z prawidłowym poziomem wapnia (<9,5 mg/dl) oraz prawidłową wartością iloczynu wapniowo-fosforanowego (<55 mg²/dl²). Wyniki te wskazują, iż **węglan lantanu jest skuteczną opcją terapeutyczną w grupie chorych, u których stosowanie chlorowodoru nie prowadzi do prawidłowej kontroli poziomu fosforu we krwi.** Ponadto, wyniki obu nierandomizowanych prób klinicznych wskazują, iż zastosowanie węglanu lantanu wiąże się ze zmniejszeniem liczby przyjmowanych tabletek preparatów wiążących



fosforany, w porównaniu z leczeniem chlorowodorkiem sewelameru, a co za tym idzie ze zmniejszeniem kosztów terapii [23], [24].

Profil bezpieczeństwa węglanu lantanu był porównywalny z placebo. W czasie 4.-6. tygodni terapii ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych było porównywalne w obu grupach. Węglan lantanu istotnie statystycznie względem placebo zwiększał jedynie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych (takich jak nudności i wymioty), zmniejszał natomiast ryzyko wystąpienia epizodów hipokalcemii i hiperfosfatemii w populacji pacjentów poddanych dializie [5], [9], [14], [16], [17], [21]. **Porównawcza ocena profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu i chlorowodorku sewelameru wykazała, że podanie obu leków związane jest z ryzykiem wystąpienia większości analizowanych działań niepożądanych z podobną częstotliwością.** Węglan lantanu stosowany przez 13 tygodni był istotnie statystycznie bezpieczniejszy od komparatora w zakresie występowania zaparcí oraz prowadził do obniżenia poziomu całkowitego cholesterolu i stężenia chlorków, jak również podniesienia poziomu lipoprotein niskiej gęstości [1]-[3], [4].

Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej był brak podania informacji we włączonych badaniach na temat występowania u pacjentów adynamicznej choroby kości i związanych z nią zwapnień naczyniowych. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż diagnoza powyższych współistniejących schorzeń jest problematyczna. Stosowana diagnostyka biochemiczna osteodystrofii nerkowej (zmiany kostne pojawiające się w przebiegu przewlekłej choroby nerek) opierająca się na pojedynczych oznaczeniach poziomu parathormonu, związana jest z korelacją poziomu parathormonu ze wskaźnikami histomorfometrycznymi kości [237]. W końcowym stadium przewlekłej choroby nerek nie zawsze jednak korelacja ta jest zachowana [238]. Najlepszą metodą będącą w stanie precyzyjnie określić metabolizm kostny jest biopsja kości wykonywana po 2-krotnym podaniu tetracyklin [234], jest ona jednak obecnie stosunkowo rzadko wykonywana, ze względu: na koszt, inwazyjność i brak zgody pacjenta [233]. Pewnym ograniczeniem analizy jest też definicja poziomu hiperfosfatemii we włączonych badaniach, przyjęta jako dolna granica poziomu fosforu w zakresie 5,5-6,0 mg/dl.

Wyniki włączonych do analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności wskazują, iż **węglan lantanu jest skuteczny w utrzymaniu prawidłowego poziomu fosforu w surowicy krwi w okresie do 6. lat terapii** [33]. Wyniki te są cennym uzupełnieniem randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy, ze względu na fakt, iż w randomizowanych próbach klinicznych okres leczenia był stosunkowo krótki – maksymalnie 13 tygodni terapii. Opis dwóch przypadków wskazuje na skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii węglanem lantanu w okresie blisko 10. lat [80]. W badaniach o niższej wiarygodności potwierdzono również, że węglan lantanu jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w populacji pacjentów, u których kontrola poziomu fosforu za pomocą innych preparatów wiążących fosforany była niesatysfakcjonująca lub źle tolerowana [44], [48], [54].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Podczas długotrwałego stosowania węglanu lantanu nie obserwowano nieprzewidywanych działań niepożądanych, jak również ich częstość nie wzrastała wraz z długością trwania leczenia. Lek nie kumulował się w organizmie i był dobrze tolerowany nawet w dawkach wyższych od tych zalecanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Fosrenol® (do 3 750 mg na dobę) [32], [45] [49]-[50], [92]. Podczas 6.-letniej terapii węglanem lantanu nie obserwowano niekorzystnego wpływu zastosowanego leczenia na układ kostny, wątrobę oraz układ nerwowy [33]. Dodatkowo, **badania oceniające stosowanie węglanu lantanu w warunkach praktyki klinicznej wykazały zmniejszenie liczby stosowanych preparatów wiążących fosforany do 3. tabletek na dobę** [44], [49]-[50], [54]. **Węglan lantanu był preferowany przez wyższy odsetek pacjentów i lekarzy, w porównaniu do stosowanych wcześniej innych leków z grupy preparatów wiążących fosforany** [54]. **Preferencje węglanu lantanu względem zastosowanej wcześniej terapii oraz wzrost satysfakcji z zastosowanego leczenia węglanem lantanu względem rozpoczęcia badania obserwowano też w randomizowanym badaniu porównującym różne dawki leku** [25]. Z uwagi na częste przypadki występowania zaciemnień oraz ciał obcych widocznych na prześwietleniach rentgenowskich i obrazach tomografii komputerowej wśród pacjentów przyjmujących węglan lantanu (związanych z absorpcją promieniowania rentgenowskiego przez nieprzeżute tabletki preparatu), część Autorów opisów przypadków sugeruje czasowe przestawienie pacjentów przyjmujących węglan lantanu na inne preparaty wiążące fosforany, na czas przeprowadzania tego typu badań [58]-[82].

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa wskazuje, że do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania węglanu lantanu należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha), łagodzone przez przyjmowanie leku z pożywieniem i ulegające zmniejszeniu w miarę stosowania [92]. Zgłaszano też przypadki występowania: zaparc, dyspepsji, alergicznych reakcji skórnych, hipofosfatemii i zaburzeń dotyczących zębów (zaburzenia te dotyczą trudności w rozgryzaniu i przeżuwananiu tabletek przez pacjentów w wieku powyżej 65 lat) [93]-[94], [95], [96], [97], [98]. W nielicznych przypadkach zastosowanie węglanu lantanu może prowadzić do wystąpienia poważnych niedrożności jelit lub zaparc (co związane jest zwykle z występowaniem u pacjentów czynników ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych) [95], [97]. Analizy zbiorcze wskazują, iż **węglan lantanu stosowany w długim okresie czasu (3-6 lat) nie wpływa niekorzystnie na parametry hematologiczne oraz czynność wątroby** [138], [139], [141], [142]. Nie raportowano kumulowania się węglanu lantanu w: mózgu, sercu, skórze i płucach [145], [146]. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu warte podkreślenia są wyniki badania, w którym u pacjentów leczonych węglanem lantanu nie wykazano cech encefalopatii wskazujących na niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy; testy psychologiczne przeprowadzone u tych pacjentów były korzystniejsze niż u pacjentów leczonych



standardowo [130]. **Wyniki przeprowadzonego w 2012 roku badania klinicznego wskazują na statystycznie istotnie wolniejszą progresję zwapnień w obrębie naczyń wieńcowych, w grupie pacjentów przyjmujących węglan lantanu**, w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali inne preparaty wiążące fosforany (octan wapnia w połączeniu z chlorowodorkiem sewelameru) [208].

Autorzy włączonych do analizy opracowań (badań) wtórnych potwierdzają wyniki uzyskane w niniejszej analizie klinicznej. **Węglan lantanu skutecznie redukuje i utrzymuje stabilny poziom fosforu w surowicy krwi w zakresie rekomendowanych wartości** [149], [150] w analizowanej populacji. W opracowaniach (badaniach) wtórnych podkreślono również omówione powyżej aspekty, mianowicie skuteczne wiązanie przez **węglan lantanu** fosforanów w szerokim zakresie pH, co przyczynia się do poprawy parametrów w przypadku występowania kwasicy metabolicznej względem innych preparatów wiążących fosforany (np. chlorowodorku sewelameru), jak również **zmniejszenie ilości przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany oraz zwiększenie odsetka pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich, w porównaniu z innymi preparatami z tej grupy** [154].

Należy podkreślić, iż węglan lantanu stosowany jest w postaci tabletek do żucia, które mogą być przyjmowane bez popijania wodą. Taka forma podania jest korzystna dla pacjentów poddanych hemodializie, którzy muszą ograniczać przyjmowanie płynów [4]. Wykazano, że **efektywność leczenia węglanem lantanu jest identyczna w przypadku stosowania preparatu w formie tabletek do żucia jak również w postaci proszku, co może stanowić alternatywę dla starszych pacjentów, dla których stosowanie leku w formie tabletek do rozgryzania lub żucia jest problematyczne** [28]. **Dodatkowo, węglan lantanu powinien być rozpatrywany w terapii specjalnych grup pacjentów: u których nieprawidłowa kontrola poziomu fosforu wynika z niestosowania się do zaleceń lekarskich, jak również w grupie chorych ze zwapnieniami naczyniowymi towarzyszącymi chorobom kości** [213].

Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają także, iż w porównaniu z preparatami wapniowymi węglan lantanu istotnie statystycznie obniża poziom wapnia w surowicy krwi, zmniejsza wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodów hiperkalcemii [106], [147]. Fakt, iż w trakcie stosowania preparatów zawierających wapń często występuje hiperkalcemia ma niekorzystny wpływ na rozwój osteodystrofii nerkowej. Hiperkalcemia jest bowiem jednym z istotnych czynników rozwoju adynamicznej choroby kości [233]. W randomizowanym badaniu klinicznym wykazało, iż **wskutek rocznej terapii węglanem lantanu obserwowano dwukrotny spadek przypadków adynamicznej choroby kości, a odsetek chorych z prawidłowym obrazem kości uległ zwiększeniu z 6% do 15%**. W tym samym okresie terapii węglanem wapnia obserwowano natomiast zwiększenie przypadków wtórnej nadczynności przytarczyc i adynamicznej postaci osteodystrofii [100]. Podsumowując, preparaty wapniowe podnoszą poziom

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



wapnia w surowicy krwi, przyczyniając się do rozwoju adynamicznej choroby kości i w dalszej konsekwencji potencjalnie zwiększają ryzyko występowania zwapnień w tkankach miękkich i związana z tym śmiertelność sercowo-naczyniową [255], [256]. W związku z powyższym **rekomendacje KDIGO nie zalecają stosowania preparatów wiążących fosforany zawierających wapń w populacji pacjentów z niskim obrotem kostnym, występowaniem zwapnień naczyniowych i hiperkalcemią. Uwzględniając wyniki powyższych badań oraz rekomendacje ekspertów z dziedziny nefrologii, w niniejszej analizie klinicznej jako komparatora (technologii opcjonalnej) nie rozpatrywano węgla wapnia, z uwagi na założoną analizowaną populację chorych, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.**

Podsumowując, **węglan lantanu jest lekiem o udowodnionej w licznych randomizowanych i nierandomizowanych badaniach klinicznych skuteczności klinicznej, mierzonej uzyskaniem i stabilizacją poziomu fosforu oraz wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego w zakresie rekomendowanych wartości. Lek nie zwiększa poziomu wapnia w surowicy krwi, co jest efektem charakterystycznym dla preparatów wapniowych, a tym samym węglan lantanu przyczynia się do poprawy stanu kości. Lek jest bezpieczny nawet w wysokich dawkach i podczas długiego okresu terapii, a jego profil bezpieczeństwa nie różni się znacząco od placebo (za wyjątkiem występowania działań ze strony układu pokarmowego). Skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa węgla lantanu i chlorowodoru sewelameru są porównywalne. Węglan lantanu jest skuteczny w populacji pacjentów, u których wcześniejsze leczenie chlorowodorkiem sewelameru okazało się nieskuteczne, u chorych z kwasicą metaboliczną (ze względu na wiązanie fosforanów nawet w niskim pH); ponadto, węglan lantanu jest preferowany przez większość pacjentów stosujących inne leki w tym wskazaniu (również chlorowodorek sewelameru) oraz w porównaniu z komparatorem zmniejsza liczbę tabletek przyjmowanych preparatów wiążących fosforany, co przyczynia się do stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich i obniża koszty terapii.**



10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

1. Podstawowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy był brak zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych, które dotyczyłyby zastosowania węgla lantanu względem komparatorów (placebo, chlorowoderek sewelameru) w populacji pacjentów, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości (co wynika najprawdopodobniej z inwazyjności metod diagnostycznych pozwalających na wiarygodną ocenę choroby kości).
2. W żadnym z randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania węgla lantanu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) nie oceniano wpływu zastosowanej terapii na stan kości chorych (co wynika najprawdopodobniej z faktu, iż biopsja kości niezbędna do oceny tego parametru jest procedurą kosztowną i inwazyjną oraz wymaga zgody chorego).
3. Graniczna wartość poziomu fosforu w surowicy krwi stanowiąca definicję hiperfosfatemii w poszczególnych randomizowanych badaniach włączonych do analizy klinicznej była nieco różna ($\geq 6,0$ mg/dl [1]-[3], powyżej 6,0 mg/dl [4], $> 5,9$ mg/dl [5]-[8], $> 5,58$ mg/dl [9]-[13], $> 5,6$ mg/dl [14]-[15], $> 5,6$ mg/dl [17]-[20], $\geq 5,6$ mg/dl [21]-[22]), $> 5,5$ mg/dl [16].
4. Do uwzględnionych badań klinicznych włączano chorych, leczonych wcześniej innymi niż węgiel lantanu preparatami wiążącymi fosforany; nie we wszystkich próbach klinicznych podano jakie preparaty otrzymywali wcześniej chorzy; w dwóch badaniach uwzględniono również pacjentów nieotrzymujących wcześniej leków z tej grupy (Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Xu i wsp. 2013 [16]).
5. Nie we wszystkich badaniach podano, iż pacjenci cierpieli na przewlekłą niewydolność nerek: Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], Kasai i wsp. 2012 [4] (jednak we wszystkich pacjenci poddani byli hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, co jest konsekwencją niewydolności nerek).
6. Ocena skuteczności klinicznej stosowania węgla lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przeprowadzona została na podstawie drugorzędowych punktów końcowych (surogatów), które jednak mają istotny związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi (patrz Dyskusja).
7. W żadnym z randomizowanych badań klinicznych nie podano szczegółowego opisu zastosowanej metody randomizacji.
8. Niewielkie liczebności grup w uwzględnionych randomizowanych badaniach klinicznych (poniżej 100 osób na grupę): Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], Kasai i wsp. 2012 [4].
9. Należy podkreślić, iż na poziom fosforu w surowicy krwi znacząco wpływa dieta stosowana przez pacjentów, w badaniach nie podano jednak szczegółów dotyczących zaleceń dietetycznych wobec leczonych pacjentów.



10. Należy pamiętać, iż analizowana populacja pacjentów cierpi zwykle na wiele współtowarzyszących chorób wymagających zastosowania dodatkowej terapii, a stosowane leki mogą mieć wpływ na wyniki zastosowanego leczenia, będącego przedmiotem analizy.
11. Badania: Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], Kasai i wsp. 2012 [4], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16] przeprowadzone zostały w populacji azjatyckiej, brak jest jednak danych wskazujących na to, że populacja azjatycka inaczej odpowiada na zastosowane leczenie niż inne populacje.
12. W próbach klinicznych o niższej wiarygodności podczas trwania badania dozwolone było stosowanie innych leków z grupy preparatów wiążących fosforany, co mogło wpływać na skuteczność stosowanej terapii.
13. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo

14. Randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania węglanu lantanu z placebo dotyczyły zastosowania leku w krótkim okresie czasu – do 6. tygodni, okres ten może być niewystarczający do oceny długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania leku: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22].
15. W części badań klinicznych porównujących zastosowanie węglanu lantanu z placebo w analizowanym wskazaniu, do randomizowanej fazy badania włączano wyłącznie chorych, którzy prawidłowo odpowiadali na leczenie węglanem lantanu stosowanym w fazie dostosowywania dawki; oznacza to, że w fazie randomizowanej oceniano tylko chorych, u których węglan lantanu już wcześniej okazał się skuteczny i bezpieczny: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16].

Ograniczenia badań dotyczących porównania węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru

Badania randomizowane

16. Randomizowane badania kliniczne dotyczące porównania węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru były badaniami naprzemianległymi; ponadto ich metodyka była na tyle heterogeniczna, że uniemożliwiła przeprowadzenie meta-analizy tych badań: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Kasai i wsp. 2012 [4].
17. Badania były otwarte, ze względu na fakt, iż węglan lantanu stosowany jest w postaci tabletek do żucia, a chlorowodorek sewelameru w postaci połykanych tabletek; aby zamaskować badania należałoby zastosować również pozorowanie próby, a to uniemożliwiłoby ocenę stosowania się



pacjentów do zaleceń lekarskich, mierzoną ilością przyjmowanych tabletek: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Kasai i wsp. 2012 [4].

18. Randomizowane badania dotyczące porównania węgla lantanu z chlorowodorkiem sewelameru były badaniami typu *non-inferiority*, mającymi na celu wykazanie, że analizowany lek jest nie gorszy od komparatora (technologii opcjonalnej): Sprague i wsp. 2009 [1]-[3], Kasai i wsp. 2012 [4].

Badania nierandomizowane

19. Do badania Filiopoulos i wsp. 2011 [23] włączono pacjentów cierpiących dodatkowo na kwasice metaboliczną i hiperkaliemię; w badaniu nie podano definicji hiperfosfatemii, liczebność grupy była niewielka (N=14); zastosowana w badaniu dawka węgla lantanu była wyższa od tej wskazanej w ChPL Fosrenol® [92].
20. W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] początkowa charakterystyka grup różniła się znacząco, ponieważ do grupy węgla lantanu włączono wyłącznie pacjentów nieodpowiadających prawidłowo na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub tych przyjmujących lek w dużych dawkach, podczas gdy grupę kontrolną stanowili pacjenci kontynuujący leczenie chlorowodorkiem sewelameru, wobec których lek ten był skuteczny, ponadto w badaniu tym nie podano informacji o dawkach zastosowanych leków.

Badania dotyczące porównania różnych form podania leku lub różnych dawek węgla lantanu

21. Brak podania metody randomizacji w badaniach How i wsp. 2011 [28]-[29] i Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] oraz metody maskowania (Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27]).
22. Do badania How i wsp. 2011 [28]-[29] włączono tylko 11 pacjentów, dodatkowo było to badanie z grupami naprzemianległymi.
23. Badanie Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] miało na celu porównanie różnych wysokich dawek leku w populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie węglanem lantanu, jednak pacjentów klasyfikowano do grupy nieodpowiadającej na leczenie po zaledwie 1.-tygodniowym okresie leczenia, dodatkowo nie podano liczebności poszczególnych grup, co uniemożliwiło porównanie uzyskanych wyników w zależności od dawki leku.

Ograniczenia (heterogeniczność) badań klinicznych poddanych meta-analizie (w zakresie skuteczności przeprowadzono meta-analizę [5], [9], [14] oraz [17], [21], w zakresie bezpieczeństwa [5], [9], [14], [17], [21])

1. Badania różniły się

- definicją hiperfosfatemii (poziom fosforu w surowicy krwi):
 - >5,9 mg/dl [5], >5,58 mg/dl [9], >5,6 mg/dl [14], >5,5 mg/dl [16],
 - ≥5,6 mg/dl [17], ≥5,6-10 mg/dl [21], (w większości badań hiperfosfatemie definiowano jako poziom fosforu w surowicy poniżej 5,6 mg/dl),



- liczebnością pacjentów w randomizowanej fazie badania (wszystkie grupy zbiorczo):
 - N=93 [5], N=36 [9], N=61 [14], N=258 [16],
 - N=144 [25], N=142 [21], (w badaniach poddanych meta-analizie liczebności były zbliżone),
- wiekiem włączonych pacjentów:
 - co najmniej 18 lat [5], [9], co najmniej 20 lat [14],
 - co najmniej 18 lat [17], [16], 20-75 lat [21], (różnice były niewielkie i prawdopodobnie nie miały wpływu na wyniki),
- długością fazy wymywania:
 - 0-3 tygodnie [16],
 - 1-3 tygodnie [5], [14], 2 tygodnie [9],
 - 1-3 tygodnie [17], 3 tygodnie [21], (faza wymywania w badaniach trwała do uzyskania przez pacjentów podwyższonego poziomu fosforu w surowicy krwi),
- długością fazy dostosowywania dawki:
- 6 tygodni [5], 4 tygodnie [9], [14], [16] (do dalszej fazy przechodzili tylko pacjenci, u których uzyskano prawidłową kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi),
- zakresem dawek:
 - w badaniach [5] i [16] węglan lantanu stosowano w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę, w badaniu [9] w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w badaniu [14] nie podano maksymalnej dawki leku (do fazy randomizowanej włączano tylko pacjentów, u których węglan lantanu był skuteczny w ustalonej dawce),
 - w badaniu [17] stosowano węglan lantanu w zakresie dawek 225-2 250 mg na dobę, w badaniu [21] 750-3 000 mg na dobę, (analizowano tylko zakres dawek zalecany w ChPL Fosrenol [92]– 750-3 000 mg na dobę),
- badania [14], [16] przeprowadzono w Chinach, badanie [21] w Japonii, a więc w populacji azjatyckiej, nie odnaleziono jednak danych wskazujących na odmienną skuteczność zastosowanego leczenia w tych populacjach,
- oceną skali Jadad:
 - 3 punkty [5], [9], 4 punkty [14], [16],
 - 3 punkty [17], 4 punkty [21],
- okresem, w jakim pacjenci poddani byli dializie (średnia):
 - 3,2 lata [5], 33 miesiące (2,9 lat) [9], 5,5 roku [14],
 - 3,4 lata [17], 9,2 roku [21], (długość trwania dializ może wskazywać na bardziej zaawansowane stadium choroby),
- do badań [9], [16], włączono również populację pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.



2. W badaniach [14], [16], [17], [21] nie podano w oparciu o jakie skale oceniano poszczególne działania niepożądane.
3. Nieco odmienna definicja punktu końcowego poddanego meta-analizie (prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi):
 - $\leq 5,6$ mg/dl [14], $< 5,5$ mg/dl [16], brak definicji w badaniu [9],
 - wartości w zakresie 3,5-5,5 mg/dl [21], $< 5,6$ mg/dl [17].

Pomimo powyższych ograniczeń zdecydowano o możliwości przeprowadzenia meta-analizy badań [5], [9], [14], [16] oraz [17], [21] w zakresie skuteczności klinicznej oraz wyników badań [5], [9], [14], [17], [21] w zakresie profilu bezpieczeństwa, dla identycznie definiowanych punktów końcowych; szczegółowy komentarz dotyczący różnic pomiędzy badaniami przedstawiony został w Aneksie niniejszej analizy w rozdziale 14.4.).

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.



11. Wnioski końcowe

1. Na podstawie randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono **bezpośrednie porównanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru** [1]-[3], [4] **oraz węglanu lantanu względem placebo** [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Nie odnaleziono badań klinicznych, w których podano by informację o tym, że u pacjentów występowała dynamiczna choroba kości i związane z nią zwapnienia naczyniowe.
2. **W analizie uwzględniono również wyniki nierandomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio węglan lantanu z chlorowodorkiem sewelameru** [23], [24] **oraz badania randomizowane, w których węglan lantanu stosowano w różnych dawkach** [25]-[27] **lub podawano w różnych postaciach** (tabletki do żucia vs proszek) [28]-[29].
3. **Węglan lantanu podawany w dawce do 3 000 mg na dobę charakteryzował się porównywalną skutecznością w zakresie terapii hiperfosfatemii oraz zbliżonym profilem bezpieczeństwa do chlorowodoru sewelameru**, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie. **Węglan lantanu był istotnie statystycznie bardziej skuteczny od komparatora w zakresie średniej zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowych w subpopulacjach pacjentów wyróżnionych przez Autorów badania** [1]-[3], **ale nie w populacji ITT. W ocenie licznych działań niepożądanych, istotną statystycznie przewagę węglanu lantanu nad chlorowodorkiem sewelameru raportowano w odniesieniu do redukcji ryzyka występowania zapań związanych z zastosowanym leczeniem** [1]-[3], [4]. Wyniki nierandomizowanych badań klinicznych wykazały **poprawę parametrów dotyczących kwasicy metabolicznej oraz zmniejszenie średniej dobowej ilości przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany w wyniku zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru** [23], [24].
4. **Zastosowanie węglanu lantanu prowadziło do istotnego statystycznie w porównaniu z placebo obniżenia poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych; istotna statystycznie przewaga węglanu lantanu nad placebo wiązała się również z utrzymaniem poziomu fosforu w zalecanych wartościach, zwiększeniem odsetka chorych z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, obniżeniem wartości iloczynu wapniowo-fosforanowego i poziomu parathormonu. W ocenie profilu bezpieczeństwa węglan lantanu był porównywalny z placebo, zmniejszając ryzyko wystąpienia epizodów hipokalcemii i hiperfosfatemii oraz zwiększając jedynie istotnie statystycznie ryzyko**



wystąpienia: działań niepożądanych ogółem, nudności, wymiotów i zaburzeń żołądkowo-jelitowych związanych z zastosowanym leczeniem [5], [9], [14], [16], [17], [21].

5. Na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności można potwierdzić skuteczność kliniczną węglanu lantanu w terapii hiperfosfatemii w populacji pacjentów poddanych dializie, w okresie do 6. lat terapii, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa [33]. **Lek okazał się skuteczny i bezpieczny w populacji pacjentów, u których kontrola poziomu fosforu za pomocą innych leków była niesatysfakcjonująca lub źle tolerowana; pozwalał również zmniejszyć liczbę stosowanych preparatów wiążących fosforany, a stosowana terapia węglanem lantanu była preferowana przez lekarzy i pacjentów nad stosowanym wcześniej leczeniem z wykorzystaniem innych preparatów wiążących fosforany [44], [48], [54], [49]-[50].**

6. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu w analizowanym wskazaniu [147]-[155] oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [92]-[146] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.

7. W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do opracowania, dotyczących porównania węglanu lantanu z placebo: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22] lek stosowano w dawkach zalecanym w ChPL Fosrenol® [92]. W badaniu Finn i wsp. 2004 [17]-[20] analizowano dawki leku od 225 mg na dobę, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla dawek zalecanych w ChPL Fosrenol® (w zakresie od 750 do 3 000 mg na dobę) [92]. W randomizowanych badaniach dotyczących porównania węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru dawki stosowanych leków były zgodne z zalecanymi w ChPL Fosrenol® [92] oraz ChPL Renage® [219], podobnie jak w badaniu How i wsp. 2011 [28]-[29] (porównanie sposobów podania węglanu lantanu). W badaniach Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] zastosowano dawki węglanu do 4 500 mg na dobę, co przekracza te uwzględnione w ChPL Fosrenol® [92], zdecydowano jednak o włączeniu wyników tych badań ze względu na możliwość oceny profilu bezpieczeństwa leku również w wysokich dawkach. W badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] nie podano dawek zastosowanych leków.

8. Podsumowując, **węglan lantanu stosowany w zalecanych dawkach (do 3 000 mg na dobę) jest skuteczny w korekcji hiperfosfatemii i prowadzi do długotrwałego utrzymania poziomu fosforu w surowicy krwi w zalecanym zakresie. Skuteczność leczenia hiperfosfatemii węglanem lantanu i chlorowodorkiem sewelameru jest porównywalna. Węglan lantanu charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym z placebo i chlorowodorkiem sewelameru. Węglan lantanu dodatkowo poprawia parametry pacjentów z kwasicą metaboliczną, zmniejsza liczbę przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany, zwiększa satysfakcję pacjentów z zastosowanej terapii**

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



oraz jest skuteczny w populacji chorych, u których wcześniejsza terapia chlorowodorkiem sewelameru okazała się nieskuteczna.



12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania randomizowane

Węglan lantanu (Fosrenol®) vs chlorowodorek sevelameru

- [1] Sprague SM, Ross EA, Nath SD i wsp. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2009; 72(4):252-258.
- [2] Frei M, Krause R, Sprague S i wsp. Greater reduction of serum phosphorus with lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride over 4 weeks. Abstract.
- [3] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441545>, maj 2013.
- [4] Kasai S, Sato K, Murata Y i wsp. Randomized Crossover Study of the Efficacy and Safety of Sevelamer Hydrochloride and Lanthanum Carbonate in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(4):341-349.

Węglan lantanu (Fosrenol®) vs placebo

- [5] Joy MS, Finn WF on behalf of the LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(1):96-107.
- [6] Joy MS, Finn WF and Lanthanum Study Group. Results of a randomized, phase III, dose-titration, parallel group study of lanthanum carbonate for reduction and maintenance of serum phosphate in chronic hemodialysis patients [abstract A 1996] *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12(Program & Abstracts), 388A.
- [7] Joy MS, Finn WF and Lanthanum Study Group. Safety profile of lanthanum carbonate in hemodialysis patients: results from a phase III US study. [abstract A 1997] *Journal of the American Society of Nephrology* 2001; 12(Program & Abstracts), 388A.
- [8] Finn WF, Joy MS and Webster I. Efficacy and tolerability of lanthanum carbonate, a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia [abstract] *Nephrol Nurs J.* 2003; 30(2):150.
- [9] Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(4):775-782.
- [10] Hutchison AJ and UK Lanthanum Study Group Lanthanum carbonate: a novel non-calcaemic phosphate binder in dialysis patients. [abstract] *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15(9):A113.
- [11] Hutchison AJ, Gill M, Copley JB i wsp. Lanthanum carbonate versus placebo for management of hyperphosphatemia in patients undergoing peritoneal dialysis: a subgroup analysis of a phase 2 randomized controlled study of dialysis patients. *BMC Nephrol.* 2013 Feb 18;14(1):40.
- [12] Hutchison AJ, Speake M, Dewberry K i wsp. Lanthanum carbonate: a novel non-calcaemic phosphate binder in dialysis patients [Abstract]. *Periton Dial Int* 1998; 18:S38.
- [13] Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(7):1902-1906.
- [14] Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005; 63(6):461-470.
- [15] Yang W, Chiang S and Chen J. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in Chinese chronic renal failure patients [abstract no: F-PO652] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2003; 14(Nov), 204A.
- [16] Xu J, Zhang YX, Yu XQ i wsp. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD SD: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland China. *BMC Nephrol.* 2013; 14:29.
- [17] Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2004; 62(3):193-201.
- [18] Joy MS, Hladik GA, Finn WF and Lanthanum Study Group. Safety of an investigational phosphate binder (lanthanum carbonate) in hemodialysis patients [abstract] *Journal of the American Society of Nephrology* 1999; 10(Program & Abstracts), 263A.
- [19] Finn WF, Joy MS, Hladik GA, Lanthanum Study Group. Results of a randomized dose-ranging, placebo controlled study of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphate in chronic renal failure patients receiving hemodialysis [abstract A 1317] *Journal of the American Society of Nephrology.* 1999; 10(Program & Abstracts), 261A.
- [20] Finn W, Joy M, Webster I, Gill M. Lanthanum carbonate (fosrenol) causes significant reductions in serum phosphorus and calcium product in a dose-ranging, placebo-controlled study [abstract no:w437]. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl.4):686.
- [21] Shigematsu T, Sakai T, Iwasaki M i wsp. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2008; 12(1):S5-61.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- [22] Shigematsu T. Lanthanum carbonate is effective enough to control serum P level in line with K/DOQI target without Ca load in Japanese CKDS patients undergoing hemodialysis [abstract no: PUB337]. Journal of the American Society of Nephrology, 2006; 17(Abstracts):887A.

Badania nierandomizowane

Węglan lantanu (Fosrenol[®]) vs chlorowodorek sewelameru

- [23] Filiopoulos V, Koutis I, Trompouki S i wsp. Lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride: improvement of metabolic acidosis and hyperkalemia in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2011; 15(1):20-27.
- [24] Arenas MD, Rebollo P, Malek T i wsp. A comparative study of 2 new phosphate binders (sevelamer and lanthanum carbonate) in routine clinical practice. J Nephrol. 2010; 23(6):683-692.

Badania dotyczące porównania różnych dawek lub różnych postaci węglanu lantanu

- [25] Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S i wsp. Fosrenol Overview Research Evaluation Study for Early Experience Study Group. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(5):1437-1445.
- [26] Mehrotra R. A new formulation of lanthanum carbonate is preferred by patients and physicians [abstract no: SP396] Nephrol Dial Transplant. 2006; 21(Suppl.4):iv147.
- [27] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00150566>, maj 2013.
- [28] How PP, Anattiwong P, Mason DL i wsp. Phosphate-binding efficacy of crushed vs. chewed lanthanum carbonate in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2011; 15(1):95-99.
- [29] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660530>, maj 2013.

B. Badania o niższej wiarygodności

Kontynuacje badań

- [30] Finn WF, Joy MS; LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. Curr Med Res Opin. 2005; 21(5):657-664.
- [31] Finn WF, Joy MS, Webster I i wsp. Long-term treatment with lanthanum carbonate (Fosrenol) is safe and effective in haemodialysis patients [abstract no:W434]. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 4):685.
- [32] Joy MS, Fiddler G, Finn WF. Long-term safety, tolerability and efficacy of lanthanum carbonate in haemodialysis patients: an extension study to a phase II trial. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 4):685.
- [33] Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R i wsp. Long-term efficacy and safety profile of lanthanum carbonate: results for up to 6 years of treatment. Nephron Clin Pract. 2008; 110(1):c15-c23.
- [34] Pratt R. Evidence for the long-term safety and tolerability of lanthanum carbonate. J Am Soc Nephrol 2005; 16:765A
- [35] Siami G, Backs W. Safety and tolerability of long-term treatment with lanthanum carbonate. [abstract no: W-PO40067] Nephrology 2005; 10(Suppl 1):A297.
- [36] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00150540>, maj 2013.
- [37] Hutchison AJ, Maes B, Vanwallegem J, Asmus G i wsp. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. Nephron Clin Pract. 2006; 102(2):c61-c71.
- [38] Hutchison A, Webster I, Gill M i wsp. Safety and tolerability of lanthanum carbonate in haemodialysis patients: a 12-month study [abstract no:W431] Nephrol Dial Transplant. 2003; 18(Suppl 4):684.
- [39] Hutchison A, Webster I. Maintained safety, tolerability and efficacy of lanthanum carbonate (Fosrenal[®]) during long-term therapy in hemodialysis patients. [abstract no: SU-PO1039] Journal of the American Society of Nephrology, 2003; 14(Nov):764A.
- [40] Webster I, Gill M. Lanthanum carbonate, a new phosphate binder, is well tolerated over a 3 year period in dialysis patients [abstract] 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15-18; Lisbon, Portugal, 2004, 10S.
- [41] Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group. One year efficacy and safety of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in Japanese chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. Ther Apher Dial. 2010; 14(1):12-19.
- [42] Shigematsu T; Lanthanum Carbonate Research Group. Three-year extension study of lanthanum carbonate therapy in Japanese hemodialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2010; 14(6):S89-S97.
- [43] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769496>, maj 2013.

Badania z historyczną grupą kontrolną

- [44] Dellanna F, Reichel H, Seibt F. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in German patients on dialysis. Clin Nephrol. 2012 Sep 4. [Epub ahead of print].

Badania bez grupy kontrolnej

- [45] Shigematsu T, Tokumoto A, Nakaoka A i wsp. Effect of lanthanum carbonate treatment on bone in Japanese dialysis patients with hyperphosphatemia. Ther Apher Dial. 2011; 15(2):176-184.
- [46] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00767637>, maj 2013.
- [47] Di Iorio B, Cucciniello E. Lanthanum carbonate is not associated with QT interval modification in hemodialysis patients. Clin Pharmacol. 2010; 2:89-93.
- [48] Goto S, Komaba H, Moriwaki K i wsp. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(6):1375-1384.
- [49] Hutchison AJ, Laville M; SPD405-313 Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(11):3677-3684.
- [50] Laville M, on behalf of the SPD405-313 Study Group. Efficacy and tolerability of increased doses of lanthanum carbonate using a new formulation in patients with ESRD [abstract no: W-PO40069] Nephrology 2005; 10(Suppl 1):A298
- [51] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00151931>, maj 2013.
- [52] Kawanishi H, Ishida M, Ishizaki M i wsp.; Lanthanum Carbonate Study Group in Japan. Lanthanum carbonate treatment of patients with hyperphosphatemia undergoing CAPD. Perit Dial Int. 2008; 28(6):673-675.
- [53] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01518387>, maj 2013.
- [54] Vemuri N, Michelis MF, Matalon A. Conversion to lanthanum carbonate monotherapy effectively controls serum phosphorus with a reduced tablet burden: a multicenter open-label study. BMC Nephrol. 2011 Sep 30;12:49
- [55] Almirall J, Betancourt L, Esteve V i wsp. Clinical usefulness of lanthanum carbonate for serum phosphate control in difficult patients. Int Urol Nephrol. 2012; 44(1):231-236.
- [56] Rombolà G, Londrino F, Corbani V i wsp. Lanthanum carbonate: a postmarketing observational study of efficacy and safety. J Nephrol. 2012; 25(4):490-496.
- [57] Ohno M, Ohashi H, Oda H i wsp. Lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2012; Dec 3. 33(3):297-303.

Opisy przypadków

- [58] David S, Kirchoff T, Haller H i wsp. Heavy metal--rely on gut feelings: novel diagnostic approach to test drug compliance in patients with lanthanum intake. Nephrol Dial Transplant. 2007; 22(7):2091-2092.
- [59] David S, Kirchoff T, Haller H. Radio-opaque appearance of lanthanum carbonate in a patient with chronic renal failure. Author reply Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(5): 1777-1778.
- [60] Cerny S, Kunzendorf U. Images in clinical medicine. Radiographic appearance of lanthanum. N Engl J Med. 2006; 355(11):1160.
- [61] Singanamala S, Roer DA, Perazella MA. An unexpected finding on chest roentgenogram following hemodialysis catheter placement. Semin Dial. 2008; 21(3):293-294.
- [62] Hayashi H, Machida M, Sekine T i wsp. Beam-hardening artifacts on computed tomography images caused by lanthanum carbonate hydrate in a patient on dialysis. Jpn J Radiol. 2010; 28(4):322-324.
- [63] Chan MR, Yevzlin AS, Hinshaw M i wsp. Calciphylaxis responsive to lanthanum carbonate (FOSRENOL) therapy. WMJ. 2008; 107(7):335-338.
- [64] Chan MR, Yevzlin AS, Hinshaw M i wsp. Calciphylaxis responsive to lanthanum carbonate (FOSRENOL) therapy. Am J Kidney Dis. 2008; S1(4):B38.
- [65] Hofmann U, Beer M. Colonic opacification in a patient with end-stage kidney disease. Gastroenterology. 2010; 139(3):e8-e9.
- [66] Davis RL, Abraham JL. Lanthanum deposition in a dialysis patient. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(10):3247-3250.
- [67] D'Haese P, Damment SJ. Comment on 'Lanthanum deposition in a dialysis patient'. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25(1):314; author reply 314-6.
- [68] Chuang CL, Chiou SY, Li SY i wsp. The case: a peritoneal dialysis patient with an unusual abdominal film. Treatment with lanthanum carbonate. Kidney Int. 2007; 72(10):1291-1292.
- [69] Pačugová J, Horácková M, Hrásková M i wsp. Radio-opaque appearance of lanthanum carbonate in a patient with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2008; 23(S):1776-1777; author reply 1777-8.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- [70] Rodríguez-Palomares JR, de Arriba G, Gómez L i wsp. Lanthanum carbonate and peritoneal catheter dysfunction. *Nefrologia*. 2012; 32(3):415-416.
- [71] Walsh JP, Lteif AA. Lanthanum carbonate interference with lumbar spine DXA. *J Clin Densitom*. 2011; 14(4):499-501.
- [72] Wu HC, Lin SH. A 56-year-old woman with starry radiopacities. *Ann Saudi Med*. 2008; 28(6):469.
- [73] Muller C, Chantrel F, Faller B. A confusional state associated with use of lanthanum carbonate in a dialysis patient: a case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(10):3245-3247.
- [74] Smyth MD, Pratt RD. A confusional state associated with use of lanthanum carbonate in a dialysis patient: a case report. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(12):3898-3899; author reply 3899-3900.
- [75] Connor A, Taylor JE. An unusual abdominal radiograph. *Postgrad Med J*. 2009; 85(1000):68.
- [76] Turkmen K, Solak Y, Anil M i wsp. An unusual hurdle to renal transplantation: speckled abdominal opacities induced by lanthanum carbonate. *Intern Med J*. 2010; 40(12):e1-e2.
- [77] Crush L, O'Connor OJ, Plant W i wsp. Perplexing plain abdominal x-ray. Radiographic opacities were due to the lanthanum. *Gut*. 2011; 60(2):218, 254.
- [78] Vrigneaud L, Lefèbvre D, Daem AO i wsp. [Radiographic characteristics of lanthanum carbonate absorption]. *Nephrol Ther*. 2008; 4(2):111-113.
- [79] Huijssoon M, Ipema K, Franssen CF. Pie-shaped corpora aliena in a dialysis patient. *Clin Nephrol*. 2009; 72(5):422.
- [80] Frei M, Mienert K, Neumayer H-H i wsp. A tale of two patients: clinical picture 10 years after first receiving lanthanum carbonate. 2009 abstract P 078. 38th EDTNA/ERCA International Conference.
- [81] Vila-Navarro S, Gomila-Roy GE, Hemfelt-Minobis A i wsp. Unusual image of lanthanum carbonate in the abdominal radiograph. *Rev Esp Enferm Dig*. 2012; 104(7):379-380.
- [82] Bull MD, Shrimanker R, Thomas MR i wsp. Pre-existing oral contrast from lanthanum carbonate: a confounding factor in CT mesenteric angiography. *Br J Radiol*. 2012; 85(1012):e73-e75.

C. Badania nieopublikowane

- [83] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412398>, maj 2013.
- [84] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419327>, maj 2013.
- [85] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01696279>, maj 2013.
- [86] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567723>, maj 2013.
- [87] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578200>, maj 2013.
- [88] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00557323>, maj 2013.
- [89] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00452478>, maj 2013..
- [90] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841126>, maj 2013.
- [91] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130831>, maj 2013.

D. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

URPL

- [92] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol®.

FDA

- [93] Fosrenol (lanthanum carbonate) chewable tablets highlights of prescribing information, kwiecień 2011.
- [94] Fosrenol (lanthanum carbonate) chewable tablets highlights of prescribing information, sierpień 2011.
- [95] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm254564.htm>, maj 2013.
- [96] Phosphate binders for treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Division of the US Food and Drug Administration. October 16, 2007.
- [97] Fosrenol® (lanthanum carbonate) Chewable tablets. Medication guide.
- [98] Fosrenol® (lanthanum carbonate hydrate) chewable tablets warning letter. Department of Health & Human Services. 11/05/2009.



Badania pierwotne (niepełniające kryteriów włączenia tj. porównujące zastosowanie węglanu lantanu z innymi komparatorami niż te uwzględnione w analizie klinicznej, badania oceniające tylko bezpieczeństwo)

Węglan lantanu vs węglan wapnia

- [99] Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J; Lanthanum Carbonate SPD40S-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005; 64(6):428-437.
- [100] D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A i wsp. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2003; (85):S73-S78.
- [101] DeBroe ME, D'Haese PC, Freemont TJ i wsp. Comparative effects of lanthanum carbonate (fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients: results from a large, long-term clinical trial [abstract no:W428] *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 4):682.
- [102] Torres A, DeBroe ME, D'Haese PC i wsp. One-year, randomized, open-label study comparing the safety and efficacy of lanthanum carbonate (Fosrenol®) and calcium carbonate in dialysis patients [abstract no: SU-PO1041] *Journal of the American Society of Nephrology,* 2003; 14(Nov):764A.
- [103] Freemont A, Jones C. The effects of the phosphate binders lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone: a comparative study in patients with chronic kidney disease [abstract no:SP270] 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15-18; Lisbon, Portugal, 2004, 106.
- [104] Freemont A. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone in patients with chronic kidney disease [abstract no: 33] *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(4):A23.
- [105] Freemont T, Malluch HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63(2):138-145.
- [106] Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J i wsp. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephrol Clin Pract.* 2005; 100(1):c8-c19.
- [107] Hutchison A, on behalf of the SPD40S-301 Lanthanum Study Group. Long-term safety, efficacy, and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3.5-year study [abstract no: W-PO4006S] *Nephrology,* 2005; 10(Suppl 1):A297.
- [108] Hutchison A, Webster I. Lanthanum carbonate versus calcium carbonate: effect on parathyroid hormone (PTH) levels [abstract no: F-PO656] *Journal of the American Society of Nephrology,* 2003; 14(Nov):205A.
- [109] Hutchison AJ and Lanthanum Study Group. The novel, non-aluminium, non-calcium phosphate binder, fosrenol, is an effective treatment for hyperphosphataemia and has a good safety profile [abstract no:SA-POS99] *Journal of the American Society of Nephrology,* 2002; 13(September, Program & Abstracts), 38S-386A.
- [110] Speake M, Hutchison AJ, Webster I. Lanthanum carbonate, a novel, non-aluminum, non-calcium phosphate binder, is effective and well tolerated in hyperphosphatemia [abstract] *Nephrol Nurs J.* 2003; 30(2):149.
- [111] Shigematsu T, Sakai T, Kono T i wsp. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol.* 2008; 70(5):404-410.
- [112] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01514851>, maj 2013.
- [113] Spasovski GB, Sikole A, Gelev S i wsp. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2217-2224.
- [114] Spasovski G, Sikole A, Gelev S i wsp. The beneficial effect of lanthanum carbonate on low turnover bone disease in dialysis patients [abstract no: P40] *Int J Artif Organs.* 2003; 26(7):630.
- [115] Spasovski GB, Sikole A, Gelev S i wsp. Lanthanum carbonate in the management of renal osteodystrophy in dialysis patients [abstract] *Hemodial Int.* 2003; 7(1):87.
- [116] Spasovski G, Sikole A, Gelev S i wsp. The impact of lanthanum carbonate and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients - single center experience [abstract no:w436] *Nephrol Dial Transplant.,* 2003; 18(Suppl 4):68S-686.
- [117] Spasovski G, Sikole A, Gelev S i wsp. The evolution of renal bone disease in dialysis patients - comparative effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate treatment [abstract] 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15-18; Lisbon, Portugal, 2004, 10S.
- [118] Spasovski G, Sikole A, Gelev S i wsp. The evolution of renal osteodystrophy in dialysis patients: comparative effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate [abstract no: SA-PO842] *Journal of the American Society of Nephrology,* 2005; 16(Oct):741A.
- [119] Sikole A, Spasovski G, Gelev S i wsp. The use of lanthanum carbonate as a novel phosphate binder in maintenance dialysis patients [abstract no: M63] *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(Suppl 1):67.
- [120] Spasovski G, Sikole A, Gelev S i wsp. Comparative, bone biopsy-based, 3 years follow-up study in dialysis patients during and after 1 year treatment with lanthanum carbonate [abstract no: TO14] *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(6 Suppl):v376.
- [121] Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR i wsp. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton).* 2011; 16(3):290-298.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- [122] Lee YK, Choi HY, Shin SK, i wsp.. Effect of lanthanum carbonate on phosphate control in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Korea: a randomized prospective study. *Clin Nephrol.* 2013;79(2):136-42.

Węglan lantanu vs standardowa terapia

- [123] Finn WF, on behalf of the SPD 40S-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006; 65(3):191-202.
- [124] Wilson R, Zhang P, Smyth M i wsp. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25(12):3021-3028.
- [125] Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C i wsp. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin Nephrol.* 2008; 70(4):284-295.
- [126] Malluche H and SPD40S-307 Study Group. A 2-year randomized, comparator-controlled trial investigating the effect of lanthanum carbonate on bone [abstract no: W-PO40066] *Nephrology*, 2005; 10(Suppl 1):A297.
- [127] Malluche HH, Faugere M, Wang G i wsp. Lanthanum carbonate and bone: no adverse effects observed after 1 year of treatment in a randomized, comparator-controlled trial. [abstract no: F-PO945] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004; 15(Oct):271A.
- [128] Malluche HH, Pratt RD. Lanthanum carbonate vs standard phosphate binder therapy: evolution of renal osteodystrophy over 1 and 2 years of treatment [abstract no: 133] *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(4):A58.
- [129] Malluche HH, Pratt RD. Renal osteodystrophy: comparison of evolution over 1 and 2 years during treatment with lanthanum carbonate or standard phosphate binders [abstract no: F-PO107] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006; 17(Abstracts):359A.
- [130] Altmann P, Barnett ME, Finn WF; SPD40S-307 Lanthanum Carbonate Study Group. Cognitive function in Stage S chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int.* 2007; 71(3):252-259.
- [131] Finn WF, Joy MS, Webster I and Lanthanum Study Group A long-term (2-year) assessment of the safety and efficacy of lanthanum carbonate (fosrenol), a non-calcium, non-aluminium phosphate binder for the treatment of hyperphosphataemia [abstract no:W438] *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18(Suppl 4):686.
- [132] Finn WF, Joy MS. The new phosphate-binding agent lanthanum carbonate: further evidence of long-term (2-year) efficacy and safety [abstract no: PUB006] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004; 15(Oct):763A.
- [133] Finn W. No evidence for hepatotoxicity after 2 years of lanthanum carbonate therapy [abstract no: SA-PO950] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005; 16:764A.
- [134] Finn W. Lanthanum Carbonate Versus Standard Therapy: Effects on Hematological and Biochemical Parameters No evidence for hepatotoxicity after 2 years of lanthanum carbonate therapy [abstract no: SA-PO951] *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005; 16:765A.
- [135] Joy MS, Finn WF. Fosrenol, a novel non-calcium, non-aluminum phosphate binder has a good safety and efficacy profile in the long-term treatment of hyperphosphataemia in hemodialysis patients [abstract SA-P0600]. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13:386A.
- [136] Finn WF, Joy MS, Webster I. Lanthanum carbonate, a novel phosphate binder, is effective and has a good safety profile in the long-term treatment of hyperphosphatemia in end-stage renal disease [abstract] *Nephrol Nurs J.* 2003; 30(2):151.
- [137] Finn W, Joy M, Webster I. Lanthanum carbonate vs. standard therapy in hyperphosphatemia: interim findings from a 2-year safety and outcomes study. [abstract no: SU-PO1040] *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; 14(Nov):764A.

Opracowania (badania) wtórne

- [138] Hutchison A, on behalf of the Lanthanum Study Group. No adverse effects on haematological parameters during lanthanum carbonate treatment in over 2000 patients [abstract no: w-po40068] *Nephrology*, 2005; 10(suppl 1):A297.
- [139] Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R; Lanthanum Carbonate Study Group. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage S receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2009; 71(3):286-295.
- [140] Hutchison A, on behalf of the Lanthanum Study Group. No evidence of hepatotoxicity with lanthanum carbonate – clinical trial data from 2000 dialysis patients [abstract no: w-po40069] *Nephrology* 2005; 10(suppl 1):A298
- [141] Hutchison AJ, D'Haese P, De Broe M. Lanthanum data in perspective. *Kidney Int.* 2006; 70(7):1382; author reply 1383.
- [142] Hutchison A. Analysis of liver function and hepatobiliary adverse event data from 2000 dialysis patients participating in clinical trials on the new phosphate binder, lanthanum carbonate. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(Suppl 5):V93.
- [143] Hutchison AJ, Gill M. A demographic analysis of lanthanum carbonate phase ii and iii studies [abstract SP271] 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15-18; Lisbon, Portugal, 2004, 106.



- [144] Hutchison A, Webster I. Safety and efficacy data for lanthanum carbonate : a summary from three studies [abstract SP272]. 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15-18; Lisbon, Portugal, 2004, 107.
- [145] Loghman-Adham M. Safety of new phosphate binders for chronic renal failure. *Drug Saf.* 2003; 26(15):1093-1115.
- [146] Persy VP, Behets GJ, Bervoets AR i wsp. Lanthanum: a safe phosphate binder. *Semin Dial.* 2006; 19(3):195-199.

E. Opracowania (badania) wtórne

Przeglądy systematyczne z meta-analizą

- [147] Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M i wsp. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2:CD006023.
- [148] Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC i wsp. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(4):619-637.

Raporty HTA

- [149] Health Canada. Summary basis of decision (SBD) Fosrenol® Lanthanum carbonate hydrate, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg tablets Shire BioChem Inc. Submission control No. 102240. 5 listopada 2007. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/sbd_smd_2007_fosrenol_102240-eng.pdf; maj 2013.
- [150] Scottish Medicines Consortium. Lanthanum carbonate 500, 750, 1000 mg chewable tablets (Fosrenol®) No. 286/06 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lanthanum_carbonate___Fosrenol___FINAL_Amended_April_2007_for_website.pdf; maj 2013.

Przeglądy systematyczne

- [151] Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C i wsp. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(4):315-319.
- [152] Fröschl B, Brunner-Ziegler S, Hiebinger C. Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis GMS. *Health Technol Assess.* 2009; 5:Doc08.
- [153] Curran MP, Robinson DM. Lanthanum carbonate: a review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease. *Drugs.* 2009; 69(16):2329-2349.
- [154] Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12):3167-3175.
- [155] Joy MS, Kshirsagar A, Candiani C i wsp. Lanthanum carbonate. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(2):234-240.

F. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [156] Damment SJ. Enlightenment on liver lanthanum exposure. *Kidney Int.* 2006; 70(7):1372-1373; author reply 1373.
- [157] Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Galán A i wsp. Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease Stage 3 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(8):2567-2571.
- [158] Koontz T, Balikian S, Bross R i wsp. Fosrenol for enhancing dietary protein intake in hypoalbuminemic dialysis patients (FREDI) study. *Kidney Research and Clinical Practice* 2012; 31:2(A68).
- [159] Geary DF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease The Cochrane Library 2010; Issue 1.
- [160] Mohammed IA, Hutchison AJ. Phosphate binding therapy in dialysis patients: focus on lanthanum carbonate. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(S):887-893.
- [161] Drüeke TB. Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Semin Dial.* 2007; 20(4):329-332.
- [162] Brancaccio D, Cozzolino M. Lanthanum carbonate: time to abandon prejudices? *Kidney Int.* 2007; 71(3):190-192.
- [163] Hutchison AJ. Lanthanum and phosphate: science, policy, and survival. *Kidney Int.* 2009; 75(4):355-357.
- [164] Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC i wsp. Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13(4):403-409.
- [165] Hutchison AJ. Oral phosphate binders. *Kidney Int.* 2009; 75(9):906-914.
- [166] Laville M. Efficacy and safety of lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients with hyperphosphataemia. *Nephrol Ther.* 2011; 7(3):154-161.
- [167] Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int Suppl.* 2004; (90):S2S-S32.
- [168] Friedman EA. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005; (96):S2-S6.
- [169] Schucker JJ, Ward KE. Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(22):2355-2361.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- [170] Querfeld U. The therapeutic potential of novel phosphate binders. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20(3):389-392.
- [171] Rees L, Shroff RC. Phosphate binders in CKD: chalking out the differences. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(3):385-394.
- [172] Savica V, Calò LA, Monardo P i wsp. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2065-2068.
- [173] Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010; 362(14):1312-1324.
- [174] Mohammed I, Hutchison AJ. Oral phosphate binders for the management of serum phosphate levels in dialysis patients. *J Ren Care.* 2009; 3S(Suppl 1):6S-70.
- [175] de Freitas D, Donne RL, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate--a first line phosphate binder? *Semin Dial.* 2007; 20(4):325-328.
- [176] Swainston Harrison T, Scott LJ. Lanthanum carbonate. *Drugs.* 2004; 64(9):985-996; discussion 997-998.
- [177] Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate (Fosrenol): a novel agent for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(9):1091-1096.
- [178] Block GA, Persky MS, Ketteler M i wsp. A randomized double-blind pilot study of serum phosphorus normalization in chronic kidney disease: A new paradigm for clinical outcomes studies in nephrology *Hemodial Int.* 2009; 13(3):360-362.
- [179] Cozzolino M, Stucchi A, Rizzo MA i wsp. Phosphate control in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012; 178:116-123.
- [180] Bellinghieri G, Santoro D, Savica V. Emerging drugs for hyperphosphatemia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2007; 12(3):355-365.
- [181] Barton Pai A, Conner TA, McQuade CR. Therapeutic use of the phosphate binder lanthanum carbonate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009; 5(1):71-81.
- [182] Ketteler M. The control of hyperphosphatemia in chronic kidney disease: which phosphate binder? *Int J Artif Organs.* 2009; 32(2):95-100.
- [183] Bleyer AJ. Phosphate binder usage in kidney failure patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2003; 4(6):941-947.
- [184] Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today (Barc).* 2006; 42(12):759-770.
- [185] Albaaj F, Hutchison AJ. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphataemia in renal failure and dialysis patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6(2):319-328.
- [186] Cozzolino M, Brancaccio D. Hyperphosphatemia in dialysis patients: the therapeutic role of lanthanum carbonate. *Int J Artif Organs.* 2007; 30(4):293-300.
- [187] Persy VP, Behets GJ, De Broe ME i wsp. Management of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease: focus on lanthanum carbonate. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2009; 2:1-8.
- [188] Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120(2):c108-c119.
- [189] Barreto FC, de Oliveira RA, Oliveira RB i wsp. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011; 12(17):2627-2640.
- [190] Nadin C. Sevelamer as a phosphate binder in adult hemodialysis patients: An evidence-based review of its therapeutic value. *Core Evidence* 2005; 1(1):43-63.
- [191] Geary DF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1):CD008327.
- [192] Jamal SA, Fitchett D, Lok CE i wsp. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(10):3168-3174.
- [193] Block GA, Wheeler DC, Persky MS i wsp. Effects of phosphate binders in moderate CKD *Journal of the American Society of Nephrology* 2012; 23(8):1407-1415.
- [194] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00785629>, maj 2013.
- [195] Sprague SM, Abboud H, Qiu P i wsp. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(1):178-185.
- [196] Sprague S, Finn W, Abboud H i wsp. Lanthanum carbonate reduces phosphate burden in patients with CKD stages 3 and 4: results from a randomized multicenter trial [abstract no: 2S2]. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(4):A90.
- [197] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00234702>, maj 2013.
- [198] Wilson R, Zhang P, Pratt R. Retrospective outcomes analyses of a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. 41 st Annual Meeting Philadelphia PA, USA, 4-9 November 2008.
- [199] St. Peter WL, Liu J, Zaun D i wsp. Lanthanum Carbonate into Clinical Practice: Effect on Biochemical Outcomes in a Large U.S. Dialysis Population (2004 to 2007); 2009 WCN abstract.
- [200] Krause R, Mienert K, Neumayer H-H i wsp. Effective lowering of phosphorus, improved quality of live and no adverse effects on the liver, 10 years after first receiving lanthanum carbonate. 2009 abstract.



- [201] Cheng CM. Lanthanum carbonate treatment of hyperphosphatemia in end-stage renal disease. *J Pharm Technol.* 2006; 22(2):99-104.
- [202] [No authors listed] Lanthanum: new drug. Hyperphosphataemia in dialysis patients: more potential problems than benefits. *Prescrire Int.* 2007; 16(88):47-50.
- [203] Frazer N, Sack M. Fosrenol (TM) (lanthanum carbonate) is well tolerated in patients requiring hemodialysis: results of a phase I clinical trial [Abstract]. American Society of Nephrology, Philadelphia, USA, 1-4 November 2002.
- [204] Sprague SM, Abboud H, Qui P i wsp. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2009; 4(1):178-185.
- [205] Sack M. Fosrenol (lanthanum carbonate) is well tolerated in patients requiring hemodialysis: Results of a phase I clinical trial [abstract SA-P0602]. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:386A.
- [206] Vegter S, Tolley K, Keith MS i wsp. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients: a Canadian payer perspective. *Clin Ther.* 2012; 34(7):1531-1543.
- [207] Shigematsu T, Negi S i wsp. Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study). *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3):1050-1054.
- [208] Kalil RS, Flanigan M, Stanford W i wsp. Dissociation between progression of coronary artery calcification and endothelial function in hemodialysis patients: a prospective pilot study. *Clin Nephrol.* 2012; 78(1):1-9.
- [209] Mayne TJ, Benner D, Ricketts K i wsp. Results of a pilot program to improve phosphorus outcomes in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012; 22(5):472-479.
- [210] Soriano S, Ojeda R, Rodríguez M i wsp. The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients. *Clin Nephrol.* 2013 Feb 8. [Epub ahead of print].
- [211] Toida T, Fukudome K, Fujimoto S i wsp. Effect of lanthanum carbonate vs. calcium carbonate on serum calcium in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2012; 78(3):216-223.
- [212] Kalantar-Zadeh K, Bross R, Koontz T i wsp. High protein meals during hemodialysis treatment to increase serum albumin while controlling phosphorus: Preliminary results from the FREDI study. *American Journal of Kidney Diseases* 2013; 61(4): AS1.
- [213] Cozzolino M, Bruschetta E, Cusi D i wsp. Phosphate handling in CKD-MBD from stage 3 to dialysis and the three strengths of lanthanum carbonate. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(16):2337-53.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [214] Wytyczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, maj 2013.
- [215] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, maj 2013.
- [216] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [217] Analiza Problemu Decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości).
- [218] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*, 2008.
- [219] Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel® (chlorowodorek selenameru).
- [221] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 83/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku lanthanum (Fosrenol®) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jako świadczenia gwarantowanego.
- [222] Nowicki M, Rutkowski B, Czekalski S i wsp. Zalecenia Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – uaktualnienie 2007, *Nefrol Dial Pol.* 2007; 11:45-S2.
- [223] Nowicki M, Rutkowski B, Myśliwiec M i wsp. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK), 2009, http://www.nefroedu.pl/dla_lekarzy/zalecenia3/zalecenia_polskiego_towarzystwa_nefrologicznego, wrzesień 2012.
- [224] Nowicki M, Rutkowski B, Myśliwiec M i wsp. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK). *Nefrol Dial Pol.* 2010; 14:1-S.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



- [225] KDQOI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(4), Suppl. 1.
- [226] KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Official Journal of the International Society of Nephrology*, Volume 76, Supplement 113, August 2009.
- [227] Klaus G, Watson A, Edefonti A i wsp. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006; 21:151-159.
- [228] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (4 suppl. 3): 1-201 [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf], maj 2013.
- [229] Goldsmith DJA, Covic A, Fouque D i wsp. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease – Mineral nad Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2010.
- [230] Goldsmith DJA, Covic A, Fouque D i wsp. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease – Mineral nad Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010.
- [231] Charakterystyka Produktu Leczniczego Calperos® (węglan wapnia).
- [232] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, <http://www.aotm.gov.pl/>, maj 2013.
- [233] Myśliwiec M, Sierakowski S, Łacki J. Diagnostyka i klinika zaburzeń metabolizmu kostnego w przewlekłej niewydolności nerek. *Nowa Medycyna* 3/2004.
- [234] de Vernejoul MC, Kuntz D, Miravet L i wsp. Bone histomorphometry in hemodialyzed patients. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1981; 3:17S.
- [235] Gellert R, Nowakowska B. Leki przeciwdziałające hiperfosfatemii przez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym. *Ordynator Lek.* 2009; 9(83/84):2-11, tab., bibliogr. 104 poz.
- [236] Nowicki M. Związki wiążące fosforany - mity i fakty. *Nefrol Dializ Pol.* 2008; 12(2):108-112, tab., bibliogr. 26 poz., sum.
- [237] Gerakis A, Hutchinson AJ, Apostolou T i wsp. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2430.
- [238] Urena P, Hruby M, Ferreira A i wsp. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as a marker of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7:506.
- [239] Suchowierska A, Myśliwiec M. Mineralne i kostne zaburzenia związane z przewlekłą chorobą nerek. *Pol Merkuriusz Lek.* 2010; 28(164):138-143, il., tab., bibliogr. 30 poz., sum.
- [240] Sułowicz W, Sobaszek-Pitas M. Fosrenol – nowe możliwości leczenia hiperfosfatemii w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol Dial Pol.* 2008; 12:113-118.
- [241] Nowak Z, Wańkowicz Z. Hiperfosfatemia jako trudny problem kliniczny w przewlekłej chorobie nerek. *Lek. Wojsk.* 2009; 87 (4) s.284-287, il., tab., bibliogr. 10 poz., sum.
- [242] Nowak Z, Baczyński D, Kade G i wsp. Węglan lantanu w hiperfosfatemii u chorych dializowanych - doświadczenia własne. *Lek Wojsk.* 2010; 88(4):367-372, il., tab., bibliogr. 10 poz., sum.
- [243] Nowicki M, Muras K. Związki wapnia wiążące fosfor w przewodzie pokarmowym : czy powinny nadal być stosowane? Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. T. 10 - Kraków, 2011 s.79-82, tab., bibliogr. 17 poz. - 10 Katowickie Seminarium nt. postępów w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym Katowice 28-30.10. 2010.
- [244] Goodman WG., London G. Vascular calcification in chronic renal failure. *Lancet* 2001; 358:1115-1116.
- [245] Parfitt AM. Soft-tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med.* 1969; 124:544.
- [246] Young EW, Albert JM, Sataythum S i wsp. Predictors and consequences of altered metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2006; 67:1179.
- [247] Amman K, Gross M-L, London GM i wsp. Hyperphosphataemia - a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:208S.
- [248] Amann K, Tornig J, Kugel B i wsp. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int.* 2003; 63:1296.
- [249] Kokot F, Bułanowski M. Wpływ zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej na aterogenezę u chorych na przewlekłą mocznicę. *Pol Arch Med Wewn.* 2004; 112:112S.
- [250] Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int Suppl.* 2004; 90:8.



- [251] Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW i wsp. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: 607.
- [252] Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC i wsp. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:2909.
- [253] Kim J, Pisoni RL, Danese MD i wsp. Achievement of proposed NKF-K/DOQI bone metabolism and disease guidelines: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Abstr. Congr. ASN 2003.*
- [254] Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M i wsp. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders. A theoretical, in vitro and in vivo study. *J Clin Invest.* 1989; 83:66.
- [255] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD i wsp. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-1483.
- [256] Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B i wsp. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46:855-861.
- [257] CKD-MBD Work Group. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009; 113:S1-S130.
- [258] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/17/2008 z dnia 17 listopada 2008r. w sprawie finansowania chlorowodoru sewelameru (Renagel®) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

nefron1@poczta.onet.pl

zbnowak@wp.pl

mierzicki@wp.pl

- [263] Charakterystyka Produktu Leczniczego Renvela® (węglan sewelameru).
- [264] Fan S, Ross C, Mitra S, i wsp. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3794–3799.
- [265] Fishbane S, Delmez J, Suki WN, i wsp. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 307–15.
- [266] Delmez J, Block G, Robertson J, i wsp. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2007; 68: 386–391.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



13. Spis tabel, schematów, wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badań pierwotnych, opracowań (badań) wtórnych, dodatkowych publikacji oceniających bezpieczeństwo) stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości.	40
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru lub z placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [1]-[3], [4], [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22], [23], [24].	41
Tabela 3. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 6 400 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3].	49
Tabela 4. Średnia wartość poziomu fosforu, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].	50
Tabela 5. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [3], [4].	50
Tabela 6. Średnia zmiana poziomu wapnia względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 6 400 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3].	51
Tabela 7. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].	52
Tabela 8. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].	52
Tabela 9. Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1],[3], [4].	53
Tabela 10. Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].	54
Tabela 11. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1], [3], [4].	55
Tabela 12. Ryzyko zgonu podczas 12 miesięcy terapii, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].	59
Tabela 13. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].	60
Tabela 14. Średnia wartość poziomu wodorowęglanów, potasu oraz pH surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].	61
Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: parathormonu, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, po 12 miesiącach leczenia hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].	62
Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom: wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, po 12 miesiącach leczenia węglanem lantanu, w porównaniu do wartości początkowej, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].	63
Tabela 17. Średnia liczba przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].	64
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 4 500 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 7 200 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].	64
Tabela 19. Średnia wartość poziomu fosforu w poszczególnych fazach badań, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [11], [14], [16].	75
Tabela 20. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w zakresie dawek od 750 mg/dobę do 3 000 mg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16], [17], [21].	77
Tabela 21. Liczba i odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziom fosforu w surowicy krwi, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w zakresie dawek od 750 mg/dobę do 3 000 mg/dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9], [11], [14], [16], [17], [21].	79
Tabela 22. Odpowiedź na leczenie w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].	81
Tabela 23. Średnia wartość poziomu wapnia w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5], [11], [14].	82



Tabela 24. Średnia zmiana poziomu wapnia względem rozpoczęcia badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].	83
Tabela 25. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [14], [16].	84
Tabela 26. Średnia wartość zmiany iloczynu wapniowo-fosforanowego względem rozpoczęcia badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17].	85
Tabela 27. Średnia wartość poziomu parathormonu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [16], [21].	86
Tabela 28. Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu podczas randomizowanej fazy badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11].	88
Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [9], [14], [16], [17], [21].	89
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11].	103
Tabela 31. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom fosforu w surowicy krwi, w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	110
Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano kontrolowany poziom fosforu w surowicy krwi (3,5-5,5 mg/dl) w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	110
Tabela 33. Średnia wartość poziomu fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i albumin oraz wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w populacji ITT, w wyniku zastosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	111
Tabela 34. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano stosowanie się do zaleceń lekarskich podczas podawania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	112
Tabela 35. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano preferencję zastosowanego leczenia podczas podawania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, względem stosowanej wcześniej terapii, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	112
Tabela 36. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem podczas stosowania węglanu lantanu w maksymalnej dawce do 4 500 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25].	114
Tabela 37. Średnia wartość zmiany poziomu fosforu względem wartości początkowej oraz poziom fosforu, wapnia, natywnego parathormonu i albumin po 4. tygodniach leczenia, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w postaci tabletek do żucia (w dawce 1 000 mg na dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej węglan lantanu w postaci proszku (w dawce 1 000 mg na dobę), w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28].	115
Tabela 38. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w postaci tabletek do żucia (w dawce 1 000 mg na dobę), w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej węglan lantanu w postaci proszku, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28].	116
Tabela 39. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol® (węglanu lantanu) [92].	122
Tabela 40. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w porównaniu do grupy kontrolnej (alternatywnej terapii), w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie [96], [106], [123].	124
Tabela 41. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 750 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie [99], [100], [101], [102], [106], [107], [109], [110], [111], [113], [121], [123], [130], [131], [132], [133], [134], [135], [137], [122].	126
Tabela 42. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych dotyczących stosowania węglanu lantanu (produkt leczniczy Fosrenol®) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości.	171
Tabela 43. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania węglanu lantanu (produkt leczniczy Fosrenol®) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości (data ostatniego wyszukania: 10.05.2013).	172
Tabela 44. Strategia i wyniki wyszukiwania w innych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania węglanu lantanu (produktu leczniczego Fosrenol®) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości (data ostatniego wyszukania: 10.05.2013).	174
Tabela 45. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania węglanu lantanu (produktu leczniczego Fosrenol®) w porównaniu do chlorowodoru sewelameru oraz placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości.	176
Tabela 46. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania węglanu lantanu (produktu leczniczego Fosrenol®) w porównaniu do chlorowodoru sewelameru oraz placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości oraz szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora) w celu identyfikacji badań klinicznych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa i oceny efektywności praktycznej (data ostatniego wyszukania: 10.05.2013).	177
Tabela 47. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania węglanu lantanu (produktu leczniczego Fosrenol®) podawanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwężenia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości.	185



Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [113]-[120].	224
Tabela 81. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [121].	225
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [121].	226
Tabela 83. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [122].	227
Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [122].	228
Tabela 85. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem standardowej terapii w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [123]-[137].	228
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem standardowej terapii w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [123]-[137].	230
Tabela 87. Charakterystyka badań nieopublikowanych [83]-[91].	231
Tabela 88. Średnia wartość poziomu fosforu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13], [14], [16].	236
Tabela 89. Średnia wartość poziomu wapnia w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13].	237
Tabela 90. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5].	238
Tabela 91. Średnia wartość poziomu parathormonu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13].	238
Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, w których wystąpiły poszczególne działania niepożądane z częstotliwością $\geq 5\%$ [14] oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [16], w fazie dostosowywania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. .	240
Tabela 93. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności [30]-[55].	241
Tabela 94. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [58]-[82].	254
Tabela 95. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [147]-[155].	260
Tabela 96. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1]-[3], [4], [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22], [25]-[27].	265
Tabela 97. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [28]-[29], [99]-[105], [106]-[110], [111]-[112], [113]-[120], [121], [122], [123]-[137].	266
Tabela 98. Formularz oceny wiarygodności badań nierandomizowanych, kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE – badanie kliniczne [23], [24].	267
Tabela 99. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1]-[3].	281
Tabela 100. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].	282
Tabela 101. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5]-[8].	283
Tabela 102. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9]-[13].	284
Tabela 103. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [14]-[15].	285
Tabela 104. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [16].	286
Tabela 105. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17]-[20].	287
Tabela 106. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [21]-[22].	288
Tabela 107. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].	289
Tabela 108. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].	290
Tabela 109. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu w różnych dawkach, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25]-[27].	291
Tabela 110. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28]-[29].	292
Tabela 111. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	293
Tabela 112. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	293
Tabela 113. Opis skali GRADE.	293
Tabela 114. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	294
Tabela 115. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	294
Tabela 116. Formularz ekstrakcji danych z badań.	294

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, w których wystąpiły zapewnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.	180
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) względem chlorowodoru sewelameru stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości.	181
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) względem placebo stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości.	182
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz praktycznej produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości.	183

Spis wykresów

Wykres 1. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej [5], [16].....	268
Wykres 2. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9], [14], [16].....	268
Wykres 3. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ogólna) [9], [14], [16].....	269
Wykres 4. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (wszystkie dawki ogółem) [17], [21].....	269
Wykres 5. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 1 350-1 500 mg na dobę) [17], [21].....	270
Wykres 6. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 2 250 mg na dobę) [17], [21].....	270
Wykres 7. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9].....	271
Wykres 8. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9].....	271
Wykres 9. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem [5], [9], [14], [16], [17].....	272
Wykres 10. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [9], [16], [17], [21].....	272
Wykres 11. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych [5], [17].....	273
Wykres 12. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia nudności [5], [17].....	273
Wykres 13. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem [5], [16], [17], [21].....	274
Wykres 14. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia wymiotów [5], [14], [17].....	274
Wykres 15. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem [5], [16], [17], [21].....	275
Wykres 16. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia biegunki [5], [17].....	275
Wykres 17. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zastosowanym leczeniem [5], [17], [21].....	276
Wykres 18. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia zaparcí związanych z zastosowanym leczeniem [16], [21].....	276
Wykres 19. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia nadciśnienia [14], [17].....	277
Wykres 20. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia dyspepsji [14], [17].....	277
Wykres 21. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia bólów mięśni [14], [17].....	278
Wykres 22. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia bólu brzucha związanego z zastosowanym leczeniem [17], [21].....	278
Wykres 23. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem [16], [17].....	279
Wykres 24. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia świądu związanego z zastosowanym leczeniem [16], [17], [21].....	279
Wykres 25. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia jądłowstrętu związanego z zastosowanym leczeniem [16], [21].....	280



14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu), stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości w porównaniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (chlorowodorek sewelameru) oraz placebo (czyli brak leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [214], *Cochrane Collaboration* [215] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [216]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych *AND* oraz *OR* (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze uzyskania konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniu 10.05.2013. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	chronic [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disease [REDACTED] disease [REDACTED] ckd [REDACTED] chronic [REDACTED] rena [REDACTED] disease [REDACTED] disease [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disease [REDACTED] disease [REDACTED] chronic [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disorder [REDACTED] disorder [REDACTED] ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	'end stage [REDACTED] rena [REDACTED] disease [REDACTED] disease [REDACTED] disease, 'end stage [REDACTED] rena [REDACTED] end [REDACTED] stage [REDACTED] rena [REDACTED] 'disease [REDACTED] disease [REDACTED] rena [REDACTED] disease, [REDACTED] end stage' rena [REDACTED] disease, [REDACTED] end [REDACTED] stage [REDACTED] chronic [REDACTED] renal disease [REDACTED] disease [REDACTED] ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	'end stage [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disease [REDACTED] disease [REDACTED] disease, [REDACTED] end stage [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] end [REDACTED] stage [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] 'disease [REDACTED] disease [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disease, 'end stage [REDACTED] kidney [REDACTED] kidney [REDACTED] disease, [REDACTED] end stage ²	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	rena [REDACTED] failure, [REDACTED] end stage [REDACTED] end stage [REDACTED] rena [REDACTED] failure [REDACTED] rena [REDACTED] failure, [REDACTED] end [REDACTED] stage [REDACTED] rena [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych w innych, dodatkowych bazach danych

Przeprowadzono przeszukanie w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania węglanu lantanu (produkt leczniczy Fosrenol®) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy handlowej produktu leczniczego (Fosrenol®) i/lub jego nazwy chemicznej (lanthanum carbonate/ węglan lantanu) i/lub problemu zdrowotnego.

	■		■
	■	lanthanum carbonate	■
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■
	■		■
	■	lanthanum carbonate	■
	■	lanthanum carbonate	■

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] lanthanum carbonate	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] lanthanum carbonate	[REDACTED]
[REDACTED] www.clinicaltrials.gov	[REDACTED]	[REDACTED] lanthanum carbonate	[REDACTED]

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dodatkowych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły części odnalezionych poprzednio badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Dodatkowo, zidentyfikowano również badania nieopublikowane.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans,

Controlled Clinical Trials

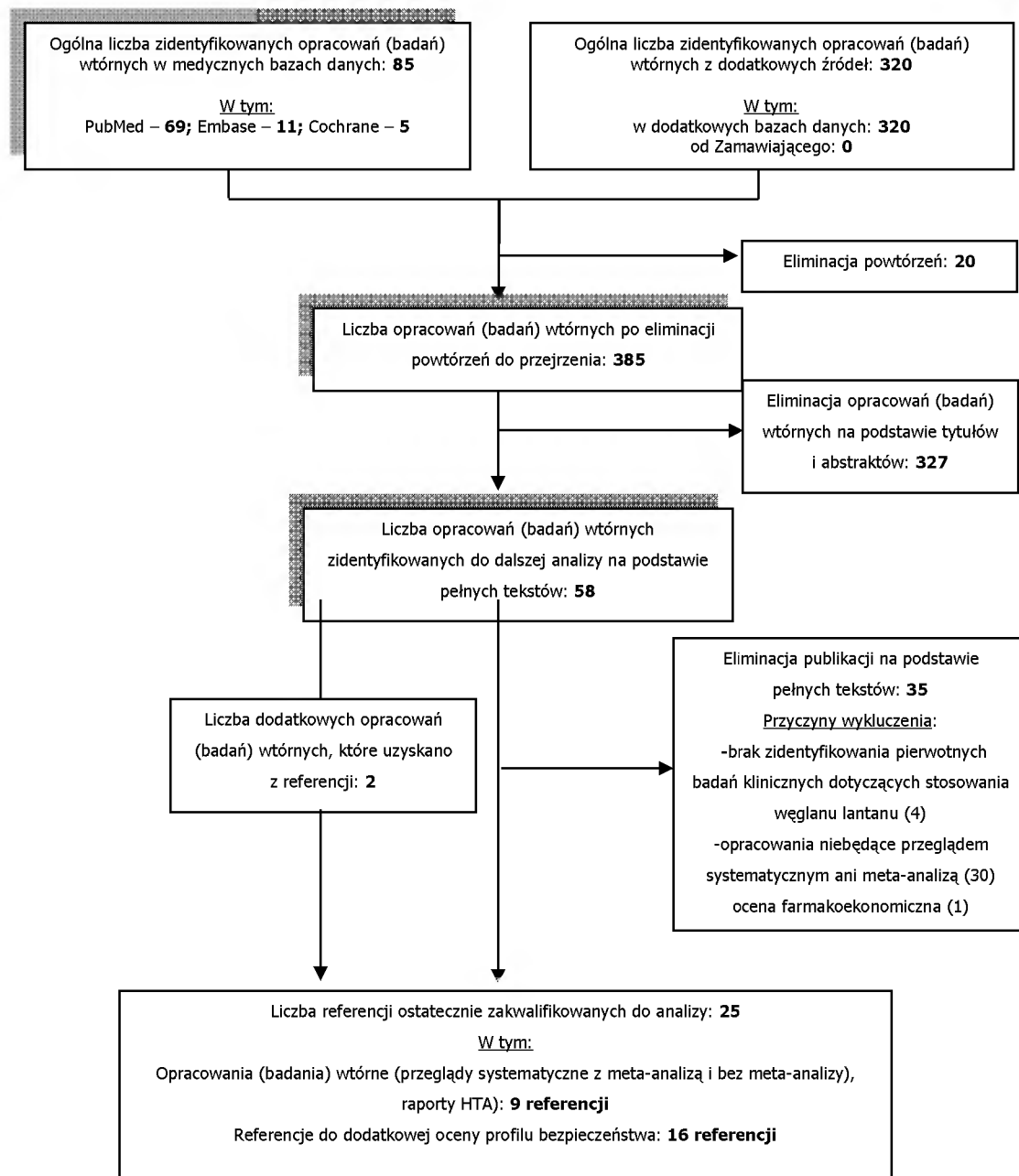
Cochrane Central Register of Controlled Trials;

.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu (Fosrenol®) w porównaniu do chlorowodoru sewelameru oraz w porównaniu do placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również pierwotne badania kliniczne o niższej wiarygodności przydatne w ocenie efektywności praktycznej oraz dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu (Fosrenol®) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

14.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/badań klinicznych).



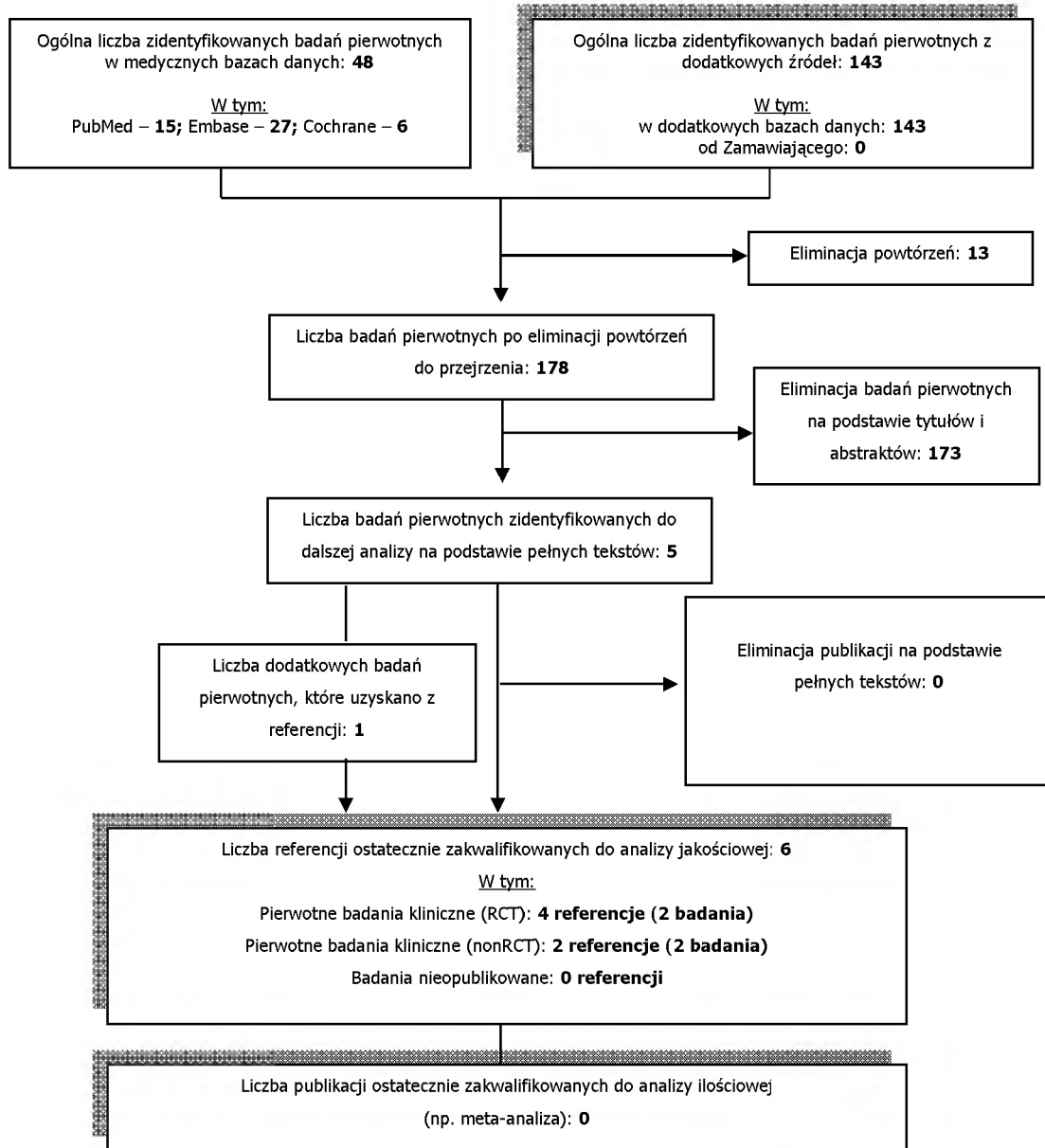
Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Ostatecznie włączono 25 referencji. Zidentyfikowano 8 opracowań (badań) wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych z meta-analizą lub bez meta-analizy oraz raportów HTA opisanych w 9 publikacjach [147]-[155]. Ponadto, do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono Charakterystykę Produktu Leczniczego Fosrenol® [92], 5 raportów o działaniach

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



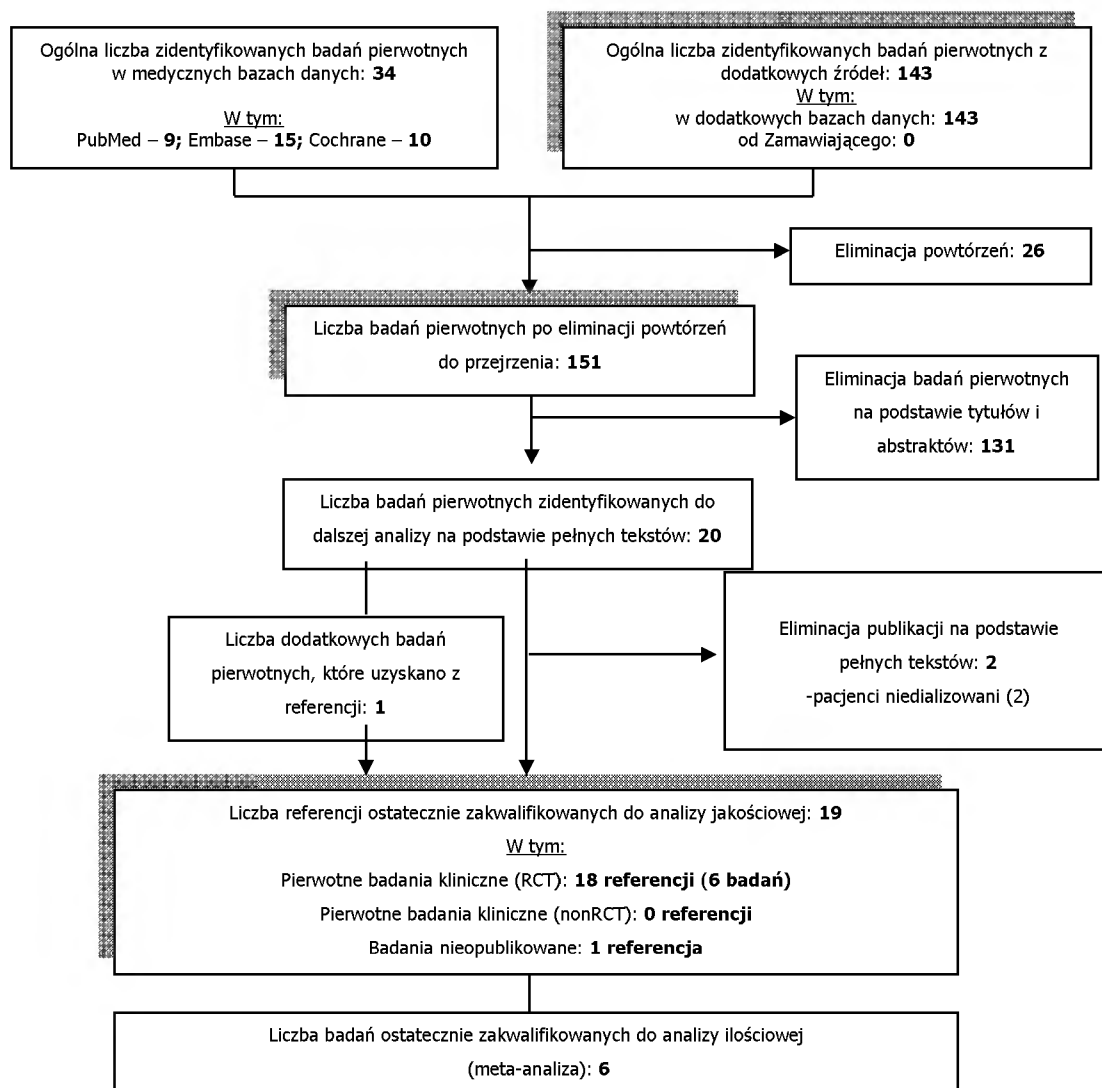
niepożądanych opisanych w 6 referencjach [93]-[98] oraz opracowania (badania) wtórne dotyczące zbiorczej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu [138]-[146].



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) względem chlorowodoru sewelameru stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 4

referencjach), bezpośrednio porównujące stosowanie węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie: Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4]. Odszukano także 2 nierandomizowane badania kliniczne (opisane w 2 referencjach), porównujące stosowanie węglanu lantanu z chlorowodorkiem sewelameru w analizowanym wskazaniu: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24].



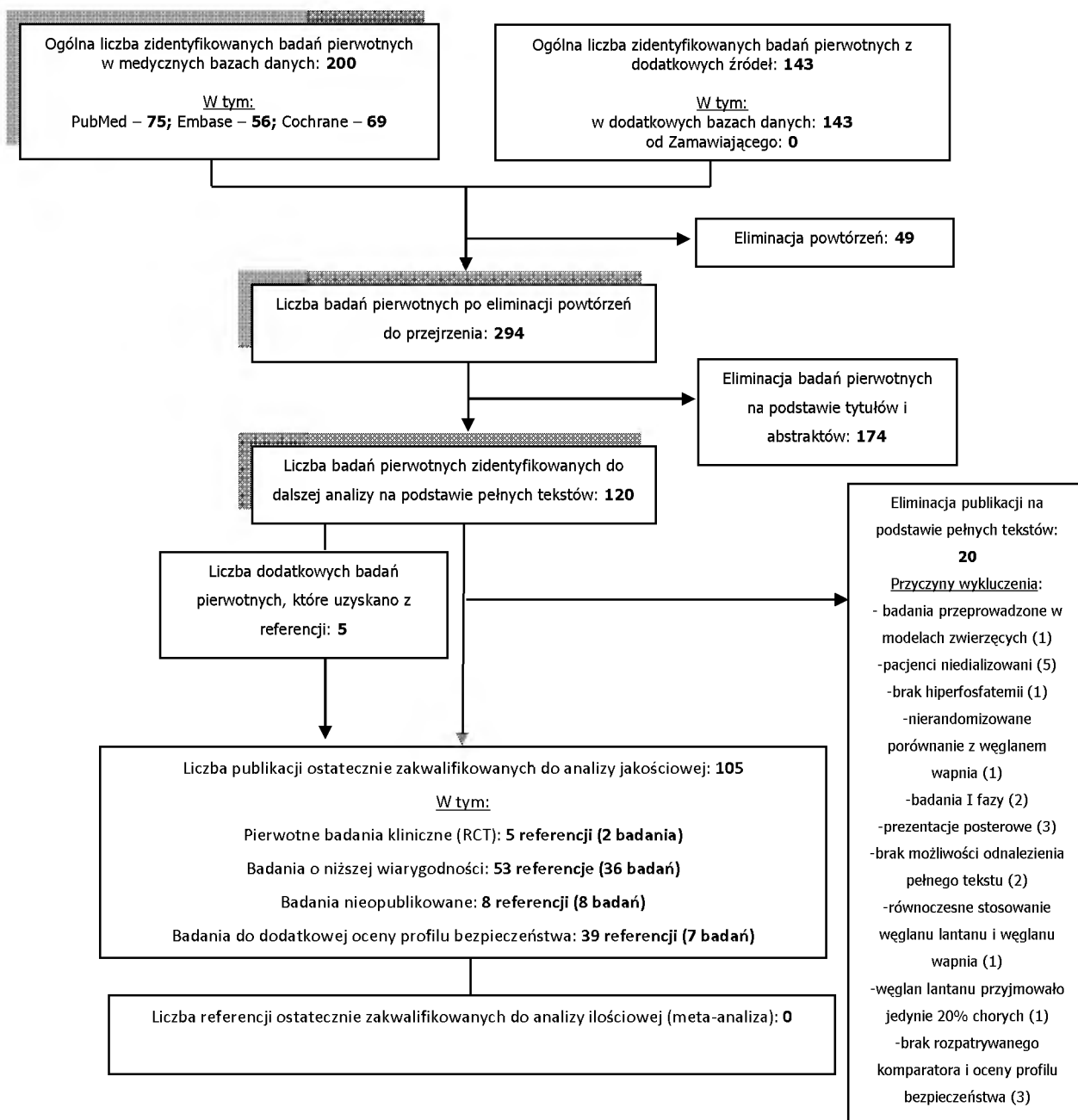
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) względem placebo stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 18 referencjach), bezpośrednio porównujących stosowanie węglanu lantanu z placebo w leczeniu

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]. Odszukano też jedno nieopublikowane badanie kliniczne dotyczące porównania węglanu lantanu z placebo w analizowanym wskazaniu [90].



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz praktycznej produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości.



Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne (opisane w 5 referencjach), porównujące zastosowanie różnych dawek węglanu lantanu - badanie Mehrotra i wsp. 2008 [25]-[27] oraz różnych form podawania węglanu lantanu - badanie How i wsp. 2011 [28]-[29]. Odszukano również 36 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, opisane w 53 referencjach [30]-[82] oraz 8 nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących stosowania węglanu lantanu w analizowanym wskazaniu [83]-[89], [91]. Ponadto, zidentyfikowano również 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania stosowania węglanu lantanu z węglanem wapnia lub standardową terapią: [99]-[105], [106]-[110], [111]-[112], [113]-[120], [121], [122], [123]-[137], które zostały uwzględnione w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



14.2. Tabełaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol®, dotyczącego węglanu lantanu stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [92],

do stosowania u osób, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do wybranych komparatorów: technologii opcjonalnej (chlorowodorek sewelameru) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których węglan lantanu oraz wybrane komparatory (technologia opcjonalna – chlorowodorek sewelameru lub placebo):

- opisano w ramach opracowań (badań) wtórnych dotyczących wyłącznie aspektów ekonomicznych,
- podawano w kombinacji z innymi lekami (co mogłoby wpłynąć na uzyskane wyniki),
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- stosowano w terapii innych schorzeń,
- badano w populacji pacjentów niedializowanych,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych,
- przedstawiono w ramach prezentacji posterowych.

Należy podkreślić, iż w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa uwzględniono badania, które porównywały zastosowanie węglanu lantanu względem innych niż analizowane komparatory, przedstawiając wyniki oceny bezpieczeństwa dla grupy otrzymującej węglan lantanu.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 47. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania węglanu lantanu (produkt leczniczy Fosrenol®) podawanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Badanie przeprowadzone na szczurach	[156]
Pacjenci niedializowani	[157], [193]-[194], [195]-[197], [204]
Pacjenci, u których nie rozpoznano hiperfosfatemii	[158]
Nierandomizowane badanie dotyczące porównania z węglanem wapnia (nierozpatrywanym jako komparator –	[210]



technologia opcjonalna)	
Opracowania (badania) wtórne, w których nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu	[159], [190], [191], [192]
Opracowania (badania) wtórne niebędące meta-analizą ani przeglądem systematycznym	[160]-[189], [213]
Badania I fazy	[205], [203]
Prezentacje posterowe	[198], [199], [200]
Brak możliwości odnalezienia pełnego tekstu referencji	[201], [202]
Opracowania farmakoekonomiczne	[206]
Równoczesne stosowanie węglanu lantanu i węglanu wapnia	[207]
Randomizowane badanie, w którym nie rozpatrywano chlorowodoru sewelameru jako komparatora oraz nie oceniano profilu bezpieczeństwa	[208], [211], [212] (dodatkowo w ref. [212] głównym celem badania było porównanie rodzaju stosowanej diety w analizowanej populacji pacjentów)
Nierandomizowane badanie, w którym węglan lantanu przyjmowało jedynie około 20% pacjentów (pozostali otrzymywali inne interwencje mające na celu korekcję hiperfosfatemii)	[209]

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Fosrenol® firmy Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. [92].

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty do leczenia hiperkalemii i hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03A E03.

Mechanizm działania:

Węglan lantanu jest czynnikiem wiążącym fosforany w przewodzie pokarmowym, obniżając w ten sposób ich wchłanianie ze spożywanych pokarmów.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej,**
- leczenie dorosłych niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze stężeniem fosforanów w surowicy co najmniej 1,78 mmol/l, u których dieta uboga w fosforany jest niewystarczająca do zmniejszenia fosforanów we krwi.

Dawkowanie i sposób podawania (u pacjentów z hiperfosfatemią):

Produkt leczniczy Fosrenol® jest preparatem podawanym doustnie. Tabletki należy rozgryźć i przeżuć. Tabletek nie należy połykać w całości. W celu ułatwienia żucia tabletki można rozkruszyć.

Dorośli w tym pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 roku życia): Produkt leczniczy Fosrenol® należy przyjmować wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku, dzieląc dawkę dobową zgodnie z liczbą posiłków. Produkt leczniczy Fosrenol® ma postać tabletek do żucia, których nie trzeba popijać, a to pozwala uniknąć przyjmowania dodatkowych płynów. Należy monitorować stężenie fosforanów we krwi i dostosowywać dawkę produktu leczniczego Fosrenol® co 2-3 tygodnie, aż do osiągnięcia odpowiedniego stężenia fosforanów w surowicy, a następnie kontynuować monitorowanie.

Kontrolę stężenia fosforanów wykazano z zastosowaniem dawki 750 mg/dobę. Odpowiednie stężenie fosforanów u większości pacjentów stwierdzono po podaniu 1500 – 3000 mg/dobę.



Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania skuteczności produktu leczniczego Fosrenol® u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Fosrenol®. Z uwagi na sposób działania oraz brak metabolizmu wątrobowego, nie należy modyfikować dawek w przypadku pacjentów z zaburzeniami wątroby, ale należy starannie monitorować stan pacjentów.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na uwodniony węglan lantanu lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- hipofosfatemia.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7.1 niniejszego opracowania poświęconego dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd, Hampshire International Business Park, Chineham, Basingstoke Hampshire RG24, 8EP, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12144, 12146, 12152.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
15.03.2006/16.09.2010.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel® (chlorowodorek sewelameru)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Renagel® firmy Genzyme Europe B.V. [219].

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty do leczenia hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03A E03.

Mechanizm działania:

Produkt leczniczy Renagel® zawiera sewelamer, niewchłaniany polimer poli (chlorowodoru allilaminy) wiążący fosforan, niezawierający metalu i wapnia. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym sewelamer obniża stężenie fosforanów w surowicy.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekana.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Wskazania do stosowania:

- **leczenie hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.**

Produkt leczniczy Renagel[®] należy stosować z uwzględnieniem kompleksowego podejścia terapeutycznego, które może obejmować uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksywitaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu zapobieżenia rozwojowi nerkopochodnych chorób kości.

Dawkowanie i sposób podawania:

U pacjentów nieotrzymujących leków wiążących fosforany dawkowanie określa się indywidualnie na podstawie stężenia fosforanów w surowicy. Jeżeli produkt leczniczy Renagel[®] jest przepisywany jako alternatywny środek wiążący fosforany, należy go podawać w równoważnych dawkach w mg/kg/mc w stosunku do leku zawierającego wapń a wiążącego fosforany, który pacjent otrzymywał wcześniej. Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i odpowiednio dostosowywać dawkę produktu leczniczego Renagel[®] w celu obniżenia stężenia fosforanów w surowicy do 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) lub poniżej. Stężenie fosforanów w surowicy należy oznaczać co dwa do trzech tygodni, aż do czasu osiągnięcia stabilnego poziomu, a kolejne oznaczenia należy wykonywać regularnie.

Zakres dawek może wynosić od 1 do 5 tabletek 800 mg podczas posiłku. Przeciętna dawka dobową stosowaną podczas jednorocznego badania wynosiła 7 gramów sewelameru.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania skuteczności produktu leczniczego Renagel[®] u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Renagel[®] u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu u pacjentów przed dializą. Stosowanie produktu leczniczego Renagel[®] w tej grupie nie jest zalecane.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na sewelamer lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- hipofosfatemia,
- niedrożność jelit.



Działania niepożądane:

W badaniach klinicznych, obejmujących 244 hemodializowanych pacjentów leczonych przez okres do 54 tygodni i 97 pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej leczonych przez 12 tygodni, najczęściej występujące ($\geq 5\%$ pacjentów) działania niepożądane możliwie lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Renagel dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych wg klasyfikacji układów i narządów. W powyższych badaniach nudności i wymioty występowały bardzo często ($\geq 1/10$), natomiast biegunka, niestrawność, wzdęcia, bóle nadbrzusza, zaparcia często ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Podczas stosowania leku Renagel[®] po zarejestrowaniu obserwowano przypadki świądu, wysypki, bólu brzucha, zablokowanie jelit, niedrożność/podniedrożność, zapalenie uchyłków i perforację jelit.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Holandia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/99/123/008, EU/1/99/123/008, EU/1/99/123/009, EU/1/99/123/010, EU/1/99/123/011, EU/1/99/123/012, EU/1/99/123/013.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

28.01.2000/02.02.2010.



14.4. Charakterystyka badań przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy

Węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru

Badania randomizowane

Przeprowadzenie meta-analizy randomizowanych badań Sprague i wsp. 2009 [1]-[3] oraz Kasai i wsp. 2012 [4] nie było możliwe ze względu na:

- odmienną populację włączoną do tych badań (chorzy, u których wystąpiła hiperfosfatemia w okresie wymywania wcześniej stosowanych preparatów wiążących fosforany [1]-[3] oraz pacjenci z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi - kontrolowanym przez stosowanie sewelameru [4]),
- różnice w okresie leczenia chorych: 13 tygodni podawania leków w badaniu [1]-[3] oraz 24 tygodnie w badaniu [4],
- różnice w dawce stosowanego chlorowodoru sewelameru (do 6 400 mg na dobę [1]-[3] oraz do 9 000 mg na dobę [4]),
- brak wspólnych punktów końcowych, które można by poddać meta-analizie w zakresie profilu bezpieczeństwa.

Badania nierandomizowane

Nie było możliwe przeprowadzenia meta-analizy wyników nierandomizowanych badań: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz Arenas i wsp. 2010 [24], ze względu na:

- włączenie odmiennej populacji do badań: Filiopoulos i wsp. 2011 [23] – pacjenci z kwasicą metaboliczną i hiperkaliemią, poddani hemodializie; Arenas i wsp. 2010 [24] – chorzy poddani hemodializie i leczeni chlorowodorkiem sewelameru,
- włączenie odmiennej populacji do grup przyjmujących węglan lantanu (w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24] do grupy tej włączono chorych nieodpowiadających prawidłowo na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub tych przyjmujących lek w dużych dawkach),
- metodykę badań: badanie Filiopoulos i wsp. 2011 [23] było badaniem naprzemianległym, badanie Arenas i wsp. 2010 [24] równoległym,
- różny czas leczenia: 24 tygodnie w badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23] oraz 12 miesięcy w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24],
- brak podania dawek zastosowanych leków w badaniu Arenas i wsp. 2010 [24],
- brak podania definicji hiperfosfatemii w badaniu Filiopoulos i wsp. 2011 [23],
- duże różnice w liczbie włączonych pacjentów: N=14 (Filiopoulos i wsp. 2011 [23]), N=119 (Arenas i wsp. 2010 [24]).

Weglan lantanu vs placebo

Tabela 48. Charakterystyka pierwotnych, randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania weglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, w porównaniu z placebo [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22].

Weglan lantanu vs placebo						
Rośl	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Ocena punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena jakości
Badanie Joy i wsp. 2003 [5]-[8]	RCT, III faza, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych.	pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,9 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż weglan lantanu preparatów wiążących fosforany. Średni wiek pacjentów – 60,4 lat, średni okres dializy – 3,2 lata. Do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie weglanem lantanu w fazie dostosowywania dawki.	Weglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek przyjmowanych po posiłku 2-3 razy dziennie, w ustalonej dawce (maksymalnie 3 000 mg na dobę), N=49 (faza randomizowana); Placebo – nie podano schematu podania, N=44 (faza randomizowana).	średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej; średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej; średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na koniec fazy randomizowanej. Profil bezpieczeństwa (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ocenianych na podstawie <i>the World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (version 98.3)</i> .	Okres leczenia: faza wymywania (od 1. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (6 tygodni), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie) , weglan lantanu podawano przez 10 tygodni. Okres obserwacji: 13 tygodni.	3
Badanie Al-Babaj i wsp. 2005 [9]-[13]	RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne -	pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani dializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,58 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż weglan lantanu preparatów wiążących fosforany. Średni wiek pacjentów – 55 lat, średni okres dializy – 33 miesiące.	Weglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do zucia przyjmowanych wraz z posiłkiem 3 razy dziennie, w ustalonej dawce (maksymalnie 2 250 mg na dobę), N=17 (faza randomizowana); Placebo – nie podano	Skuteczność kliniczna: średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej; prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (nie podano wartości granicznych),	Okres leczenia: faza wymywania (2 tygodnie), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Węglan lantanu vs placebo		Ocena punktów końcowe		Okres leczenia (okres wagi)		Ocena ryzyka	
Badanie	Opis badania	Przebieg	Schemat dawkowania	Ocena punkty końcowe	Okres leczenia (okres wagi)	Ocena ryzyka	Ocena
	nie podano.	Do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu w fazie dostosowywania dawki.	schematu podania, N=19 (faza randomizowana).	średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na koniec fazy randomizowanej. Profil bezpieczeństwa (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych ocenianych na podstawie <i>the World Health Organization-Adverse Reaction Terminology (version 98.3)</i> .	tygodnie) , węglan lantanu podawano przez 8 tygodni. Okres obserwacji: 10 tygodni.		
Badanie Chiang i wsp. 2005 [14]-[15]	RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne w Chinach.	Średni wiek pacjentów – 52,7 lat, średni okres dializy – 5,5 roku. Do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu w fazie dostosowywania dawki.	Węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia, N=30 (faza randomizowana); Placebo – podawane w taki sam sposób jak węglan lantanu, N=31 (faza randomizowana).	Skuteczność kliniczna: średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej; prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi ($\leq 5,6$ mg/dl). Profil bezpieczeństwa (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - nie podano skali oceny).	Okres leczenia: faza wymywania (od 1. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie) , węglan lantanu podawano przez 8 tygodni. Okres obserwacji: 11 tygodni.		4
Badanie Xu i wsp. 2013 [16]	RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne w Chinach.	Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których rozpoznano hiperfosfatemie (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,5 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosforany. Średni wiek pacjentów – 48 lat. Do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane	Węglan lantanu (nie podano sposobu podania), N=115 (faza randomizowana); Placebo – (nie podano sposobu podania), N=115 (faza randomizowana).	Skuteczność kliniczna: średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej; średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej; prawidłowa kontrola poziomu	Okres leczenia: faza wymywania (od 0. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4		4

14.4. Charakterystyka badań przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy



Węglan lantanu vs placebo						
rodzaj	rodzaj badania	populacja	Schemat dawkowania	Ocenił punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jorda
		wymagające zaprzestania leczenia węglanem lantanu w fazie dostosowywania dawki.		fosforu w surowicy krwi (<5,5 mg/dl). <u>Profil bezpieczeństwa</u> (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - nie podano skali oceny. <u>Skuteczność kliniczna:</u> średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi	tygodnie), węglan lantanu podawano przez 8 tygodni. Okres obserwacji: 11 tygodni.	
Badanie Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22]	RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne w Japonii.	Pacjenci w wieku 20-75 lat, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (przeddializacyjny poziom fosforu w surowicy krwi w zakresie $\geq 5,6$ mg/dl – 10,0 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż węglan lantanu preparatów wiążących fosfor. Średni wiek pacjentów – 58 lat; średni okres dializy – 9,2 roku. Do fazy randomizowanej włączono wszystkich pacjentów, u których wystąpiła hiperfosfatemia.	Węglan lantanu w dawkach: 750 mg/dobę, N=30, 1 500 mg/dobę, N=28, 2 250 mg/dobę, N=31, 3 000 mg/dobę, N=22, podawany doustnie w postaci tabletek do żucia po posiłku. Placebo – podawane w taki sam sposób jak węglan lantanu, N=31.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania, prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (<5,6 mg/dl). <u>Profil bezpieczeństwa</u> (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - nie podano skali oceny.	<u>Okres leczenia:</u> faza wymyiwania (3 tygodni), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (6 tygodni) , faza końcowa (2 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 6 tygodni	4
Badanie Flinn W i wsp. 2004 [17]-[20]	RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki kliniczne nie podano.	Pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z niewydolnością nerek, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi co najmniej 5,6 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosfor. Średni wiek pacjentów – 56,3 lat; średni okres dializy – 3,4 roku. Do fazy randomizowanej włączono wszystkich pacjentów, u których wystąpiła hiperfosfatemia.	Węglan lantanu w dawkach: 225 mg/dobę, N=27, 675 mg/dobę, N=29, 1 350 mg/dobę, N=30, 2 250 mg/dobę, N=26. Placebo N=32.	<u>Skuteczność kliniczna:</u> średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania, prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (<5,6 mg/dl). <u>Profil bezpieczeństwa</u> (tylko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych - nie podano skali oceny.	<u>Okres leczenia:</u> faza wymyiwania (od 1. do 3. tygodni), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (6 tygodni) , faza końcowa (2 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 6 tygodni	3

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Węglan lantanu vs placebo						
Bad	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia (obszary wycelowania)	Ocena jakości
Komentarz i podsumowanie badań dla których przeprowadzono meta-analizę						
Skuteczność kliniczna						
<p>Meta-analiza: badania: Joy i wsp. 2003 [5] - [8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16]</p>	<p>Identyfikacyjny opis badania</p>	<p>Podobna liczba pacjentów w badaniach (do 50 w każdej z grup), jedynie w badaniu Xu i wsp. 2013 [16] włączono ponad 100 osób do każdej z grup.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie preparatami wiążącymi fosfor, które zostały odstawione na okres do 3. tygodni, wszyscy pacjenci otrzymywali najpierw węglan lantanu w fazie dostosowywania dawki, w fazie randomizowanej oceniano utrzymanie stabilnego poziomu fosforu w surowicy krwi za pomocą ustalonej wcześniej, indywidualnie dobranej dawki węglanu lantanu. Do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu w fazie dostosowywania dawki oraz tych, u których leczenie węglanem lantanu było bezpieczne. Różnice w definicji hiperfosfatemii: poziom fosforu w surowicy krwi: >5,6 mg/dl [14]-[15], >5,5 mg/dl [16], >5,58 mg/dl [9]-[13], >5,9 mg/dl [5]-[8], do badania [9]-[13] oraz [16] włączono pacjentów poddanych nie tylko hemodializie ale również ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.</p>	<p>Taki sam sposób podania leków (doustnie w postaci tabletek). Lek podawano w z góry ustalonej dawce.</p>	<p>Identyfikacja i ocenienie skuteczności: średnia wartość końcowa poziomu fosforu w surowicy krwi na początku i na koniec fazy randomizowanej [5], [9], [14], [16]</p> <p>prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi [9], [14], [16] (autorzy poszczególnych badań za prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi uznali wartości graniczne hiperfosfatemii), średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego na koniec fazy randomizowanej [5], [9].</p>	<p>Faza randomizowana w badaniach wynosiła 4 tygodnie.</p>	<p>Podobna punktacji a w skali Jadad (3-4 punkty).</p>
<p>Meta-analiza: badania: Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[22], Finn W i wsp. 2004 [17]-</p>	<p>Identyfikacyjny opis badania, badania mające na celu ocenę efektywności leczenia w</p>	<p>Podobna liczba pacjentów w badaniach (około 30 w każdej z grup).</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej leczenie preparatami wiążącymi fosfor, które zostały odstawione na okres do 3. tygodni, pacjenci od razu po fazie odstawienia leków byli randomizowani do grup</p>	<p>Taki sam sposób podania leków (doustnie w postaci tabletek). Lek podawano w z góry ustalonej dawce.</p>	<p>Identyfikacja i ocenienie skuteczności: średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania [17], [21],</p>	<p>Faza randomizowana w badaniach wynosiła 6 tygodni.</p>	<p>Podobna punktacji a w skali Jadad (3-4 punkty)</p>

14.4. Charakterystyka badań przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy



		Węglan lantanu vs placebo				
rodzaj badania	populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadał	
[20]	zależności od zastosowanej dawki leku.	przyjmujących placebo lub węglan lantanu w przydzielonej dawce. W fazie randomizowanej oceniano korekcie hiperfosfatemii, a więc spadek poziomu fosforu w surowicy krwi do wartości prawidłowych.	prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi [17], [21] (autorzy poszczególnych badań za prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi uznali wartości graniczne hiperfosfatemii).			
Profil bezpieczeństwa						
<p>Meta-analiza: badania: Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15], Xu i wsp. 2013 [16], Finn W i wsp. 2004 [17]-[20], Shigematsu i wsp. 2008 [21]-[15]</p>	<p>Identyfikacyjny opis badania.</p>	<p>Podobna liczba pacjentów w badaniach (do 50 w każdej z grup), jedynie w badaniu Xu i wsp. 2013 [16] włączono ponad 100 osób do każdej z grup.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali węglan lantanu lub placebo, meta-analizę poddano jedynie wyniki dotyczące randomizowanej fazy badania. Uznano, iż ograniczenia uniemożliwiają przeprowadzenie meta-analizy wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w zakresie skuteczności klinicznej, nie uniemożliwiają przeprowadzenia meta-analizy wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w zakresie oceny profilu bezpieczeństwa.</p>	<p>Taki sam sposób podania leków (doustrnie w postaci tabletek), jedynie w badaniu Xu i wsp. 2013 [16] nie zdefiniowano jasno czy leki podawane były w postaci tabletek).</p> <p>Zastosowanie leków w różnych dawkach pozwoliło na ocenę bezpieczeństwa w zależności od zastosowanej dawki węglanu lantanu.</p>	<p>Identyfikowane punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności, nudności związane z zastosowanym leczeniem, wymioty, wymioty związane z zastosowanym leczeniem, biegunka, biegunka związana z zastosowanym leczeniem, nadciśnienie, dyspepsja, bóle mięśni, bóle brzucha, świąd.</p>	<p>Faza randomizowana w badaniach wynosiła 4-6 tygodni.</p>	<p>Podobna punktacji a w skali Jadad (3-4 punkty).</p>
Podsumowanie	<p>Ze względu na bardzo podobieństwo badań klinicznych Joy i wsp. 2003 [5]-[8], Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], Chiang i wsp. 2005 [14]-[15] oraz Xu i wsp. 2013 [16], (metodyka badania, włączona populacja, analizowane punkty końcowe,) zdecydowano, że możliwe jest przeprowadzenie meta-analizy ich wyników dla identycznie definiowanych punktów końcowych w zakresie skuteczności klinicznej, podobnie zdecydowano o możliwości przeprowadzenia meta-analizy wyników badań Shigematsu i wsp. 2008 [21], Finn W i wsp. 2004 [17]-[20] dotyczących skuteczności klinicznej. Przeprowadzenie meta-analizy wyników wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-</p>					

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenoi® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Węglan lantanu vs placebo						
Dotyczy	Opis badania	Przebieg	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Opis leczenia (obszar wagi)	Ocena badań
	<p>[20], [21]-[22] w zakresie skuteczności klinicznej nie było możliwe, ze względu na odmienne cele randomizowanej fazy badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16] - utrzymanie stabilnego poziomu fosforu w surowicy krwi do wartości ustalonej wcześniej, indywidualnie dobranej we wcześniejszej fazie badania dawki węglanu lantanu oraz [17], [21] - spadek poziomu fosforu w surowicy krwi do wartości prawidłowych za pomocą odpowiednio przydzielonej dawki leku. Uznano, iż ograniczenia uniemożliwiają przeprowadzenie meta-analizy wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w zakresie skuteczności klinicznej, nie uniemożliwiają przeprowadzenia meta-analizy wszystkich badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16], [17]-[20], [21]-[22] w zakresie bezpieczeństwa (w ocenie bezpieczeństwa nie ma większego znaczenia czy lek stosowany jest w ramach obniżenia czy utrzymania poziomu fosforu w surowicy krwi). Należy jednak podkreślić, iż w badaniach, w których pacjenci otrzymywali węglan lantanu w fazie dostosowywania dawki, i u których w tym czasie wystąpiły działania niepożądane wymagające wycofania z badania, nie byli włączani do fazy randomizowanej badań [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16] co stanowi podstawowe ograniczenie przeprowadzonej meta-analizy.</p>					



14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 49. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węgla lantanu względem chlorowodoru selenameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1]-[3].

Sprague i wsp. 2009 [1], Freed i wsp. 2011 [2], NCP: /gabineta.nark.gov.pl/245869/1617604/2345 [3]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, naprzemianległe, otwarte, wielośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Portoryko, Niemczech i Wielkiej Brytanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemie (poziom fosforu w surowicy krwi $\geq 6,0$ mg/dl).</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węgiel lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, N=174 (ITT), N=165 (populacja, która otrzymała leczenie), N=170 (populacja bezpieczeństwa).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chlorowodorek selenameru w maksymalnej dawce do 6 400 mg na dobę, N=174 (ITT), N=161 (populacja, która otrzymała leczenie), N=163 (populacja bezpieczeństwa).</p> <p>Schemat podania:</p> <p>węgiel lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia przyjmowanych wraz z posiłkiem 3 razy dziennie.</p> <p>chlorowodorek selenameru podawany doustnie w postaci tabletek przyjmowanych wraz z posiłkiem 5 razy dziennie.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> faza wymywania (2-3 tygodnie), faza leczenia węglem lantanu lub chlorowodorkiem selenameru (4 tygodnie), faza wymywania (2 tygodnie), faza leczenia węglem lantanu lub chlorowodorkiem selenameru (4 tygodnie), węgiel lantanu podawano przez 4 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 17 tygodni.</p>	
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji		Oceniane punkty końcowe
	• brak		<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych, • średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych, • średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi, • odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat z rozpoznaną przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5, • pacjenci hemodializowani 2-3 razy w tygodniu przez co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania, • brak wcześniejszego stosowania węgla lantanu i chlorowodoru selenameru, • pacjenci przyjmujący preparaty wiążące fosforany musieli przebyć fazę wymywania (3 tygodnie) i osiągnąć w tym czasie poziom fosforu $\geq 6,0$ mg/dl oraz wapnia $\geq 8,4$ mg/dl w surowicy krwi. 		<ul style="list-style-type: none"> • poziom natywnego parathormonu w surowicy krwi >600 pg/ml, • pacjenci przyjmujący chlorowodorek cynalkacetu lub preparaty zawierające fosfor, magnez, glin lub wapń. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy naprzemianległe.			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1]-[3].

Parametr		Węglan lantanu / chlorowodorek sewelameru N= 181
Płeć, n (%)	mężczyźni	102 (56,4)
	kobiety	79 (43,6)
Wiek, średnia±SD [zakres] (lata)		55,5±13,1 [18; 90]
Masa ciała, średnia±SD [zakres] (funty)		199,9±47,2 [106; 362]
Rasa, n (%)	biała	109 (60,2)
	czarna	57 (31,5)
	inna	15 (8,3)
Etiologia niewydolności nerek, n (%)	cukrzyca	81 (44,8)
	nadciśnienie	47 (26,0)
	kłębuszkowe zapalenie nerek	19 (10,5)
	inna znana przyczyna	12 (6,6)
	nieznana przyczyna	12 (6,6)
	torbielowatość nerek	7 (3,9)
	cewkowo-śródmiaższowa choroba nerek	2 (1,1)
	schorzenia urologiczne	1 (0,6)
Okres dializy, średnia±SD [zakres]		38,6±44,6 [3; 360]
Wcześniejsza transplantacja nerki, (%)		6 (3,3)

Tabela 51. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Koszał i wsp. 2012 [4]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, naprzemianległe, otwarte, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: w Japonii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani hemodializie, przyjmujący wcześniej preparaty wiążące fosforany.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu w maksymalnej dawce do 2 250 mg na dobę, N=41 (ITT), N=42 (populacja bezpieczeństwa).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce do 9 000 mg na dobę,</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania/kontynuacji podawania chlorowodorku sewelameru (4 tygodnie), faza leczenia węglanem lantanu lub chlorowodorkiem sewelameru (13 tygodni), faza wymywania (4 tygodnie), faza leczenia węglanem lantanu lub chlorowodorkiem sewelameru (13 tygodni), węglan lantanu podawano przez 13 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 34 tygodnie.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p>



	N=41 (ITT), N=42 (populacja bezpieczeństwa). Schemat podania: węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia. chlorowodorek sewelameru podawany doustnie w postaci tabletek.	<ul style="list-style-type: none"> średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi, średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi, stosowanie się do zaleceń lekarskich, profil bezpieczeństwa.
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> brak 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, pacjenci hemodializowani przez co najmniej 3 miesiące, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> pierwotna nadczynność przytarczyc, poważna, wtórna nadczynność przytarczyc, aktywna infekcja, nowotwory złośliwe, słaba kontrola przyrostu masy ciała pomiędzy dializami.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy naprzemianlegie, niewielka liczebność grupy (N=42).		

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

Parametr		Węglan lantanu/chlorowodorek sewelameru N=42
Płeć (%)	mężczyźni	57,1
Wiek, średnia±SD (lata)		60,9±11,9
BMI, średnia±SD		21,7±3,1
Rasa azjatycka (%)		100
Etiologia niewydolności nerek (%)	cukrzyca	31,0
	kłębuszkowe zapalenie nerek	16,7
Okres dializy, średnia±SD (lata)		10,3±7,2
Ilość godzin dializy na tydzień		11,7±0,7
Wskaźnik przepływu krwi (ml/min)		203±9
Wskaźnik dializy		1,54±0,23
Zastosowane wcześniej leczenie (%)	chlorowodorek sewelameru	100
	węglan wapnia	78,6
	witamina D3	45,2
	cynakalcet	23,8

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5]-[8].

Joy i wsp. 2003 [5], Joy i wsp. 2001 [6], [7], Rieh i wsp. 2003 [8]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 14 ośrodków w 5 stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,9 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż węglan lantanu preparatów wiążących fosforany.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Faza wymywania: N=163</p> <p>Faza dostosowywania dawki: N=126</p> <p>Faza randomizowana:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu, N=50, populacja ITT, N=49.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=44, populacja ITT, N=44.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek przyjmowanych po posiłku 2-3 razy dziennie.</p> <p>Placebo - nie podano.</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (od 1. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (6 tygodni), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 10 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 13 tygodni.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • stosowanie się do zaleceń lekarskich, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat z rozpozną schyłkową niewydolnością nerek, • pacjenci hemodializowani 3 razy w tygodniu przez co najmniej 2 miesiące, • stabilny stan zdrowia, • do fazy dostosowywania dawki włączano tylko pacjentów, u których po odstawieniu wcześniejszych leków wiążących fosforany wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w osoczu > 5,9 mg/dl, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, karmiące lub niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, • znacząca hiperkalcemia lub hipokalcemia (poziom wapnia w osoczu > 11,0 mg/dl [2,75 mmol/l] lub < 7,9 mg/dl [1,98 mmol/l]), • klinicznie znaczące nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (za wyjątkiem markerów schyłkowej niewydolności nerek), • znacząca nadczynność przytarczyc (poziom parathormonu w osoczu > 1 000 pg/ml [1 000 ng/L]), • poważna, niekontrolowana współtowarzyszająca choroba, • poważne schorzenia żołądkowo-jelitowe, • nowotwór zagrażający życiu lub szpiczak mnogi, • stosowanie jakichkolwiek eksperymentalnych leków w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, • pacjenci, u których poziom fosforu wynosił > 10,0 lub < 2,0 mg/dl byli wycofywani z badania. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie III fazy, randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), randomizacja przeprowadzona dopiero po okresie dostosowywania dawki leku (do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>			



Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5]-[8].

Parametry		Faza randomizowana		Faza dostosowywania dawki
		Węgiel lantanu N=49	Placebo N=49	Węgiel lantanu N=126
Płeć (%)	mężczyźni	(65,3)	(65,9)	(61,9)
Wiek, średnia±SD (lata)		60,2±13,3	60,5±13,6	60,1±13,1
Masa ciała, średnia±SD (funty)		167±32	175±44	171,3±40,1
Wysokość ciała±SD (cale)		67,2±4,4	67,6±3,9	66,9±4,5
Rasa (%)	kaukaska	43,2	43,2	46,0
	afroamerykańska	40,9	40,9	40,5
	hiszpańska	9,1	9,1	7,9
	inna	6,8	6,8	5,6
Etiologia niewydolności nerek (%)	cukrzyca	40,8	27,3	31,0
	nadciśnienie	32,7	45,5	39,7
	kłębuszkowe zapalenie nerek	14,3	13,6	13,5
	torbielowatość nerek	0	2,3	0,8
	inne	12,2	11,4	15,1
Okres dializy w latach średnia±SD		3,3±3,2	3,0±3,4	3,1±3,1
Stosowane preparaty wiążące fosforany (%)	octan wapnia	57,1	52,3	50,0
	węgiel wapnia	36,7	38,6	40,5
	chlorowodorek sewelameru	6,1	9,1	7,9
	inne	0	0	1,6

Tabela 55. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9]-[13].

Al-Daraj i wsp. 2005 [9], Hutchison i wsp. 2000 [10], 1998 [11], 2004 [13]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: nie podano.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani dializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,58 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż węgiel</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (2 tygodnie), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie), węgiel lantanu podawano przez 8 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 10 tygodni.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



	<p style="text-align: center;">Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak 	<p style="text-align: center;">Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia zmiana poziomu parathormonu w surowicy krwi, podczas fazy randomizowanej, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • stosowanie się do zaleceń lekarskich, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, • pacjenci hemodializowani lub poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przez co najmniej 6 miesięcy, również pacjenci po przeszczepie nerki, • do fazy dostosowywania dawki włączano tylko pacjentów, u których po odstawieniu wcześniejszych leków wiążących fosforany wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w osoczu > 5,58 mg/dl (1,8 mmol/l), • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemia, poważna nadczynność przytarczyc (stężenie parathormonu powyżej 500 ng/l), • stężenie fosforu w surowicy >3,0 mmol/l (9,3 mg/dl) po zakończeniu fazy wymywania, • klinicznie znaczące nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, • pozytywny wynik testów ciążowych, • poważne schorzenia żołądkowo-jelitowe (uwzględniające aktywny wrzód trawienny, chorobę Crohna, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, zespół drażliwego jelita, obecny lub przebyty nowotwór), • niestabilne nawyki żywieniowe, • nowotwór zagrażający życiu lub nosicielstwo wirusa HIV, • nadużywanie leków lub alkoholu w historii choroby, • wysokie prawdopodobieństwo niestosowania się do zaleceń lekarskich, • z badania wyłączano też pacjentów, u których poziom fosforu nie był kontrolowany i przekraczał 3,0 mmol/l oraz tych wobec których dalsze leczenie mogło być szkodliwe. 	
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), randomizacja przeprowadzona dopiero po okresie dostosowywania dawki leku (do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>		



Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9]-[13].

Parametr		Faza randomizowana		Faza dostosowywania dawki
		węgiel lantanu N=10	placebo N=11	węgiel lantanu N=39
Płeć (%)	mężczyźni	10 (58,8)	10 (52,6)	40 (67,8)
	kobiety	7 (41,2)	9 (47,4)	19 (32,2)
Wiek (lata)	średnia (SD)	57,0 (17,0)	53,3 (16,0)	54,7 (16,1)
	mediana	59,9	56,3	58,4
	zakres	29,6-79,8	31,8-78,3	21,9-79,8
Czas trwania niewydolności nerek (lata)	średnia (SD)	6,7 (7,1)	12,7 (11,8)	8,4 (8,5)
	mediana	4,0	10,0	5,0
	zakres	1,0-21,0	1,0-41,0	1,0-41,0
Okres dializy (miesiące)	średnia (SD)	31,5 (26,72)	34,2 (32,90)	29,2 (24,8)
	mediana	15,0	21,0	5,0
	zakres	6,0-87,0	6,0-107,0	6,0-107,0
Rodzaj dializy	ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa	10 (58,8)	11 (57,9)	39 (66,1)
	hemodializa	7 (41,2)	8 (42,1)	20 (33,9)
Wcześniejsza transplantacja	tak	3 (17,6)	8 (42,1)	15 (25,4)
	nie	14 (82,4)	11 (57,9)	44 (74,6)
Subpopulacja pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [11]				
Parametr		Faza randomizowana		Faza dostosowywania dawki
		węgiel lantanu N=10	placebo N=11	węgiel lantanu N=39
Płeć, n (%)	mężczyźni	6 (60,0)	8 (72,7)	30 (76,9)
	kobiety	4 (40,0)	3 (27,3)	9 (23,1)
Rasa, n (%)	azjatycka	0 (0)	0 (0)	1 (2,6)
	kaukaska	10 (100,0)	11 (100,0)	38 (97,4)
Wiek (lata)	średnia (SD)	51,5 (17,5)	54,4 (15,3)	53,4 (15,6)
Czas trwania niewydolności nerek (lata)	mediana (zakres)	4,0 (1,0-21,0)	9,0 (1,0-41,0)	5,0 (1,0-41,0)
Okres dializy (miesiące)	mediana (zakres)	11,0 (6,0-87,0)	13,0 (6,0-107,0)	17,0 (6,0-107,0)
Wcześniejsza transplantacja, n (%)	n (%)	2 (20,0)	3 (27,3)	8 (20,5)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 57. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [14]-[15].

Czytanie i wstęp: 2003 [14], Faza II wstęp: 2003 [15]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Chinach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 20. lat, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemie (poziom fosforu w surowicy krwi > 5,6 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej, innych niż węglan lantanu preparatów wiążących fosforany.</p> <p>Liczebność grup: Faza wymywania: N=103 Faza dostosowywania dawki: N=73 Faza randomizowana: <u>Grupa badana:</u> węglan lantanu, N=30. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=31.</p> <p>Schemat podania: węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia. Placebo – podawane w taki sam sposób jak węglan lantanu.</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (od 1. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 8 tygodni. Okres obserwacji: 11 tygodni.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • stosowanie się do zaleceń lekarskich, • profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 20. lat z rozpoznaną schyłkową niewydolnością nerek, • pacjenci hemodializowani 3 razy w tygodniu przez co najmniej 2 miesiące, • poziom fosforu > 1,8 mmol/l (>5,6 mg/dl) po wcześniejszym odstawieniu stosowanych dotychczas preparatów wiążących fosforany, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • operacja w obrębie układu pokarmowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (uwzględniające wrzód trawienny lub chorobę Crohna), • znacząca nadczynność przytarczyc (poziom parathormonu w osoczu > 600 ng/l). 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (podano opis maskowania), randomizacja przeprowadzona dopiero po okresie dostosowywania dawki leku (do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów odpowiadających na leczenie węglanem lantanu), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>			



Tabela 58. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [14]-[15].

Parametry		Faza randomizowana	
		węgiel lantanu N=36	placebo N=34
Płeć n (%)	mężczyźni	16 (53)	14 (45)
	kobiety	14 (47)	17 (55)
Wiek, średnia±SD [zakres] (lata)		53,6±11,2 [25-70]	51,7±9,4 [33-71]
Masa ciała, średnia±SD [zakres] (kg)		57,8±10,7 [36,8-83,8]	59,3±10,1 [38,4-90,7]
Wysokość ciała, średnia ±SD [zakres] (cm)		160,3±9,1 [141-175]	161,2±6,2 [147-172]
Etiologia niewydolności nerek n (%)	torbielowatość nerek	1 (3)	0 (0)
	cukrzyca	6 (20)	6 (19)
	kłębuszkowe zapalenie nerek	11 (37)	10 (32)
	nadciśnienie	1 (3)	2 (6)
	inne znane przyczyny	3 (10)	7 (23)
	nieznane przyczyny	8 (27)	6 (19)
Okres dializy w latach średnia±SD [zakres]		5,7±3,4 [1-13]	5,3±3,2 [1-16]
Wcześniejsza transplantacja nerki		1 (3)	0 (0)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 59. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].

Meta-ana. 2013 [16]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Chinach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi >5,5 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosforany.</p> <p>Liczebność grup: Faza dostosowywania dawki: N=258 Faza randomizowana: <u>Grupa badana:</u> węglan lantanu, N=115. <u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=115.</p> <p>Schemat podania: Nie podano sposobu stosowania węglanu lantanu i placebo.</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (od 0. do 3. tygodni), faza dostosowywania dawki (4 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (4 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 8 tygodni. Okres obserwacji: 11 tygodni.</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (na początku fazy randomizowanej), • odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, • odpowiedź na leczenie, • średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych (na początku fazy randomizowanej), • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • profil bezpieczeństwa.
	<ul style="list-style-type: none"> • 1 pacjent w grupie placebo 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 18-70 lat z rozpozną schyłkową niewydolnością nerek, • pacjenci hemodializowani lub poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przez co najmniej 3 miesiące. 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • hiperkalcemia (poziom wapnia w osoczu >10,4 mg/dl [$>2,6$ mmol/l]), • hipokalcemia (poziom wapnia w osoczu <8,4 mg/dl [$<2,1$ mmol/l]), • znacząca nadczynność przytarczyc (poziom parathormonu w osoczu > 1000 pg/ml [$>105,3$ pmol/l]), • wcześniejsze operacje żołądkowo-jelitowe lub obecnie trwające zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym niekontrolowane wrzody, choroba zapalna jelit oraz krwawienia jelitowe w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • poziom transaminaz lub bilirubiny >2,5 x większy niż górna granica normy, • ciężka niewydolność serca (stopień 3 lub 4 wg NYHA), • nosicielstwo wirusa HIV, • uczulenie na lantan, • ciąża lub okres karmienia piersią, • nowotwór zagrażający życiu, • przyjmowanie innych leków eksperymentalnych w okresie ostatniego miesiąca przed włączeniem do badania, • pacjenci nie stosujący się do zaleceń lekarskich oraz Ci, którzy nie 	



	przyjęli żadnej dawki leku.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie randomizowane (centralna randomizacja komputerowa), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), randomizacja przeprowadzona dopiero po okresie dostosowywania dawki leku (do fazy randomizowanej włączono tylko pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane wymagające odstawienia węgla lantanu), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).	

Tabela 60. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [16].

Parametr		Kategoria randomizowana	
		węgiel lantanu N=114	placebo N=118
Płeć n (%)	mężczyźni	60 (52,6)	72 (63,7)
	kobiety	54 (47,4)	41 (36,3)
Wiek, średnia±SD (lata)		47,6±13,0	48,4±11,7
Masa ciała (poddializacyjna), średnia±SD (kg)		60,9±12,1	61,9±10,8
Wysokość ciała, średnia ±SD (cm)		165,7±7,7	165,9±7,6
Rasa, n (%)	chińczycy Han	112 (98,2)	111 (98,2)
	inna	2 (1,7)	2 (1,8)
Rodzaj dializy, n (%)	hemodializa	82 (72,0)	82 (72,6)
	dializa otrzewnowa	32 (28,1)	31 (27,4)
Częstotliwość hemodializy na tydzień średnia±SD		2,9±0,3	2,8±0,3
Czas hemodializy w godzinach średnia±SD		4,1±0,3	4,1±0,3
Całkowita objętość dializatu otrzewnowego (ml) średnia±SD		7951,2±1208,0	7983,9±1369,2
Uszkodzenia serca, n (%)		4 (3,5)	2 (1,8)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 61. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17]-[20].

Finn [wsp. 2004] [17], 1999 [18], 2003 [20], Joy [wsp. 1999] [19]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: nie podano.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci w wieku co najmniej 18. lat z niewydolnością nerek, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (poziom fosforu w surowicy krwi co najmniej 5,6 mg/dl), po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosforany.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Faza wymywania: N=196</p> <p>Faza randomizowana:</p> <p><u>Grupy badane:</u></p> <p>węglan lantanu w dawce 225 mg/dobę, N=27,</p> <p>węglan lantanu w dawce 675 mg/dobę, N=29,</p> <p>węglan lantanu w dawce 1 350 mg/dobę, N=30,</p> <p>węglan lantanu w dawce 2 250 mg/dobę, N=26.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo, N=32.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek przyjmowanych wraz z posiłkiem 2-3 razy dziennie (9 tabletek).</p> <p>Placebo - podawane doustnie w postaci tabletek przyjmowanych wraz z posiłkiem 2-3 razy dziennie (9 tabletek)</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (od 1. do 3. tygodni), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (6 tygodni), faza końcowa (2 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 6 tygodni.</p> <p>Okres obserwacji: 11 tygodni.</p>
	Oceniane punkty końcowe	
	<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania, • odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem rozpoczęcia badania, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa. 	
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
<ul style="list-style-type: none"> • brak 		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, • pacjenci prawidłowo hemodializowani (wskaźnik wydializowania mocznika $\geq 0,65$), 3 razy w tygodniu przez co najmniej 6 miesięcy, • do fazy randomizowanej włączano tylko pacjentów, u których po odstawieniu wcześniejszych leków wiążących fosforany wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w osoczu co najmniej 5,6 mg/dl, • stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. <i>compliance</i>) mierzone ilością przyjmowanych tabletek placebo co najmniej 80% w fazie wymywania, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wymagający leczenia powyżej 4 g wapnia na dobę, aby osiągnąć prawidłowy poziom wapnia lub chorzy przyjmujący sole glinu, • znacząca hiperkalcemia (poziom wapnia $> 11,0$ mg/dl [2,8 mmol/l]), • znacząca nadczynność przytarczyc (poziom parathormonu $> 1 000$ pg/ml), • klinicznie znaczące nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, • poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (uwzględniające wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub chorobę Crohna), • pacjenci z poziomem fosforu $< 2,0$ mg/dl lub $> 10,0$ mg/dl, poziomem parathormonu powyżej 500 pg/ml lub iloczynem wapniowo-fosforanowym powyżej $80 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ byli wycofywani z badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), grupy jednolite		



pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).

Tabela 62. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17]-[20].

Parametr		Węgiel lantanu w dawce				Placebo N=22
		125 mg/dobę N=23	575 mg/dobę N=23	1 050 mg/dobę N=20	2 100 mg/dobę N=25	
Płeć (%)	mężczyźni	52	66	57	65	41
Wiek, średnia (lata)		53,6	57,5	59,4	54,0	56,8
Masa ciała, średnia (kg)		82,0	79,9	80,9	81,1	85,3
Wysokość ciała (cm)		170,4	169,9	171,5	173,2	170,9
Rasa (%)	kaukaska	26	14	33	27	25
	czarna	67	76	63	73	75
	inna	7	10	4	0	0
Etiologia niewydolności nerek (%)	cukrzyca	37	52	47	42	56
	nadciśnienie	15	38	33	35	25
	kłębuszkowe zapalenie nerek	15	0	3	4	16
	torbielowość nerek	4	0	3	4	0
	nieznana	0	3	0	4	0
	inna	30	7	13	12	3
Okres dializy w latach średnia±SD		3,5±3,9	3,5±3,0	3,1±1,4	4,3±3,7	2,5±1,8

Tabela 63. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [21]-[22].

Shigematsu i wsp. 2008 [21], 2008 [22]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: 14 ośrodków w Japonii. Ocena w skali Jadad: 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Pacjenci w wieku 20.-75. lat, poddani hemodializie, u których rozpoznano hiperfosfatemię (przeddializacyjny poziom fosforu w surowicy krwi w zakresie $\geq 5,6$ mg/dl – 10,0 mg/dl), po odstawieniu	Okres leczenia: faza wymywania (3 tygodnie), randomizowana faza podwójnie zamaskowana (6 tygodni), węgiel lantanu podawano przez 6 tygodni. Okres obserwacji: 9 tygodni.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem rozpoczęcia badania, • odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu parathormonu (oraz natywnego parathormonu) w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa.
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
	<ul style="list-style-type: none"> • brak 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 20.-75. lat, • pacjenci hemodializowani, • przeddializacyjne stężenie fosforu w zakresie $\geq 5,6$ mg/dl - $< 10,0$ mg/dl po wcześniejszym odstawieniu stosowanych dotychczas preparatów wiążących fosforany, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowy poziom wapnia w zakresie $< 8,0$ mg/dl do $\geq 11,0$ mg/dl podczas fazy wymywania, • poziom parathormonu ≥ 1000 pg/ml na początku fazy wymywania, • w czasie randomizowanej fazy pacjenci z przeddializacyjnym poziomem fosforu $< 3,0$ mg/dl lub $\geq 10,0$ mg/dl lub prawidłowym przeddializacyjnym poziomem wapnia $< 8,0$ mg/dl w dwóch następujących sesjach dializacyjnych byli wycofywani z badania.
Komentarz i ograniczenia badania		
Badanie randomizowane (nie podano opisu), podwójnie zamaskowane (podano opis maskowania), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).		



Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węgla lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [21]-[22].

Parametr		Węgiel lantanu w dawce				Placebo n=21
		750 mg/dobę n=30	1 500 mg/dobę n=28	2 250 mg/dobę n=31	2 250 mg/dobę n=25	
Płeć n (%)	mężczyźni	13 (43,3)	21 (75,5)	18 (58,1)	17 (77,3)	18 (58,1)
	kobiety	17 (56,7)	7 (25,0)	13 (41,9)	5 (22,7)	13 (41,9)
Wiek, średnia±SD (lata)		54,2 ± 9,6	58,6 ± 10,3	59,5 ± 8,6	60,0 ± 10,3	58,9 ± 9,9
Masa ciała, średnia±SD (kg)		56,3 ± 9,1	59,8 ± 7,0	61,1 ± 10,9	59,5 ± 11,2	59,8 ± 10,8
Wysokość ciała, średnia±SD (cm)		158,4 ± 7,8	163,1 ± 8,1	161,1 ± 7,7	160,5 ± 9,7	162,4 ± 8,5
Etiologia niewydolności nerek n (%)	cukrzyca	5 (16,7)	4 (14,3)	9 (29,0)	5 (22,7)	3 (9,7)
	inne przyczyny	9 (30,0)	7 (25,0)	6 (19,4)	8 (36,4)	12 (38,7)
Okres dializy w latach średnia±SD		9,8 ± 6,6	9,8 ± 5,3	8,8 ± 7,3	8,1 ± 4,6	9,3 ± 5,9
Czas trwania dializy w minutach średnia±SD		237,1 ± 18,3	246,4 ± 14,2	236,3 ± 20,4	242,6 ± 22,5	239 ± 14
Objętość krwi (ml/min) średnia±SD		219,7 ± 33,2	211,6 ± 39,6	208,7 ± 30,5	216,8 ± 33,9	217,4 ± 27,3
Sucha masa (kg) średnia±SD		53,8 ± 8,4	56,8 ± 6,9	58,4 ± 10,4	57 ± 10,8	56,9 ± 10,3
Fosfor (mg/dl) średnia±SD		7,95 ± 1,28	8,28 ± 1,59	7,85 ± 1,14	7,62 ± 1,33	8,14 ± 1,83
Wapń (mg/dl) średnia±SD		9,38 ± 0,6	9,37 ± 0,66	9,21 ± 0,51	9,33 ± 0,53	9,4 ± 0,55
Początkowy poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego (mg ² /dl ²)		74,16 ± 13,9	77,04 ± 15,66	71,25 ± 12,08	70,2 ± 14,05	75,53 ± 17,7
Początkowy poziom natywnego parathormonu (pg/ml)		277,9 ± 129	410,9 ± 251,7	257,1 ± 148	306 ± 229,1	320,2 ± 226
Początkowy poziom parathormonu (pg/ml)		153,1 ± 96,2	231,8 ± 140,4	148,4 ± 90,8	163,1 ± 129,5	192 ± 152
Przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek na początku badania n (%)		16 (53,3)	17 (60,7)	16 (51,6)	9 (40,9)	16 (51,6)

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 65. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

Filipopoulos et al. 2011 [23]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Non-RCT, naprzemianległe, otwarte, jednośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIC.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Grecji.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Pacjenci poddani hemodializie, przyjmujący wcześniej preparaty wiążące fosforany, z kwasicią metaboliczną i hiperkalemią.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu w dawce do 4 500 mg na dobę, N=14.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chlorowodorek sewelameru w dawce do 7 200 mg na dobę, N=14.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>węglan lantanu przyjmowany wraz z posiłkiem w podzielonych dawkach, chlorowodorek sewelameru przyjmowany wraz z posiłkiem w podzielonych dawkach.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> faza wymywania (4 tygodnie), faza stosowania chlorowodoru sewelameru (24 tygodnie), faza stosowania węglanu lantanu (24 tygodnie), węglan lantanu podawano przez 24 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 56 tygodni.</p>	
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu HCO_3^- w surowicy krwi, • średnia wartość pH surowicy krwi, • średnia wartość poziomu potasu w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa. 	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z bezmoczem, poddani hemodializie, • pacjenci w stabilnym stanie klinicznym, • wszyscy pacjenci otrzymywali paricalcitol i/lub cynakalcet podczas badania, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca, choroba wątroby, nieprawidłowości w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe, naprzemianległe, przeprowadzone na mało licznej grupie.			



Tabela 66. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodoroku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

Kryteria		Węglan lantanu, chlorowodorek sewelameru N=14
Płeć, n	mężczyźni	12
	kobiety	2
Wiek, mediana [zakres]		59 [45; 78]
Etiologia niewydolności nerek, n	kłębuszkowe zapalenie nerek	4
	miażdżycopochodne stwardnienie nerki	2
	nefropatia śródmiąższowa	1
	torbielowatość nerek	2
	nieznana	5
Okres dializy w miesiącach, mediana [zakres]		72 [18; 228]
Liczba godzin dializy na tydzień, mediana [zakres]		13,5 [12; 15]

Tabela 67. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodoroku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Arenas i wsp. 2010 [24]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Non-RCT, prospektywne, w układzie równoległym, otwarte, jednośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIC.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Hiszpanii.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Pacjenci poddani hemodializie, przyjmujący wcześniej chlorowodorek sewelameru.</p> <p>Do grupy przyjmującej węglan lantanu włączono pacjentów nieodpowiadających prawidłowo na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub tych przyjmujących lek w dużych dawkach (pacjenci przyjmujący ≥ 9 tabletek chlorowodoroku sewelameru na dobę oraz z poziomem fosforu w surowicy krwi $>5,5$ mg/dl, pomimo leczenia chlorowodorkiem sewelameru).</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu (nie podano dawki), N=51.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> chlorowodorek sewelameru (nie podano dawki), N=68.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>węglan lantanu przyjmowany wraz z posiłkiem w podzielonych dawkach, chlorowodorek sewelameru-nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 12 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> ryzyko zgonu, odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom parathormonu (<800 pg/ml, 150-300 pg/ml, >150 pg/ml, <300 pg/ml) w surowicy krwi, odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom wapnia ($<9,5$ mg/dl) w surowicy krwi, odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom fosforu ($<5,5$ mg/dl) w surowicy krwi, odsetek pacjentów, u których osiągnięto założony poziom iloczynu wapniowo-fosforanowego ($<5,5$ mg/dl), profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 11 pacjentów 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci poddani hemodializie, • pacjenci leczeni chlorowodorkiem sewelameru w monoterapii lub wraz z innymi preparatami wiążącymi fosforany, przez ostatnich 6 miesięcy, • brak wcześniejszej terapii węglanem lantanu, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak stosowania preparatów wiążących fosforany, • brak stosowania chlorowodorku sewelameru.
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie nierandomizowane, otwarte, do grupy przyjmującej węglan lantanu włączani byli wyłącznie pacjenci nieodpowiadający na leczenie chlorowodorkiem sewelameru lub przyjmujący go w wysokich dawkach. Analiza początkowej charakterystyki pacjentów wykazała, iż w grupie przyjmującej węglan lantanu pacjenci byli istotnie statystycznie: młodszy, mieli wyższy początkowy poziom fosforu w surowicy krwi oraz iloczyn wapniowo-fosforanowy, przyjmowali wyższą dawkę cynakalcetu na dobę, a także większą ilość tabletek preparatów wiążących fosforany zawierających glin, wapń, większą ilość tabletek sewelameru oraz większą całkowitą liczbę tabletek jakichkolwiek preparatów wiążących fosforany (patrz tabela z początkową charakterystyką populacji).</p>	

Tabela 68. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem chlorowodorku sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Parametr		Węglan lantanu N=51	Chlorowodorek sewelameru N=68
Płeć, %	mężczyźni	65	60
Wiek, średnia±SD (lata)		58,6±14,9*	70,5±12,5*
Znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek		0,96±0,29	1,02 ±0,33
Wskaźnik dializy wg Daugirdas'a		1,59±0,29	1,65±0,24
Poziom hemoglobiny (g/dl)		12,4±1,5	12,1±1,33
Dawka erytropoetyny (U/kg/tydzień)		137,3±94,5	141,0±113,6
Wskaźnik oporności hemoglobinowej		11,9±9,3	12,2±10,5
Poziom parathormonu (pg/ml)		365,5±360,3	281,7±149,5
Poziom wapnia w surowicy krwi (mg/dl)		9,0±0,84	9,2±0,58
Poziom fosforu w surowicy krwi (mg/dl)		5,2±1,4*	4,1±0,9*
Iloczyn wapniowo-fosforanowy (mg ² /dl ²)		47,1±12,9*	38,3± 9,1*
Zawartość wapnia w dializacie		2,7±0,2	2,6± 0,2
Dawka alfakalcydolu (µg/tydzień)		1,3±2,2	1,3± 1,8
Dawka paricalcitolu (µg/tydzień)		0,9±4,3	0,6± 2,7
Dawka cynakalcetu (mg/tydzień)		16,4±32,8*	1,9± 8,9*
Preparaty wiążące fosforany zawierające glin (liczba tabletek/dzień)		1,2±1,8*	0,2± 0,8*
Preparaty wiążące fosforany zawierające wapń (liczba tabletek/dzień)		3,3±3,5*	1,9± 2,6*
Chlorowodorek sewelameru (liczba tabletek/dzień)		9,3±3,1*	4,5± 2,3*
Całkowita liczba tabletek jakichkolwiek preparatów wiążących fosforany (liczba tabletek/dzień)		13,9±5,5*	6,7± 3,6*

*raportowano istotność statystyczną różnicy pomiędzy grupami (p<0,05).



Tabela 69. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węgla lantanu w różnych dawkach postaci w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25]-[27].

Mehrotra i wsp. 2008 [25], Mehrotra i wsp. [26], Bhatti i współautorzy dla 2012 roku [27]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: ośrodki kliniczne w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Rok badania-nie podano.</p> <p>Sponsorzy: Shire Pharmaceuticals</p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperfosfatemią, poddawani hemodializie, otrzymujący wcześniej preparaty wiążące fosforany.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Faza wymywania: N=513</p> <p>Faza I: N=439</p> <p>Faza II: N=357</p> <p>Faza III: N=292.</p> <p><u>Nie podano liczebności grup przyjmujących lek w różnych dawkach.</u></p> <p>Schemat podania:</p> <p>Węgiel lantanu podawany podczas posiłków.</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (1-3. tydzień), otwarta I faza leczenia węglanem lantanu (1. tydzień), podwójnie zamaskowana II faza leczenia węglanem lantanu (4 tygodnie), otwarta III faza leczenia węglanem lantanu (4 miesiące).</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej, • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego • średnia wartość poziomu albumin w surowicy krwi, • stosowanie się do zaleceń lekarskich, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie podano 	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperfosfatemią (poziom fosforu >5,5 mg/dl na koniec fazy wymywania) • pacjenci poddani hemodializie 3 razy w tygodniu przez co najmniej 2 ostatnie miesiące, • pisemna zgodna na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci wymagający kontynuacji preparatami wiążącymi fosforany zawierającymi: wapń, magnez lub glin (dozwolone było stosowanie środków zobojętniających kwasy zawierających wapń w dawce ≤ 200 mg na dobę, • pacjenci nieotrzymujący nigdy preparatów wiążących fosforany, u których poziom fosforu wynosił ≤5,5 mg/dl, • pacjenci ze skorygowanym poziomem wapnia poza zakresem 8,4-10,2 mg/dl • poziom natywnego parathormonu ≥800 pg/ml, • podniesiony poziom transaminaz w surowicy (3 razy powyżej normy), • inne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, • niekontrolowana, współistniejąca choroba, • kobiety w ciąży lub karmiące. 		
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), nie podano liczebności grup przyjmujących lek w różnych dawkach.</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 70. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu w różnych dawkach w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25]-[27].

Parametr		Fazy badania				
		podzespół kadofeta N=512	Faza I N=433	Faza II pacjenci niepowodający na leczenie N=215	Faza II pacjenci powodający na leczenie N=142	Faza III N=292
Płeć n (%)	mężczyźni	323 (63)	268 (61)	135 (63)	89 (63)	184 (63)
	kobiety	190 (37)	171 (39)	80 (37)	53 (37)	108 (37)
Wiek, średnia [zakres] (lata)		54,9 (19-89)	54,5 (19-89)	56,7 (27-89)	51,6 (19-87)	55,4 (21-89)
Rasa (%)	biała	36	35	37	30	34
	czarna	48	49	46	54	50
	latynosi	13	13	14	13	12
	pozostali	3	4	3	4	3
Masa ciała, średnia±SD (kg)		84,9±22,7	84,6±23	83,6±23,6	88,7±22,2	85,0±22,1
Cukrzyca (%)		50	49	53	50	51
Wcześniejsza terapia preparatami wiązącymi fosforany (%)	chlorowodorek sewelameru	43,5	-	-	-	-
	octan wapnia	31,5	-	-	-	-
	węglan wapnia	9,1	-	-	-	-
	pozostałe	16,0	-	-	-	-
Okres dializy w latach średnia±SD		3,9±4,2	3,9±4,0	3,8±3,9	3,8±4,5	3,8±4,2

Tabela 71. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28]-[29].

Napis: 2011 [28], http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00560530 [29]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie naprzemianległym, otwarte, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek kliniczny w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Rok badania-nie podano.</p> <p>Sponsorzy: <i>Shire US Inc</i></p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Pacjenci poddawani hemodializie, otrzymujący wcześniej preparaty wiążące fosforany.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: węglan lantanu podawany w formie tabletek do żucia w dawce do 1000 mg/dobę, N=11.</p> <p>Grupa kontrolna: węglan lantanu podawany w formie proszku w dawce do 1000 mg/dobę,</p>	<p>Okres leczenia: faza wymywania (1. tydzień), faza leczenia węglanem lantanu podawanym w formie tabletek do żucia lub w formie proszku (4 tygodnie), faza wymywania (1. tydzień), faza leczenia węglanem lantanu podawanym w formie tabletek do rozgryzania lub do żucia (4 tygodnie).</p> <p>Okres obserwacji: 10 tygodni.</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p>



	<p>N=11.</p> <p>Schemat podania: Węglan lantanu podawany 3 razy na dobę, podczas posiłków.</p>	<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej, średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi, średnia wartość poziomu albumin w surowicy krwi, profil bezpieczeństwa.
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> brak 	
<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, poddani hemodializie przez co najmniej 3 ostatnie miesiące, poziom fosforu > 5,5 mg/dl na koniec fazy wymywania, pacjenci przyjmujący preparaty wiążące fosforany w stabilnej dawce i/lub witaminę D (jeśli została wcześniej przepisana) przez co najmniej jeden miesiąc przed włączeniem do badania, pisemna zgodna na udział w badaniu. 		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> brak odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie preparatami wiążącymi fosforany, brak stosowania się do zaleceń lekarskich, poważna nadczynność przytarczyc definiowana jako poziom natywnego parathormonu > 500 pg/ml, stosowanie środków zobojętniających kwasy zawierających: wapń, magnez lub glin, stosowanie jakichkolwiek leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed randomizacją.
<p>Komentarz i ograniczenia badania</p> <p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, z grupami naprzemianległymi, niewielka liczebność włączonej populacji.</p>		

Tabela 72. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28]-[29].

Parametr		Węglan lantanu N=11
Płeć, n	mężczyźni	7
	kobiety	4
Wiek, średnia±SD (lata)		55,5±13,7

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Badania włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu

Tabela 73. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [99]-[105].

Freemont i wsp. 2005 [99], [105]; B. Kasper i wsp. 2003 [100]; B. Kasper i wsp. 2004 [101]; Tawara i wsp. 2003 [102]; Freeman i wsp. 2004 [103]; [104]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 18 ośrodków w 12 krajach.</p> <p>Rok badania-nie podano.</p> <p>Sponsorzy: <i>Shire Pharmaceuticals Development Ltd.</i></p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu w dawce do 3 750 mg na dobę, N=49.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> węglan wapnia w dawce do 9 000 mg na dobę, N=49.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Węglan lantanu przyjmowany podczas posiłków.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 52 tygodnie.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 56 tygodni.</p>	
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p>	<p>Oceniane punkty końcowe</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • brak 	<ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu kalcytriolu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku powyżej 18. lat, • pacjenci rozpoczynający hemodializę lub ciągłą, ambulatoryjną dializę otrzewnową w okresie do 12 tygodni przed randomizacją, • pacjenci ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek rozpoczynający dializę przed randomizacją, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • biopsja kości z grzebienia biodrowego w ciągu ostatnich 5 lat, • transplantacja nerki w ciągu ostatniego miesiąca, • kobiety w ciąży lub karmiące, • kobiety w okresie rozrodczym, niestosujące skutecznych metod antykoncepcji, • poważna hipokalcemia mająca potencjalny, negatywny wpływ na stan kości, • współistniejąca terapia: bisfosfonianami, sukralfatami, kortykosteroidami, cyklosporyną. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>			



Tabela 74. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [99]-[105].

Parabaty		Węgiel lantanu N=49	Węgiel wapniowy N=49
Płeć, n (%)	mężczyźni	31 (63)	28 (57)
	kobiety	18 (37)	21 (43)
Wiek, średnia±SD [min-max] (lata)		55,9±13,5 [27; 80]	54,0±15,2 [18; 75]
Wysokość ciała, średnia±SD [min-max] (cm)		170,0±10,2 [144; 190]	166,7±11,3 [134; 188]
Rasa, n (%)	kaukaska	45 (92)	46 (94)
	czarna	0 (0)	0 (0)
	azjatycka	1 (2)	1 (2)
	mieszana	2 (4)	2 (4)
	orientalna	0 (0)	0 (0)
	hiszpańska	0 (0)	0 (0)
	inna	1 (2)	0 (0)

Tabela 75. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [106]-[110].

Melchior i wsp. 2008 [106], [107], Hutchison i wsp. 2003 [108], Hutchison i wsp. 2002 [109], Speake i wsp. 2003 [110]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 67 ośrodków klinicznych w 4 krajach: Wielka Brytania, Niemcy, Belgia, Holandia.</p> <p>Rok badania-wrzesień 1998-październik 1999.</p> <p>Sponsorzy: nie podano.</p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węgiel lantanu w dawce do 3 000 mg na dobę, N=533.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> węgiel wapnia w dawce do 9 000 mg na dobę, N=267.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Węgiel lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia, 3 razy na dobę podczas posiłków.</p> <p>Węgiel wapnia podawany doustnie w postaci tabletek do żucia, 3 razy na dobę podczas posiłków.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 6 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy [106], 3,5 roku [107]</p>
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • podano 	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, • średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego, • średnia wartość poziomu 25-hydroksywitaminy D₃ w surowicy krwi, • średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, • pacjenci poddawani hemodializie 3 razy w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące (w tym również pacjenci po transplantacji nerki), • kobiety w okresie rozrodczym tylko w przypadku stosowania skutecznych metod antykoncepcji, • pacjenci z poziomem fosforu w surowicy krwi >5,58 mg/dl, 	<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważna hiperkalcemia: poziom wapnia w surowicy krwi >10,55 mg/dl (2,65 mmol/l), • poważna nadczynność przytarczyc (poziom parathormonu w surowicy krwi >1,000 ng/l), • inne klinicznie znaczące nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych (za wyjątkiem markerów niewydolności nerek), • kobiety w ciąży lub karmiące,

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



<p>po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosforany,</p> <ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • nosicielstwo wirusa HIV, • żółtaczkę typu B lub C, • schorzenia wątroby, • zagrażające życiu choroby nowotworowe, • szpiczak mnogi, • padaczka, • uzależnienie od alkoholu lub leków w ciągu ostatnich 2 lat, • stosowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 30 dni, • pacjenci, którzy w opinii badaczy mogli nie stosować się do zaleceń lekarskich, • z badania wycofywano pacjentów, u których wystąpiła hiperkalcemia (poziom wapnia w surowicy krwi $\geq 11,94$ mg/dl lub $3,00$ mmol/l), dla których dalsze leczenie mogło być szkodliwe, u których wystąpiły zaburzenia w zaplanowanym protokole leczenia lub nie nastąpiła kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi podczas 5 tygodni dostosowywania dawki.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).	

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [106]-[110].

Parametr		Węglan lantanu N=510	Węglan wapnia N=257
Płeć n (%)	mężczyźni	341 (66,9)	164 (63,8)
Wiek, średnia \pm SD [zakres] (lata)		57,0 \pm 14,3 [19; 87]	58,4 \pm 13,38 [21; 85]
Masa ciała, średnia \pm SD [zakres] (kg)		75,1 \pm 15,4 [40,4; 153,4]	73,7 \pm 14,9 [37,6; 138,0]
Okres hemodializy, średnia \pm SD (miesiące)		42,9 \pm 39,0	43,8 \pm 43,9
Resztkowa czynność nerek, n (%)		300 \pm 62,0	154 \pm 63,6
Wcześniejsza transplantacja nerki, n (%)		63 \pm 12,4	33 \pm 12,8



Tabela 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węgla lantanu względem węgla wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [111]-[112].

Shigematsu i wsp. 2008 [111], http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=Shigematsu+2008&rank=1 [112]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 31 ośrodków badawczych w Japonii.</p> <p>Rok badania-nie podano.</p> <p>Sponsorzy: Bayer Yakuhin Ltd.</p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana</u>: węgiel lantanu w dawce do 2 250 mg na dobę, N=126.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: węgiel wapnia w dawce do 4 500 mg na dobę, N=132.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: 8 tygodni.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 8 tygodni.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi, odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkalcemia, profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> nie podano 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> japońscy pacjenci w wieku ≥ 20 lat poddawani hemodializie, pacjenci z hiperfosfatemią (poziom fosforu w surowicy krwi przed dializą $\geq 5,6$ mg/dl i <11 mg/dl po 1 tygodniu okresu odstawienia od stosowanych poprzednio preparatów wiążących fosforany). 		<ul style="list-style-type: none"> poziom fosforu w surowicy krwi przed dializą $\geq 10,0$ mg/dl na początku okresu odstawienia od stosowanych poprzednio preparatów wiążących fosforany lub $11,0$ mg/dl podczas okresu odstawienia, poziom wapnia w surowicy krwi $< 7,0$ mg/dl lub $\geq 11,0$ mg/dl na początku okresu odstawienia od stosowanych poprzednio preparatów wiążących fosforany, poziom natywnego parathormonu w surowicy krwi $\geq 1,000$ pg/ml na początku okresu odstawienia od stosowanych poprzednio preparatów wiążących fosforany. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie randomizowane (podano opis metody randomizacji-system numerów losowych), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>			

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 78. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [111]-[112].

Parametr		Węglan lantanu N= 126	Węglan wapnia N= 132
Płeć, n (%)	mężczyźni	87 (69)	87 (66)
	kobiety	39 (31)	45 (34)
Wiek, średnia±SD (lata)		58,8±10,5	56,1±11,5
Wysokość ciała, średnia±SD (cm)		162,3±8,2	161,3±8,8
Masa ciała, średnia±SD (kg)		60,4±12,4	58,9±11,0
Okres dializy, średnia±SD (lata)		9,8±7,3	9,7±7,2
Wartość parametrów laboratoryjnych na koniec fazy wymywania, średnia±SD	przeddializacyjny poziom fosforu w surowicy krwi (mg/dl)	8,35±1,38	8,38±1,42
	poziom wapnia w surowicy krwi (mg/dl)	9,02±0,69	9,05±0,64
	iloczyn wapniowo-fosforanowy (mg ² /dl ²)	74,44±14,63	77,04±13,24
Poziom natywnego parathormonu w surowicy krwi (pg/ml), mediana [zakres]		257,0 [37,0; 128,0]	326,0 [8,0; 1090,0]
Przyczyna choroby nerek, n (%)	przewlekłe, kłębuszkowe zapalenie nerek	69 (55)	72 (55)
	cukrzyca	27 (21)	21 (16)
	inne	17 (13)	20 (15)

Tabela 79. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [113]-[120].

Spasovski i wsp. 2006 [112], Spasovski i wsp. 2003 [114], [115], [116], Spasovski i wsp. 2004 [117], Spasovski i wsp. 2005 [118], [120] Sikole i wsp. 2002 [119]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte [115], [119], [120] jednoosrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 1 ośrodek w Macedonii.</p> <p>Rok badania: nie podano.</p> <p>Sponsorzy: <i>Shire Pharmaceutical Development.</i></p> <p>Opublikowane - tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu w dawce do 3 000 (3 750 [114], [115], [119]) mg na dobę, N=12 (10 [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120]).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> węglan wapnia w dawce do 4 000 (9 000 [114], [115], [119]) mg na dobę, N=12 (10 [114], [115], [116], [117], [118], [119], [120]).</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Leki podawane podczas posiłków, 3 razy na dobę [115].</p>	<p>Okres leczenia: 12 miesięcy.</p> <p>Okres obserwacji (w odniesieniu do stosowania węglanu lantanu): 13 miesięcy.</p>	
		Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
		• brak	<ul style="list-style-type: none"> średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi, średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi, średnia wartość poziomu 25-hydroksywitaminy D₃ (1,25-(OH)D₃) w surowicy krwi, średnia wartość kalcytriolu (25-(OH)₂D₃) w surowicy krwi, średnia wartość natywnego poziomu parathormonu w surowicy krwi, profil bezpieczeństwa.



Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci rozpoczynający dializę w okresie do 12 tygodni przed randomizacją, pacjenci wymagający stosowania doustnych preparatów wiążących fosforany w celu kontroli poziomu fosforu. ze zdiagnozowaną przewlekłą chorobą nerek rozpoczynający dializę przed randomizacją, pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> hipokalcemia, poważne zaburzenia przewodzenia pokarmowego, wcześniejsze leczenie kortykosteroidami lub bisfosfonianami.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).	

Tabela 80. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [113]-[120].

Parametr		Węgiel lantanu N=12	Węgiel wapnia N=12
Płeć, (%)	mężczyźni	(60)	(60)
Wiek, średnia±SD (lata)		55±10	57±10
Przyczyna choroby nerek (%)	nadciśnienie	(30)	
	śródmiażdżowa choroba nerek	(25)	
	torbielowatość nerek	(20)	
	cukrzyca	(20)	
	kłębuszkowe zapalenie nerek	(5)	
Wartość parametrów laboratoryjnych na początku badania, średnia±SD (w surowicy krwi)	poziom fosforu (mM)	1,58±0,24	1,76±0,39
	poziom wapnia (mM)	2,13±0,20	2,27±0,23
	poziom natywnego parathormonu (pmol/l)	35,6±21,5	27,7±28,7
	poziom specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy (µg/l)	14,8±10,6	22,1±34,5
	poziomu 25-hydroksywitaminy D ₃ (1,25-(OH)D ₃) (pg/ml)	48,6±18,2	51,2±17,3
	poziom kalcytriolu (25-(OH) ₂ D ₃) (nmol/l)	48,3±33,2	43,5±31,1
	poziom całkowitej alkalicznej fosfatazy (U/l)	74,4±32,9	110,5±101,9
	poziom aminotransferazy alaninowej (U/l)	8,4±1,8	20,6±37,6
	poziom gamma-glutamylotranspeptydazy (U/l)	31,4±17,5	71,8±49,2
	poziom lantanu (ng/ml)	<0,03	<0,03
Poziom lantanu w kościach (µg/g)		0,048±0,02	0,044±0,02
Liczba osteoblastów (%)		14,45±7,92	12,95±13,62
Wskaźnik kostnienia (µm ² /mm ² /dzień)		15,9±16,21	12,09±13,22
Objętość osteoidu (%)		8,01±16,61	5,45±10,74
Wskaźnik mineralizacji (µm/dzień)		0,64±0,38	0,39±0,37

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 81. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [121].

Tabela 81. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [121]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: w Australii.</p> <p>Rok badania: czerwiec 2007-maj 2008.</p> <p>Sponsorzy: <i>Shire Pharmaceuticals</i>.</p> <p>Opublikowane: tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p><u>Grupa badana:</u> węglan lantanu, N=22.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> węglan wapnia, N=23.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Leki podawane doustnie podczas posiłków, 3 razy na dobę.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> 18 miesięcy.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 18 miesięcy.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia zmiana w stopniu zwapnienia aorty względem wartości początkowej, średnia zmiana w stopniu zwapnienia tętnicy udowej powierzchniowej, <ul style="list-style-type: none"> gęstość mineralna kości, osoczowe parametry zmian mineralnych i kostnych związanych z przewlekłą chorobą nerek, profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 pacjentów
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18-80 lat, poddani hemodializie przez co najmniej 3 miesiące, do fazy randomizowanej włączani byli pacjenci z hiperfosfatemią (poziom fosforu w surowicy krwi $\geq 1,6$ mmol/l, po odstawieniu stosowanych wcześniej preparatów wiążących fosforany, pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> przeciwwskazania do stosowania węglanu lantanu obejmujące: ciężką, aktywną chorobę wrzodową żołądka, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, chorobę Crohna, konieczność wykonywania długotrwałych lub nocnych dializ, planowany zabieg paratyroidektomii lub funkcjonujący przeszczep nerki w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, przewidywana długość życia poniżej 3 miesięcy.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane (podano opis metody randomizacji-komputerowo generowana-blokowa), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>		



Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węgla wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [121].

Parametr		Węgiel wapnia n=22	Węgiel wapnia n=23
Płeć (%)	mężczyźni	54,6	73,9
Wiek, średnia±SD (lata)		56,0±15,2	58,8±14,9
Cukrzyca (%)		36,4	39,1
BMI, średnia±SD (kg/m ²)		28,3±8,2	28,0±5,9
Choroba sercowo-naczyniowa (%)		36,4	52,2
Przyczyna choroby nerek (%)	cukrzyca	31,8	34,8
	kłębuszkowe zapalenie nerek	18,2	30,4
	nadciśnienie	9,1	8,7
	refluks moczowy	18,2	13,0
	inne	22,7	13,0
Okres dializy, średnia±SD (miesiące)		38,8±42,9	42,3±46,6
Czas hemodializy (godziny/tydzień)		12,8±1,4	13,3±1,1
Wcześniejsza transplantacja (%)		27,3	13,0
Wcześniejsza paratyroidektomia (%)		18,2	17,4
Stosowanie statyn (%)		54,6	52,2
Stosowanie enzymu konwertującego angiotensynę lub blokerów receptora angiotensyny II (%)		31,8	30,4
Stosowanie kalcytriolu (%)		63,6	60,9
Wartość parametrów laboratoryjnych, średnia±SD (w surowicy krwi)	poziom wapnia (mmol/l)	2,32±0,15	2,22±0,18
	poziom fosforu (mmol/l)	1,94±0,09	2,14±0,45
	iloczyn wapniowo-fosforanowy (mmol ² /l ²)	4,48±1,11	4,72±0,91
	poziom parathormonu (pmol/l)	38,1± 21,2	44,8±57,8
	poziom alkalicznej fosfatazy (U/l)	98,0±67,6	101,3±64,7
	poziomu 25(OH) witaminy D (nmol/l)	46,7±20,5	47,0±18,3
	całkowity cholesterol (mmol/l)	4,2±1,1	3,9±0,9
	trójglicerydy (mmol/l)	2,0±1,1	1,9±1,4
	albuminy (g/l)	36,2±3,5	36,1±3,9
	białko C-reaktywne (mg/l)	9,3±10,8	11,6±12,7
	ciśnienie skurczowe (mm/Hg)	128,2±13,1	131,5±18,7
	ciśnienie rozkurczowe (mm/Hg)	72,5±7,8	74,3±11,5

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 83. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [122].

Lee i wsp. 2013 [122]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA. Ośrodki: Korea. Rok badania-2008-2009. Sponsorzy: nie podano Opublikowane-tak. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Liczebność grup: <u>Grupa badana</u>: węglan lantanu w dawce początkowej 1500 mg/dobę, N=20. <u>Grupa kontrolna</u>: węglan wapnia w dawce początkowej 3 g/dobę, N=30. Schemat podania: Nie podano.</p>	<p>Okres leczenia i obserwacji: 24 tygodnie.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom wapnia w surowicy krwi, • poziom fosforu w surowicy krwi, • iloczyn wapniowo-fosforanowy, • poziom parathormonu w surowicy krwi, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 pacjentów 	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku >18 lat, • pacjenci poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przez co najmniej 6 miesięcy, • poziom fosforu w osoczu $\geq 5,6$ mg/dl, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • poważna nadczynność przytarczyc, • poziom nieuszkodzonego parathormonu w osoczu ≥ 1000 pg/ml, • poważna hipokalcemia (poziom wapnia <7,5 mg/dl), • niekontrolowana cukrzyca (HbA1c $\geq 9,5\%$), • przewlekła choroba wątroby, • sepsa, • nowotwór złośliwy, • przyjmowanie doustnych leków immunosupresyjnych, • uszkodzenie serca (klasa NYHA >3), • niestosowanie się do zaleceń lekarskich.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).</p>		

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem węglanu wapnia w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [122].

Parametr		Węglan lantanu N=20	Węglan wapnia N=30
Płeć, n	mężczyźni	11	11
	kobiety	9	19
Wiek, średnia±SD (lata)		48,25±11,06	51,80±11,62
Okres dializy, średnia±SD (miesiące)		55,73±48,09	69,67±53,89
Wysokość ciała, średnia±SD (cm)		165,89±8,84	159,53±8,48
Masa ciała, średnia±SD (kg)		70,25±8,58	59,86±11,22
Wskaźnik masy ciała (kg/m ²)		25,52±2,46	23,40±3,08
Skurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		126,05±18,81	138,13±23,21
Rozkurczowe ciśnienie krwi (mmHg)		78,45±12,12	86,33±14,32
Tętno (uderzenia serca na minutę)		75,40±9,60	75,70±8,73
Przyczyna choroby nerek, n	nadciśnienie	7	11
	cukrzyca	6	5
	kłębuszkowe zapalenie nerek	7	9
	inne	0	5

Tabela 85. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania węglanu lantanu względem standardowej terapii w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [123]-[137].

Fien i wsp. 2005 [123], Finkelstein [133], [134], 2004 [132], 2003 [131], [136], [137], Wilson i wsp. 2009 [124], Malluche i wsp. 2004 [127], 2005 [126], 2006 [129], 2007 [128], 2008 [125], Altmann i wsp. 2007 [130], Joy i wsp. 2002 [135]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, w układzie równoległym, otwarte, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 110 ośrodków klinicznych w Stanach Zjednoczonych, Portoryko, Polsce i Południowej Afryce.</p> <p>Rok badania-nie podano.</p> <p>Sponsorzy: nie podano</p> <p>Opublikowane-tak.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 2/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek poddawani hemodializie.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: węglan lantanu w dawce do 3000 mg/dobę, N=682 [123], N=647 [131], [136], [137], N=680 [132], N=616 [135].</p> <p>Grupa kontrolna: standardowo stosowana terapia (przyjmowane wcześniej preparaty wiążące fosforany), N=677 [123], N=642 [131], [136], [137], N=674 [132], N=612 [135].</p> <p>Referencja Altmann i wsp. 2007 [130] dotyczyła oceny funkcji poznawczych w subpopulacji 360 pacjentów.</p> <p>Referencje: Malluche i wsp. 2004 [127], 2005 [126], 2006 [129], 2007 [128], 2008 [125], dotyczyły oceny stanu kości w subpopulacji odpowiednio: N=197, N=206, N=99, N=99, N=211 pacjentów.</p> <p>Schemat podania:</p> <p>Leki podawane podczas posiłków.</p>	<p>Okres leczenia: 2 lata.</p> <p>Okres obserwacji: 2 lata [123], [124].</p>	
		Oceniwane punkty końcowe	
		<ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu wapnia w surowicy krwi (<5,9 mg/dl), <ul style="list-style-type: none"> ryzyko zgonu [124], ryzyko zgonu u pacjentów ≥65 roku życia [124], poziom wapnia w surowicy krwi, iloczyn wapniowo-fosforanowy, poziom parathormonu w surowicy krwi, <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa. 	

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Chorzy utraceni z okresu obserwacji	
• 22 pacjentów	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 12 lat, • pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializie 3 razy w tygodniu w okresie co najmniej 2 miesięcy przed randomizacją, 	<ul style="list-style-type: none"> • poziom wapnia $< 7,9$ mg/dl, • wcześniejsze operacje przewodu pokarmowego, • choroby przewodu pokarmowego takie jak: niekontrolowane wrzody żołądka, choroba Crohna, • czynne krwawienie z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • nowotwory przewodu pokarmowego (obecne lub poddane terapii do 5. lat przed rozpoczęciem badania), • 3-krotnie podniesiony poziom enzymów wątrobowych (ALT, AST), • zagrażające życiu nowotwory lub szpiczak mnogi, • nosicielstwo wirusa HIV, • stosowanie jakichkolwiek leków eksperymentalnych w okresie 30 dni przed randomizacją, • kobiety w ciąży lub karmiące, • kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji).	

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania węglanu lantanu względem standardowej terapii w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [123]-[137].

Parametr		Węglan lantanu N=483	Standardowa terapia N=417
Płeć, n (%)	mężczyźni	390 (57)	415 (61)
	kobiety	292 (43)	262 (39)
Wiek, średnia±SD (lata)		53,8±14,6	54,9±14,4
Wysokość ciała, średnia±SD (cm)		169,7±11,2	170,7±10,9
Masa ciała (po dializie), średnia±SD (kg)		80,6±21,8	81,0±21,3
Przyczyna choroby nerek, n (%)	cukrzyca	235 (34)	236 (35)
	nadciśnienie	213 (31)	192 (28)
	kłębuszkowe zapalenie nerek	82 (12)	92 (14)
	inne	152 (22)	157 (23)
Rasa, n (%)	kaukaska	303 (44)	314 (46)
	czarna	301 (44)	275 (41)
	hiszpańska	56 (8)	56 (8)
	azjatycka/pacyficzna	3 (<1)	13 (2)
	rodowici amerykańscy	6 (1)	6 (1)
	inna	13 (2)	13 (2)
Kraj pochodzenia, n (%)	Stany Zjednoczone	652 (95,6)	652 (96,3)
	Puerto Rico	3 (0,4)	1 (0,1)
	Polska	7 (1,0)	6 (0,9)
	Południowa Afryka	20 (2,9)	18 (2,7)
Wcześniejsza terapia preparatami wiążącymi fosforany, n (%)	octan wapnia	295 (43)	291 (43)
	węglan wapnia	246 (36)	237 (35)
	chlorowodorek sewelameru	101 (15)	108 (16)
	inne (zawierające magnez i glin)	30 (4)	30 (4)
	brak danych	9 (1)	11 (2)
	brak wcześniejszej terapii	1 (<1)	0 (0)
Wcześniejsza transplantacja nerki, n (%)		85 (12)	80 (12)
Okres dializy, średnia±SD (lata)		3,9±3,4	3,8±3,2

Charakterystyki badań o niższej wiarygodności oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach przedstawione zostały w rozdziale 14.7.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenianu i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenianu i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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



14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 36 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, opisane w 53 referencjach [30]-[82]. Odnaleziono:

- 5 badań będących kontynuacją randomizowanych prób klinicznych [30]-[31], [32], [33]-[36], [37]-[40], [41]-[43],
- jedno badanie z historyczną grupą kontrolną [44],
- 9 badań bez grupy kontrolnej [45]-[46], [47], [48], [49]-[51], [52]-[53], [54], [55], [56], [57],
- 25 opisów przypadków [58]-[82].

W tym rozdziale omówiono również wyniki nierandomizowanych, otwartych, bez grupy kontrolnej, faz randomizowanych badań klinicznych porównujących zastosowanie węglanu lantanu z placebo [5]-[8], [9]-[13], [14]-[15], [16].

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

14.7.1. Nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej, fazy dostosowywania dawki badań randomizowanych

Joy i wsp. 2003 [5]-[8]. Badanie Joy i wsp. 2003 [5]-[8] jest randomizowanym badaniem klinicznym, dotyczącym porównania stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddanych hemodializie. Szczegółowy opis badania przedstawiony został w rozdziale 5.2. Poniżej przedstawiono wyniki dla nierandomizowanej, otwartej fazy badania bez grupy kontrolnej (faza dostosowywania dawki), w której pacjenci po okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1.-3. tydzień badania), i u których wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi $> 5,9$ mg/dl (N=126), rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej 750 mg na dobę. Faza dostosowywania dawki węglanu lantanu trwała 6 tygodni [5].

Hutchison i wsp. 2004 [9]-[13]. Referencja [13] odnosi się do randomizowanego badania klinicznego Al-Baaj i wsp. 2005 [9]-[13], dotyczącego porównania stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Szczegółowy opis badania przedstawiony został w rozdziale 5.2.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Poniżej przedstawiono wyniki dla nierandomizowanej, otwartej fazy badania bez grupy kontrolnej (faza dostosowywania dawki), w której pacjenci po okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, pierwsze 2 tygodnie badania), i u których wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi w zakresie 1,3-1,8 mmol/l (N=59), rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej 375 mg na dobę. Faza dostosowywania dawki węglanu lantanu trwała 4 tygodnie [13].

Chiang i wsp. 2005 [14]-[15]. Badanie [14]-[15] jest randomizowanym badaniem klinicznym, dotyczącym porównania stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddanych hemodializie. Szczegółowy opis badania przedstawiony został w rozdziale 5.2. Poniżej przedstawiono wyniki dla nierandomizowanej, otwartej fazy badania bez grupy kontrolnej (faza dostosowywania dawki), w której pacjenci po okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 1.-3. tydzień badania), i u których wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,6 mg/dl (N=73), rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej 750 mg na dobę. Faza dostosowywania dawki węglanu lantanu trwała 4 tygodnie [14].

Xu i wsp. 2013 [16]. Badanie [16] jest randomizowanym badaniem klinicznym, dotyczącym porównania stosowania węglanu lantanu względem placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Szczegółowy opis badania przedstawiony został w rozdziale 5.2. Poniżej przedstawiono wyniki dla nierandomizowanej, otwartej fazy badania bez grupy kontrolnej (faza dostosowywania dawki), w której pacjenci po okresie odstawienia stosowanych dotychczas leków wiążących fosforany (faza wymywania, 0.-3. tydzień badania), i u których wystąpiła hiperfosfatemia definiowana jako poziom fosforu w surowicy krwi > 5,5 mg/dl (N=258), rozpoczęli leczenie węglanem lantanu w dawce początkowej 1 500 mg na dobę. Faza dostosowywania dawki węglanu lantanu trwała 4 tygodnie [16].

Analiza skuteczności klinicznej

Tabela 88. Średnia wartość poziomu fosforu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13], [14], [16].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badawcza względem czasu **	Średnia wartość poziomu wartości na koniec fazy wymywania**	Wartość p**
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [mg/dl] N=126#	koniec fazy wymywania	[5]	7,55	nie dotyczy	
	1. tydzień fazy dostosowywania dawki		7,15	bd.	<0,0001
	2. tydzień fazy dostosowywania dawki		6,36		
	koniec fazy dostosowywania dawki		5,55	bd.	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi ±SD [mg/dl]	koniec fazy wymywania (N=73)	[14]	7,7±1,5	nie dotyczy	
	koniec fazy dostosowywania dawki (N=61)		5,7±1,4	-2,00 [-2,49; -1,51]*	<0,05*
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi mmol/l [zakres]	przed włączeniem do badania (N=59)	[13]	1,80 (1,68-1,91)	nie dotyczy	
	koniec fazy wymywania (N=59)		2,26 (2,17-2,34)	nie dotyczy	
	1. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=56)		2,15 (2,04-2,26)	-0,10	bd.
	2. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=54)		2,02 (1,90-2,13)	-0,23	
	3. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=51)		1,81 (1,71-1,92)	-0,42	
	4. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=50)		1,70 (1,60-1,80)	-0,52	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi mmol/l±SD	koniec fazy wymywania	[16]	2,41±0,50	^	^
	4. tydzień fazy dostosowywania dawki		1,64±0,46 (pacjenci zrandomizowani do grupy przyjmującej węglan lantanu) 1,71±0,49 (pacjenci zrandomizowani do grupy placebo)		

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [13], [14], [16] # ilość pacjentów na koniec fazy wymywania.

^ brak możliwości obliczenia różnicy pomiędzy grupami ze względu na brak podania sumarycznej wartości poziomu fosforu na koniec fazy dostosowywania dawki dla obu grup łącznie.

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Autorzy badania Joy i wsp. 2003 podali, że już po pierwszym tygodniu stosowania węglanu lantanu obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu fosforu w surowicy krwi ($p < 0,0001$) [5]. Po 4. tygodniach fazy dostosowywania dawki węglanu lantanu u 61,6% pacjentów raportowano prawidłowy poziom fosforu w osoczu [16].

Tabela 89. Średnia wartość poziomu wapnia w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu	Średnia zmiana względem wartości na koniec fazy wymywania**	Wartość p**
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi [mg/dl]	przed rozpoczęciem badania	[5]	8,76	nie dotyczy	
	koniec fazy wymywania		8,44		
	koniec fazy dostosowywania dawki		8,80	bd.	bd.
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi średnia, (zakres) [mmol/l]	przed włączeniem do badania (N=59)	[13]	2,43 (2,36-2,51)	nie dotyczy	
	koniec fazy wymywania (N=59)		2,28 (2,36-2,51)		
	1. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=56)		2,27 (2,20-2,34)	0,00	bd.
	2. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=54)		2,31 (2,25-2,37)	0,04	
	3. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=51)		2,33 (2,27-2,38)	0,05	
	4. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=50)		2,33 (2,27-2,40)	0,06	

* wartości obliczone przez Autorów analizy. **wartości podane w publikacjach [5], [13]

Autorzy badania Chiang i wsp. 2005 podali, że w czasie trwania badania poziom wapnia w surowicy był stabilny (na koniec badania zmiany poziomu wapnia względem wartości początkowej mieściły się w zakresie -0,03 do -0,12 mg/d) [14]. Autorzy badania Xu i wsp. 2013 raportowali, iż na koniec fazy dostosowywania dawki węglanu lantanu, poziom wapnia obniżył się o 0,03 mmol/l, w porównaniu do końca fazy wymywania ($p = 0,014$) [16].

Tabela 90. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Referencja	Grupa badana węglan lantanu [mg/dobę]**
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	przed rozpoczęciem badania	[5]	54,05
	koniec fazy wymywania		63,74
	4.-6. tydzień fazy dostosowywania dawki [zakres]		[47,39; 49,87]

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [5].

Autorzy badania Chiang i wsp. 2005 podali, że iloczyn wapniowo-fosforanowy w czasie wzrósł w fazie wymywania i obniżył się w fazie dostosowywania dawki węglanu lantanu [14].

Tabela 91. Średnia wartość poziomu parathormonu w poszczególnych fazach badania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [5], [13].

Analizowany parametr kliniczny	Faza badania	Wartości	Referencja	Grupa badana węglan lantanu**	Średnia zmiana względem wartości na koniec fazy wymywania**	Wartość p**
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi [pg/ml]	przed rozpoczęciem badania		[5]	192	nie dotyczy	
	1. tydzień fazy dostosowywania dawki	-		246	bd.	bd.
	4. tydzień fazy dostosowywania dawki			216		
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi [ng/l]	przed rozpoczęciem badania (N=53)	średnia [95% CI]	[13]	167 [118; 216]	nie dotyczy	
		mediana (zakres)		117 (5-947)		
	2. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=46)	średnia [95% CI]		245 [142; 348]	81	bd.
		mediana (zakres)		185 (5-2166)	29,0 [-14,7; 72,7]	>0,05*
	4. tydzień fazy dostosowywania dawki (N=43)	średnia [95% CI]		182 [133; 231]	18	bd.
		mediana (zakres)		143 (9-746)	12,0 [-26,9; 50,9]	>0,05*

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5], [13].

Autorzy badania Chiang i wsp. 2005 podali, że w czasie trwania badania poziom parathormonu był stabilny i utrzymywał się w zalecanych wartościach (150-300 ng/l) [14].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Analiza profilu bezpieczeństwa

Podczas całego okresu trwania badania Joy i wsp. 2003 [5] działania niepożądane wystąpiły u 134/163 (82,2%) pacjentów. Do najczęściej zgłaszanych należały: nudności (18,4%), wymioty (13,5%), zapalenie śluzówki nosa (12,3%). W okresie dostosowywania dawki leku działania niepożądane raportowano u 102/126 (81,0%) pacjentów, z czego 27/126 (21,4%) chorych doświadczyło działań niepożądanych sklasyfikowanych jako związane z zastosowanym leczeniem. Spośród 10 pacjentów, którzy wycofali się z badania w fazie dostosowywania dawki z powodu działań niepożądanych (nieobejmujących zgonu), u 6. pacjentów raportowano nudności związane z zastosowanym leczeniem, a u jednego nadciśnienie związane z zastosowanym leczeniem. Poważne działania niepożądane raportowano u 16/163 (9,8%) chorych w fazie wymywania (brak przyjmowania leków), 16/126 (12,7%) pacjentów w fazie dostosowywania dawki węglanu lantanu oraz 8/94 (8,5%) w fazie randomizowanej. Do poważnych działań niepożądanych raportowanych w grupie przyjmującej węglan lantanu należały: ból brzucha, zapalenie żołądka i jelit, arytmia komorowa i dusznica bolesna. Ogółem, 13/126 (10,3%) pacjentów przyjmujących węglan lantanu zaprzestało leczenia z powodu występujących działań niepożądanych (nie uwzględniając zgonów). W trakcie badania zmarło 3. chorych – 2. podczas fazy wymywania i jeden w trakcie dostosowywania dawki leku (żaden zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem) [5]. W fazie dostosowywania dawki raportowano następujące działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące u 11. pacjentów: nudności, 5. pacjentów: zaparcia, biegunka, wymioty, 2. pacjentów: ból brzucha, dyspepsja, świąd, 1. pacjenta: nadciśnienie, zawroty głowy, ból głowy, odbijanie się, wzdęcia, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, choroby zębów, hipokalcemia, niedobór witaminy D, ból stawów, artropatia, łysienie [5].

W badaniu Hutchison i wsp. 2004 [13] nie podano częstotliwości występowania poszczególnych działań niepożądanych. W okresie fazy dostosowywania dawki węglanu lantanu trzech pacjentów zostało wycofanych z badania z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem. Przyczyny wycofania obejmowały wystąpienie nudności u jednego pacjenta oraz nudności i wymiotów u dwóch chorych [13].



Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane z częstotliwością $\geq 5\%$ [14] oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem [16], w fazie dostosowywania, w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Analizowany parametr niepożądany	Wiarygodność	Grupa badana węglan lantanu 3000 mg/dobę
Ból brzucha	[14]	8/73 (11)
	[16]	2/258 (0,78)
Powiększenia obwodu brzuszego	[16]	7/258 (2,71)
Dyskomfort w nadbrzuszu	[16]	4/258 (1,55)
Zaparcia	[14]	4/73 (5)
	[16]	3/258 (1,16)
Nudności	[14]	6/73 (8)
	[16]	40/258 (15,50)
Wymioty	[14]	5/73 (7)
	[16]	28/258 (10,85)
Jadłowstręt	[16]	4/258 (1,55)
Kaszel	[14]	11/73 (15)
Zapalenie śluzówki nosa	[14]	4/73 (5)
Infekcje górnych dróg oddechowych	[14]	4/73 (5)
Świąd	[14]	8/73 (11)
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	[14]	8/73 (11)
Poważne działania niepożądane	[14]	1/73
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	[14]	1/73
	[16]	90/258 (34,88)

** wartości podane w publikacjach [14], [16].

Podczas fazy dostosowywania dawki węglanu lantanu w badaniu Chiang i wsp. 2005 [14] do przyczyn wycofania z badania z powodu działań niepożądanych należały: nudności (uznane za związane z zastosowanym leczeniem), łojotokowe zapalenie skóry, ból brzucha, uczucie pełności w nadbrzuszu, dyspepsja, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia oddechowe. Raportowane poważne działanie niepożądane (niezwiązane z zastosowanym leczeniem) dotyczyło wystąpienia ostrej niewydolności oddechowej zakończonej zgonem [14].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru seleniameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 93. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności [30]-[155].

Cecha badania (Incidencja)	Przebieg choroby, występowanie zdarzeń niekorzystnych	Schemat badania/okres obserwacji	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
<p>Nierandomizowane badanie kliniczne, będące kontynuacją randomizowanych prób klinicznych [5] oraz [17], obwarowane bez grupy kontrolnej.</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: <i>Shire Pharmaceutical Development</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci poddani hemodializie, uczestniczący w badaniach klinicznych [5] oraz [17], u których poziom fosforu w surowicy krwi mieścił się w zakresie 2-10 mg/dl, do badania włączano też pacjentów z badania [17], u których poziom fosforu wynosił ≥ 10 mg/dl.</p> <p>Kryteria wykluczenia: wycofanie z badania [17] przed randomizacją lub z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, kobiety w ciąży i karmiące oraz niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.</p> <p>N = 77.</p> <p>Wiek pacjentów w zakresie 18-50 lat (22,1%), 51-64 lat (32,5%), ≥ 65 lat (45,5%); średni wiek \pm SD (60,9 \pm 12,5); mężczyźni (64,9%), kobiety (35,1%); rasa: kaukaska (32,5%), czarna (53,2%), hiszpańska (7,8%); azjatycka/pacyficzna (2,6%), rodowici Amerykanie (2,6%), inna (1,3%); średnia wysokość ciała \pm SD w cm (169,9 \pm 10,7); średnia masa ciała \pm SD w kg (79,8 \pm 17,8); przyczyna niewydolności nerek: cukrzyca (44%), nadciśnienie (36%), kłębuszkowe zapalenie nerek (10%), schorzenia urologiczne (1%), inna przyczyna (5%), nieznaną (3%).</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: brak.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w ustalonej w badaniach [5] oraz [17] dawce, która mogła zostać dostosowana, aby utrzymać poziom fosforu w surowicy krwi $\leq 5,9$ mg/dl.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 1 rok.</p> <p>Średni okres leczenia węglanem lantanu \pm SD w dniach: 232,6 \pm 128,9.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Średnia wartość przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi: w 1. tygodniu badania: 6,6 \pm 2,0 mg/dl, w 4. tygodniu badania: 5,7 \pm 2,0 mg/dl, koniec badania: 5,7 \pm 1,4 mg/dl.</p> <p>Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi ($\leq 5,9$ mg/dl) utrzymywała się w u 53-66% pacjentów podczas badania.</p> <p>Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi: początek badania: 8,8 mg/dl, koniec badania: 9,5 mg/dl.</p> <p>Średnia wartość ilościowo-fosforanowego, utrzymywała się w prawidłowym zakresie 43-60 mg²/dl² podczas trwania badania.</p> <p>Średnia wartość parathormonu utrzymywała się w prawidłowym zakresie 150-300 mg²/dl² podczas trwania badania.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów: ogółem 72/77 (93,5%), ból klatki piersiowej 9/77 (11,7%), ból nóg 8/77 (10,4%), złe samopoczucie 8/77 (10,4%), ból 11/77 (14,3%), ból kostny 9/77 (11,7%), obrzęk cięmiennie krwi 13/77 (16,9%), obrzęk obwodowy 18/77 (23,4%), zawroty głowy 13/77 (16,9%), ból głowy 12/77 (15,6%), komplikacje w obrębie cewnika dializacyjnego 10/77 (13,0%), niedrożność cewnika dializacyjnego 8/77 (10,4%), niedrożność dostępu dializacyjnego 14/77 (18,2%), ból brzucha 10/77 (13,0%), zaparcia 11/77 (14,3%), biegunka 10/77 (13,0%), nudności 20/77 (26,0%), wymioty 14/77 (18,2%), ból stawów 9/77 (11,7%), ból mięśni 16/77 (20,8%), kaszel 10/77 (13,0%), duszności 11/77 (14,3%), infekcje górnych dróg oddechowych 11/77 (14,3%).</p> <p>Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: ogółem 6/77 (7,8%), zaparcia 2*/77 (2,6%), biegunka 1*/77 (1,3%), dyspepsja 3*/77 (3,9%), zapalenie języka 1*/77 (1,3%), nudności 1*/77 (1,3%), zaburzenia w obrębie zębów 1*/77 (1,3%).</p> <p>Rzadko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 8/77 (10,4%).</p> <p>Poważne działania niepożądane u $\geq 5\%$: ogółem 37/77 (48,1%), komplikacje w obrębie dostępu dializacyjnego 6*/77 (7,8%), sepsa 5*/77 (6,5%), hospitalizacja z powodu transplantacji nerki 5*/77 (6,5%), niedrożność dostępu dializacyjnego 4*/77 (5,2%), zapalenie szpiku i kości 4*/77 (5,2%), zawał mięśnia sercowego 4*/77</p>



			(5,2%), związane z zastosowanym leczeniem 0/77 (0%). Ryzyko zgonu: 3/77 (3,9%) z powodu: nagłe zatrzymanie krążenia, mocznica, zawal mięśnia sercowego. Zmiany w parametrach laboratoryjnych: znaczący spadek: poziomu hemoglobiny 13*/77 (16,9%), liczby erytrocytów 11*/77 (14,3%), wodorowęglanów 10*/77 (13,0%), hematokrytu 10*/77 (13,0%), znaczący wzrost: potasu 12*/77 (15,6%), glukozy 9*/77 (11,7%).
Wnioski:	Węglan lantanu okazał się skuteczny w utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w zalecanych wartościach, w populacji pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddanych dializie. Lek był dobrze tolerowany podczas rocznej terapii, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nudności, obrzęk obwodowy i bóle mięśni, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.		
Joy i wsp. 2003 [32]**			
Nierandomizowane badanie kliniczne, będące kontynuacją randomizowanej próby klinicznej [17], otwarte, bez grupy kontrolnej. Podtyp badania: IVA Sponsor: brak danych.	Ogólne kryteria włączenia: pacjenci poddani hemodializie, uczestniczący w badaniu klinicznym [17] Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów opisano w charakterystyce badania [17] w rozdz. 14.4. N=40. Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.	Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w maksymalnej dawce 2 250 mg na dobę. Okres leczenia i obserwacji: do 48 tygodni.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi utrzymywała się poniżej poziomu 6,0 mg/dl. Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi utrzymywała się w zakresie 8,5-9,5 mg/dl. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane występujące podczas leczenia: ogółem 38*/40 (95%), działania niepożądane o charakterze łagodnym 26*/40 (66%). Działania niepożądane potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem: biegunka 7*/40 (17%), nudności 7*/40 (17%), wymioty 6*/40 (14%), jadłowstręt 7*/40 (17%). Poważne działania niepożądane (niezwiązane z zastosowanym leczeniem): 26/40 (65%*). Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 8/40 (20%*).
Wnioski:	Wyniki badania wskazują, iż węglan lantanu skutecznie utrzymuje prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi w długim okresie terapii (do 48 tygodni). Zastosowane leczenie było bezpieczne, nie obserwowano gromadzenia się lantanu w organizmie.		
Hutchison i wsp. 2008 [33], Pratt i wsp. 2005 [34], Slami i wsp. 2005 [35], http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00150540 [36]			
Nierandomizowane badanie kliniczne, będące kontynuacją prób klinicznych [30], [100], [106], [123]	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku co najmniej 18. lat uczestniczący w badaniach klinicznych: [30], [100], [106], [123] i kontynuujący leczenie węglanem lantanu. Kryteria wykluczenia: pacjenci wycofani z leczenia w badaniach klinicznych: [30], [100], [106], [123] przed randomizacją lub z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, kobiety w ciąży	Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w ustalonej w badaniach [30], [100], [106], [123]. dawce, która mogła zostać dostosowana	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi: na początku badania: 7,80±2,10 mg/dl, po 6. miesiącu badania: 5,50±1,70 mg/dl, po 3. roku badania: 5,74±1,53 mg/dl, po 5. roku badania: 5,23±1,19 mg/dl, w 72. miesiącu badania: w zakresie 4,5-6,5 mg/dl. Średnia wartość liczby wapniowo-fosforanowego: na początku badania: 70,2±19,0 mg ² /dl ² , po 6. miesiącu badania: 50,4±15,2 mg ² /dl ² , po 3. roku badania: 53,75±14,51 mg ² /dl ² , po 5. roku badania: 50,05±11,30 mg ² /dl ² , w 72. miesiącu badania: w zakresie 46,4-68,2 mg ² /dl ² .

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



<p>kontrolinej, przeprowadzone w USA i Europie.</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: <i>Shire Pharmaceutical</i>.</p>	<p>i karminujące oraz niestosujące skutecznych metod antykoncepcji.</p> <p>N = 93.</p> <p>Średni wiek±SD (53,2±14,3); mężczyźni (68,8%), kobiety (31,2%); rasa: czarna (25,8%), kaukaska (65,6%), hiszpańska (7,5%), inna (1,1%).</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: brak.</p>	<p>podczas terapii.</p> <p>Okres leczenia: 2 lata. Okres obserwacji: 6 lat.</p>	<p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Najczęściej występujące działania niepożądane w okresie 6. lat: ból mięśni 48/93 (51,6%), nudności 46/93 (49,5%), obniżone ciśnienie krwi 39/93 (41,9%), objawy grypopodobne 38/93 (40,9%), hiperkalcemia 5/93 (5,4%), hipokalcemia 10/93 (10,8%), działania niepożądane związane z układem nerwowym 67/93 (72,0%)</p> <p><u>Działania niepożądane związane z zastosowanymi lekami:</u> ogółem 24/93 (25,8%), poważne 1/93 (1,1%), dotyczące układu nerwowego-ból głowy 2/93 (2%*)</p> <p><u>Raportowano 12. działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania, 10. z nich zakończyło się zgonem (zadane z działań niepożądanych nie było związane z zastosowanym leczeniem).</u></p> <p>Podczas 6. lat leczenia węglanem lantanu nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w poziomie enzymów wątrobowych, parametrów hematologicznych, jak również w poziomie wapnia, parathormonu i specyficznej dla kości alkalicznej fosfatazy. Ryzyko złamań kości oraz działań niepożądanych związanych z układem kostno-szkieletowym było niskie.</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Węglan lantanu okazał się skuteczny w utrzymaniu poziomu fosforu w surowicy krwi w okresie 6. lat terapii. W tym okresie czasu lek był dobrze tolerowany, nie obserwowano nieprzewidywanych działań niepożądanych, jak również ich częstość nie wzrastała wraz z długością trwania leczenia. Długotrwała terapia węglanem lantanu okazała się bezpieczna dla układu kostnego, wątroby i układu nerwowego leczonych pacjentów.</p>		
<p>Hutchison i wsp. 2006 [37], Hutchison i wsp. 2003 [38], Webster i wsp. 2004 [40]</p>			
<p>Nierandomizowane badanie kliniczne, będące kontynuacją próby klinicznej [106], otwarte, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Belgii, Holandii i Belgii.</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: <i>Shire Pharmaceutical Development Inc.</i></p>	<p>Ogólne kryteria włączenia: pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, uczestniczący w badaniu klinicznym [106], którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę węglanu lantanu.</p> <p>Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów opisano w charakterystyce badania [106] w rozdz. 14.4.</p> <p>Pacjenci uczestniczący w pierwszych 6. miesiącach badania: N = 518.</p> <p>Pacjenci uczestniczący w kolejnych 2. latach badania: N = 161.</p> <p>#Średni wiek±SD (57,0±14,6-58,6±13,6); mężczyźni (66,2%), kobiety (33,8%); rasa: kaukaska (96,9%), afrokarajska (1,6%), inna (1,6%); przyczyna niewydolności nerek: cukrzyca (14,3%), nadciśnienie (10,8%), kłębuszkowe zapalenie nerek (28,8%),</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w ustalonej w badaniu [106] dawce, lek był stosowany w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę, dawka była dobierana w celu utrzymania poziomu fosforu w surowicy krwi do 1,80 mmol/l. Węglan lantanu podawany był w podzielonych dawkach podczas posiłków.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p><u>Pierwszych 6 miesięcy terapii (w referencji podano wyniki osobno dla grup przyjmujących węglan lantanu i węglan wapnia podczas randomizowanej fazy badania:</u></p> <p>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi: 5,5±1,7 mg/dl-5,7±1,6 mg/dl.</p> <p>Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi: 58,4%-63,3%.</p> <p>Średnia wartość liczynu wapniowo-fosforanowego: 52,1±17,0 mg²/dl²-53,2±15,7 mg²/dl².</p> <p>Mediana wartości poziomu parathormonu: 235 ng/l-196,5 ng/l.</p> <p><u>Kolejne 2 lata leczenia</u></p> <p>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi ≤5,6 mg/dl raportowana była u 54%-69% pacjentów.</p> <p>Średnia wartość liczynu wapniowo-fosforanowego w 75 tygodniu terapii: 49,6 mg²/dl².</p> <p>Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi pozostawała w zalecanym zakresie (8,2-10,6 mg/dl).</p> <p>Średnia wartość poziomu parathormonu pozostawała niezmienna u 43%, wzrost poziomu parathormonu notowano u 33% chorych, a spadek u 24%.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p><u>Pierwszych 6 miesięcy terapii (sumowano oddzielne wyniki podane dla dwóch grup przyjmujących węglan lantanu i węglan wapnia podczas randomizowanej fazy badania:</u></p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



	<p>torbielowatość nerek (13,5%), schorzenia urologiczne (6,5%), inne (26,2%); średni okres dializy w miesiącach \pmSD (41,8\pm36,9-42,7\pm45,0). Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.</p>	<p>Okres leczenia: 2,5 roku. Okres obserwacji: 3 lata.</p>	<p>Działania niepożądane występujące u > 5% pacjentów: ogółem 466/518 (90,3%), co najmniej jedno działanie niepożądane 115/518 (24,3%), obniżone ciśnienie krwi 58/518 (11,3%), ból głowy 37/518 (7,3%), niedrożność dostępu dializacyjnego 38/518 (7,6%), ból brzucha 25/518 (5,0%), biegunka 64/518 (25,2%), nudności 80/518 (15,6%), wymioty 76/518 (15,2%), hipokalcemia 14/518 (3,3%), skurcze 55/518 (10,6%), zapalenie oskrzeli 38/518 (6,8%), zapalenie śluzówki nosa 45/518 (8,9%). Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 136/518 (27,8%). Poważne działania niepożądane: 198/518 (38,5%). Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 126*/518 (24,3%) Ryzyko zgonu: 21/518 (4,3%). <i>Kolejne 2 lata leczenia</i> Działania niepożądane występujące u > 1 pacjenta: ogółem 148*/161 (92%), biegunka 6/161 (3,7%), ból brzucha 5/161 (3,1%), nudności 5/161 (3,1%), zaparcia 3/161 (1,9%), eozynofilia 3/161 (1,9%), dyspepsja 2/161 (1,2%), nadczynność przytarczyc 2/161 (1,2%), ból mięśni 2/161 (1,2%), zaburzenia dotyczące zębów 2/161 (1,2%). Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 50/161 (2,8%). Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 44/161 (2,4%). Poważne działania niepożądane: 103*/161 (64,0%), komplikacje dializacyjne 31*/161 (19,4%), transplantacja nerki 119*/161 (7,4%), związane z zastosowanym leczeniem 1/161 (0,6%*), Ryzyko zgonu: 14/161 (8,7%), żaden zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem.</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Wyniki badania wskazują, iż w okresie 3. lat terapii węglan lantanu jest skutecznym oraz charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa w populacji europejskiej.</p>		
<p>Shigematsu i wsp 2010 [41], Shigematsu i wsp 2010 [42] http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00769496 [43]</p>			
<p>Nierandomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne, będące kontynuacją próby klinicznej [21]- [22], otwarte, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Japonii. Podtyp badania:</p>	<p>Ogólne kryteria włączenia: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i hiperfosfatemią, poddani hemodializie, uczestniczący w badaniu klinicznym [21]-[22] (do badania włączono też nowo rekrutowanych pacjentów). Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów opisano w charakterystyce badania [21]-[22] w rozdz. 14.4. N=145. Średni wiek\pmSD (57,5\pm9,8); wysokość ciała w cm (160,8\pm8,4); masa ciała w kg (58,9\pm10,4); mężczyźni –</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w dawce do 4 500 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie \geq3,5 mg/dl- \leq5,5 mg/dl. Węglan lantanu podawany był w 3. podzielonych dawkach podczas</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi po 1. roku: 5,33\pm1,27 mg/dl [41], po 3. latach: 5,33\pm1,04 mg/dl [42]. Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych tydzień 32.: -2,98\pm2,00 mg/dl (p<0,05) [41], tydzień 128: -3,08\pm1,76 mg/dl (p<0,05) [42]. Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi: 56,4%\pm70,1% [41]. Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi: około 9,5 mg/dl [41]. Średnia wartość ilościową wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych: (tydzień 32.): -26,66\pm19,31 mg²/dl² (p<0,05) [41]. Mediana wartości poziomu natywnego parathormonu po 1. roku: 332,0 ng/dl [41], po 3. latach: 283,8 pg/ml [42].</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenoi® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



<p>IWA</p> <p>Sponsor: <i>Bayer Yakuhin</i></p>	<p>około 60%; średni okres dializy w latach \pmSD (9,2\pm5,7); przyczyna niewydolności nerek: kłębuszkowe zapalenie nerek (51%), cukrzyca (19%); średnia wartość poziomu fosforu w surowicy $\text{KrwI}\pm$SD (8,03\pm1,51 mg/dl); średnia wartość poziomu wapnia w surowicy $\text{KrwI}\pm$SD (9,33\pm0,58 mg/dl); wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (7,4, 2\pm1,5, 26 mg²/dl²) [41]. Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.</p>	<p>posiłków.</p> <p>Okres leczenia: 46-52 tygodnie [41], 150-156 [42].</p> <p>Okres obserwacji: 1 rok [41], 3 lata [42].</p>	<p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p style="text-align: center;">1 rok leczenia [41]</p> <p>Działania niepożądane ogółem 144*/145 (99%).</p> <p>Działania niepożądane związane z leczeniem u co najmniej 3% pacjentów: ogółem 83/145 (57%), anemia 8/145 (6%), wtórna nadczynność przytarczyc 8/145 (6%), wymioty 45/145 (31%), nudności 43/145 (30%), dyskomfort w żołądku 18/145 (12%), ból górnej części brzucha 12/145 (8%), biegunka 12/145 (8%), zaparcia 8/145 (6%), zapalenie przyłyku z cofaniem treści żołądkowej 6/145 (4%), powiększenie obwodu brzucha 5/145 (3%).</p> <p>Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 36/145 (25%).</p> <p>Poważne działania niepożądane: co najmniej jedno 32/145 (22%), związane z zastosowanymi leczeniem 4/145 (3%).</p> <p>Ryzyko zgonu (niezwiązane z zastosowanym leczeniem): 1/145 (0,7%*), 3 lata leczenia [42]</p> <p>Działania niepożądane ogółem 144/145 (99,3%).</p> <p>Działania niepożądane związane z leczeniem u co najmniej 3% pacjentów: ogółem 87/145 (60%), anemia 8/145 (6%), wtórna nadczynność przytarczyc 10/145 (7%), wymioty 47/145 (32%), nudności 42/145 (29%), dyskomfort w żołądku 24/145 (17%), ból górnej części brzucha 14/145 (10%), biegunka 13/145 (9%), dyspepsja 7/145 (5%), zaparcia 6/145 (4%), zapalenie przyłyku z cofaniem treści żołądkowej 6/145 (4%).</p> <p>Poważne działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem: 6/145 (4%*), Ryzyko zgonu (niezwiązane z zastosowanym leczeniem): 1/145 (0,7%*).</p>
<p>Wnioski: Wyniki badania wskazują, iż w okresie 3. lat terapii węglan lantanu jest skuteczny oraz bezpieczny w populacji pacjentów pochodzących z Japonii.</p> <p style="text-align: center;"><i>Badania z historyczną grupą kontrolną</i></p> <p style="text-align: center;">Dellanna i wsp. 2012 [44]**</p>			
<p>Nierandomizowane, post-marketingowe, badanie kliniczne, z historyczną grupą kontrolną, przeprowadzone w Niemczech.</p> <p>Podtyp badania:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek i hiperfosfatemią, poddani dializie.</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie podano.</p> <p>N=698.</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.</p>	<p>Węglan lantanu podawany w średniej \pmSD dawce: 2 509\pm936 mg na dobę.</p> <p>Średni okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Średnia zmiana poziomu fosforu, wapnia oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych: $p < 0,0001$.</p> <p>Średnie zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany na dobę względem wartości początkowych: około 50%.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane związane z leczeniem: 14/698 (2,0%).</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



<p>IIIb Sponsor: brak danych.</p>			
<p>Wnioski:</p>	<p>W praktyce klinicznej wykazano, że węglan lantanu okazał się skuteczny w korekcji i utrzymaniu prawidłowego poziomu fosforu w surowicy krwi oraz bezpieczny w populacji pacjentów, u których kontrola poziomu fosforu za pomocą innych leków była niesatysfakcjonująca. Zastosowanie węglanu lantanu pozwoliło zmniejszyć liczbę preparatów wiążących fosforany do 3. tabletek na dobę.</p>		
<p><i>Badania bez grupy kontrolnej</i></p>			
<p>Shigematsu i wsp 2011 [45], http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00767637 [46]</p>			
<p>Nierandomizowane, badanie kliniczne, otwarte, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Japonii. Podtyp badania: IVA Sponsor: <i>Bayer Yakuhin</i>.</p>	<p>pacjenci w wieku powyżej 20. lat, poddani hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, poziom fosforu $\geq 5,6$ mg/dl po 3. tygodniach fazy wynymywania. Kryteria włączenia: poważna hipokalcemia (poziom wapnia $< 7,5$ mg/dl), wysokie ryzyko krwawienia podczas biopsji kości, poważne schorzenia złołdkowo-jelitowe, podniesiony poziom ALT lub AST (3. razy powyżej górnej granicy normy), nadwrażliwość na tetracykliny. N = 15.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w dawce do 4 500 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie 3,5-5,5 mg/dl. Okres leczenia i obserwacji: 3 lata.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi po 3. latach: $5,82 \pm 1,03$ mg/dl. Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi po 3. latach: $10,37 \pm 1,40$ mg/dl. Średnia wartość liczynu wapniowo-fosforanowego po 3. latach: $57,10 \pm 9,42$ mg²/dl². Średnia wartość poziomu napatycznego parathormonu w surowicy krwi po 3. latach: 276 pg/ml. Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych: $-3,51 \pm 1,85$ mg/dl. Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych: $0,41 \pm 1,01$ mg/dl. Średnia zmiana wartości liczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych: $-30,36 \pm 16,87$ mg²/dl². Średnia zmiana natywnego parathormonu względem wartości początkowych: $-10,0$ pg/ml. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane związane z leczeniem: 9/14 (%) złołdkowo-jelitowe 9/14 (%), nudności 5/14 (%), wymioty 4/14 (%), dyskomfort w złołdku 2/14 (%), poważne działania niepożądane 1/14 (%). Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 2/14 (%).</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Wyniki badania wskazują, iż węglan lantanu jest skuteczny nie tylko w leczeniu hiperfosfatemii, ale również w terapii osteodystrofii nerkowej, w populacji pacjentów japońskich.</p>		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapienia naczyń i w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru siewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



DI Iorio i wsp. 2010 [47]			
<p>Nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Japonii.</p> <p>Podtyp badania:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>pacjenci w wieku powyżej 18. lat, poddani hemodializie i przyjmujący preparaty wiążące fosforany.</p> <p>Kryteria wykluczenia: współistniejąca, ostra choroba, arytmia sercowa, zaburzenia funkcji wątroby, nadczynność przytarczyc, stosowanie leków wydłużających odcinek QT.</p> <p>N=25.</p> <p>Średni wiek±SD (66,2±8,5); mężczyźni 68%; nadciśnienie 84%; cukrzyca 32%; skurczowe ciśnienie krwi w mmHg (145±25); rozkurczowe ciśnienie krwi w mmHg (65±15); poziom fosforu w mg/dl (4,1±1,1); poziom wapnia w mg/dl (8,5±0,3); poziom hemoglobiny w g/dl (11,2±1,0); poziom nasyconego parathormonu pg/mmol (499±443); poziom albumin w g/dl (3,8±0,5); poziom cholesterolu-LDL w mg/dl (104±26).</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w dawkach: 1. tydzień – 2 razy 500 mg na dobę, 2. tydzień – 2 razy 750 mg na dobę, 3. tydzień – 2 razy 1 000 mg na dobę, 4. tydzień – 3 razy 1 000 mg na dobę, bez względu na poziom fosforu w surowicy krwi.</p> <p>Okres leczenia i obserwacji: 4 tygodnie.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Spadek poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych: (p<0,001).</p> <p>Wzrost poziomu cholesterolu-LDL: (p<0,018).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Węglan lantanu stosowany w szerokim zakresie dawek nie wpływał istotnie statystycznie na parametry zapisu EKG.</p>
Goto i wsp. 2011 [48]			
<p>Wnioski:</p>	<p>Wyniki badania wskazują na skuteczność węglanu lantanu w redukcji poziomu fosforu w surowicy krwi oraz brak wpływu leku stosowanego w maksymalnej dawce 3 000 mg na dobę na parametry mierzone w EKG.</p>		
<p>Nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Japonii.</p> <p>Podtyp badania:</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>pacjenci w wieku powyżej 18. lat, poddani hemodializie przez co najmniej 3 miesiące, otrzymujący preparaty wiążące fosforany zawierające wapń i/lub chlorowodorek siewelameru, które nie mogły być dalej stosowane ze względu na nadmierną toksyczność.</p> <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci hospitalizowani.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w dawce do 2 250 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie 3,0-6,0 mg/dl.</p> <p>Okres leczenia i</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec badania: 5,71±1,32 mg/dl.</p> <p>Nie raportowano istotnych statystycznie zmian w poziomie wapnia i natywnego poziomu parathormonu podczas badania.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane: ogółem 16/116 (13,8%*), nudności 3*/116 (3%), ból brzucha 3*/116 (3%), biegunka 2*/116 (2%), zaparcia 1*/116 (1%), utrata apetytu 1*/116 (1%), wysypka 1*/116 (1%), palpacje 1*/116 (1%), podniesiony poziom enzymów wątrobowych 1*/116 (1%), złośliwy międzybłoniak 1*/116 (1%).</p> <p>Poważne działania niepożądane: choroba niedokrwienna serca 1*/116 (1%), złośliwy międzybłoniak 1*/116 (1%).</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



<p>IVA Sponsor: <i>Bayer Yakuhin</i>.</p>	<p>N=116. Średni wiek±SD (58,4±14,4); mężczyźni 61%; średni okres dializy w miesiącach, zakres (123 [60; 190]); przyczyna niewydolności nerek: kłębuszkowe zapalenie nerek (73%), cukrzyca (12%), torbielowość nerek (3%), naddciśnienie (3%), inna (9%). Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi±SD (7,31±0,90 mg/dl); średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi±SD (9,35±0,72 mg/dl); średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi, zakres (217 pg/ml [142; 323]); stosowane wcześniej leki: chlorowodorek selenameru 62%, węglan wapnia 66%, octan wapnia 3%, kalcytriol (doustny) 9%, alfacalcydol 22%, falecalcetriol 2%, kalcytriol dożylny 5%, maxacalcitol 44%, chlorowodorek cynakalcetu 29%. Pacjenci utraceni z okresu badania: nie brak.</p>	<p>obserwacji: 16 tygodni.</p>	<p>(1%) . tętniak aorty brzusznej 1 * 116 (1%). Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 9/116 (8%).</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Wyniki badania wskazują, iż w populacji japońskiej zastosowanie węglanu lantanu w drugiej linii leczenia skutecznie obniżało poziom fosforu w surowicy krwi, w grupie pacjentów, u których wcześniejse leczenie okazało się nieskuteczne. Lek był dobrze tolerowany.</p>		
<p>Hutchison i wsp. 2008 [49], Laville i wsp. 2005 [50], http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00151931 [51]</p>			
<p>Nierandomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w Europie, Izraelu i Kanadzie. Podtyp badania: IVA Sponsor: <i>Shire Pharmaceutical</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku co najmniej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagający terapii hiperfosfatemii i poddani dializie przez 2 miesiące przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: konieczność terapii lekami zawierającymi glin, magnez lub wapii podczas trwania badania, klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, poziom ALT i AST podniesiony 3 razy powyżej górnej granicy normy, poziom natywnego parathormonu > 85 pmoI/l lub klinicznie istotna, niekontrolowana, współistniejąca choroba. N=367 (faza główna).</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w maksymalnej dawce do 3 000 mg na dobę do 3. tygodnia badania, następnie dawkę zwiększono do maksymalnie 4 500 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie 3,5-5,5</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Odszetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi zgodnie z zaleceniami KDQOL: 3. tydzień: 39,1%, 5. tydzień: 43,6%, 12. tydzień: 48% (p=0,026). Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w 12. tygodniu: 1,84 mmoI/l [1,78; 1,90]. Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (tydzień 12.): -0,13±0,05 mmoI/l (p=0,007). Przyjmowanie 3. tabletek węglanu lantanu na dobę: 57,1%, maksymalnie 6. tabletek na dobę: 42,9%. Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w 12. tygodniu: 2,34 mmoI/l [2,32; 2,37]. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w 12. tygodniu: 4,31 mmoI²/l² [4,16; 4,47]. Średnia wartość natywnego parathormonu w 3. tygodniu: 33,92 pmoI/l [31,14; 36,70] (zbliżony poziom parathormonu utrzymywał się do końca badania). Stosowanie się do zaleceń lekarskich: mediana (96,5%). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



<p>N=211 (faza dodatkowa).</p> <p>%Średni wiek±SD (59,5±13,81); masa ciała w kg (73,1±15,47); mężczyźni 68,6%, kobiety 31,4%; rasa: kaukaska 83,9%, czarna 1,1%, hiszpańska 1,4%, azjatycka 3,3%, inna 0,5%, brak danych 9,8%.</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: podano – 1. osoba.</p>	<p>mg/dl. W fazie dodatkowej węglan lantanu był stosowany w ustalonej wcześniej dawce, z możliwością jej dostosowania.</p> <p>Węglan lantanu podawany był w podzielonych dawkach wraz z posiłkami.</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni głównej fazy badania, 24 tygodnie fazy dodatkowej.</p> <p>Okres obserwacji: 40 tygodni.</p>	<p>Działania niepożądane występujące podczas leczenia u ≥5% pacjentów:</p> <p><i>12 tygodni leczenia</i></p> <p>co najmniej jedno działanie niepożądane 259/366 (70,8%), wymioty 48/366 (13,1%), nudności 45/366 (12,3%), biegunka 35/366 (9,6%), ból górnej części brzucha 19/366 (5,2%), zapalenie nosogardzieli 24/366 (6,6%).</p> <p><i>dodatkowe 24 tygodnie leczenia</i></p> <p>co najmniej jedno działanie niepożądane 152/211 (7,1%), wymioty 15/211 (7,1%), nudności 9/211 (4,3%), biegunka 17/211 (8,1%), ból górnej części brzucha 2/211 (0,9%), zapalenie nosogardzieli 23/211 (10,9%).</p> <p>Działania niepożądane występujące podczas leczenia z leczeniem ogółem:</p> <p>dawka leku: do 3 000 mg na dobę 72,5%, > 3 000 mg na dobę 68,7%.</p> <p>Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 37/366 (10,1%*).</p> <p>Poważne działania niepożądane: 12 tygodni leczenia: 52*/366 (14,2%), dodatkowe 24 tygodnie leczenia: 16*/211 (7,6%).</p> <p>Ryzyko zgonu: 4/366 (1,1%*).</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Wyniki badania wskazują, iż monoterapia węglanem lantanu jest skuteczną metodą kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi. Możliwość przyjmowania niewielkiej liczby tabletek leku przyjmowanych na dobę, ułatwia terapię hiperfosfatemii w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w 5. stadium choroby.</p>	<p>Kawanishi i wsp. 2008 [52], http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01518387 [53]</p>
<p>Nierandomizowane, otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>pacjenci w wieku co najmniej 20. lat, z hiperfosfatemią, poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania,</p> <p>poziom fosforu w zakresie ≥5,0-<11,0 mg/dl po 2. tygodniach fazy wymywania.</p> <p>Kryteria wykluczenia: poziom fosforu w zakresie ≥10,0 mg/dl na początku fazy wymywania lub ≥11,0 mg/dl na koniec fazy wymywania, poziom wapnia <7,0 mg/dl na początku fazy wymywania lub ≥11,0 mg/dl na koniec fazy wymywania, poziom natywnego parathormonu ≥1 000 pg/ml na początku fazy wymywania.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w maksymalnej dawce do 2 250 mg na dobę w celu osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie 3,5-5,5 mg/dl.</p> <p>Węglan lantanu podawany był w 3. podzielonych dawkach wraz z posiłkami.</p> <p>Okres leczenia i</p> <p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi (≤5,5 mg/dl): 75%.</p> <p>Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (tydzień 8.): -1,70 mg/dl [-2,19; -1,21]. Obserwowano większą redukcję poziomu fosforu w populacji pacjentów z wyższym początkowym poziomem fosforu.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Działania niepożądane związane z leczeniem: ogółem 7/45 (16%), żołądkowo-jelitowe 6*/45 (13%), ból brzucha 2*/45 (4%), biegunka 2*/45 (4%), wymioty 2*/45 (4%), powiększenie obwodu brzucha 1*/45 (2%), zaparcia 1*/45 (2%), nudności 1*/45 (2%), dyskomfort w żołądku 1*/45 (2%).</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



	<p>N=45. Pacjenci utraceni z okresu badania: nie podano.</p>	<p>obserwacji: 8 tygodni.</p>	
<p>Wnioski:</p>	<p>W populacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej węglan lantanu stosowany w zakresie dawek od 750 do 2 250 mg na dobę okazał się lekkiem skutecznym w utrzymaniu prawidłowego poziomu fosforu w surowicy krwi. Zastosowana terapia okazała się bezpieczna w analizowanej populacji.</p>		
<p>Vernuri i wsp. 2011 [54]</p>			
<p>Nierandomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne IV fazy, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych. Podtyp badania: IVA Sponsor: <i>Shire Pharmaceutical</i>.</p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku powyżej 18. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, wymagający terapii hiperfosfatemii. Kryteria wykluczenia: stosowanie leków eksperymentalnych w ciągu ostatnich 30 dni, kobiety w ciąży i karmiące.</p> <p>N=2763 (populacja ITT). N=2643 (populacja bezpieczeństwa). Średni wiek±SD (56,4±14,3); mężczyźni 58,7%, kobiety 41,3%; średni okres dializy w latach, zakres (0-27); cukrzyca (49,4%); rasa: biała 53,8%, czarna 39,9%, inna 6,3%. Pacjenci utraceni z okresu badania: podano - <3%.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w dawce do 3 750 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia poziomu fosforu w surowicy krwi w zakresie 3,5-5,5 mg/dl. Węglan lantanu podawany był w podzielonych dawkach podczas posiłków. Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 20 tygodni.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych tydzień 16.: (populacja przyjmująca wcześniej preparaty wiążące fosforany): 0,02±0,05 mg/dl, (populacja nieprzyjmująca wcześniej preparatów wiążących fosforany): -0,62±0,19 mg/dl (p<0,05). Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ogólna): 41,6%. Procentowy wzrost ogólnej satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia węglanem lantanu: (populacja przyjmująca wcześniej preparaty wiążące wapni): 14%, (populacja przyjmująca wcześniej chlorowodorek sevelameru): 18%. Procentowy wzrost ogólnej satysfakcji lekarzy z zastosowanego leczenia węglanem lantanu: (populacja przyjmująca wcześniej preparaty wiążące wapni): 34%, (populacja przyjmująca wcześniej chlorowodorek sevelameru): 29%. Preferencja węglanu lantanu nad stosowanymi wcześniej preparatami wiążącymi fosforany (tydzień 12.): przez lekarzy: 83% vs 17% (p<0,0001), przez pacjentów: 73% vs 27% (p<0,0001). Preferencja dotyczyła: w ocenie pacjentów: liczby przyjmowanych tabletek, łatwości przyjmowania leku, kontroli objawów i działań niepożądanych, w ocenie lekarzy: dostępnych dawek leku, skuteczności i bezpieczeństwa leku oraz stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich. Zmniejszenie liczby przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany: (p<0,0001). Zmniejszenie dobowej dawki preparatów wiążących fosforany: (p<0,0001). Średnia zmiana wartości poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych: -0,09±0,06 mg/dl. Średnia zmiana wartości liczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowych: -0,30±0,66 mg²/dl². Średnia zmiana wartości natywnego parathormonu względem wartości początkowych: 49,30±7,70 pg/ml (p<0,05). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Działania niepożądane: ogółem 952/2643 (36,0%), nudności /2643 (7,9%), biegunka /2643 (5,4%), wymioty /2643 (5,0%). Działania niepożądane uważane za prawdopodobnie związane z leczeniem: /2643 (12,1%), za potencjalnie</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



			<p>związane (mogące mieć związek) z leczeniem: /2643 (5,4%), Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 327/2643 (36,0%). Ciepłota działania niepożądane: 320/2643 (12,1%). Poważne działania niepożądane 394/2643 (14,9%). Nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w poziomie enzymów wątrobowych podczas leczenia, za wyjątkiem istotnego statystycznie wzrostu alkalicznej fosfatazy.</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>W populacji pacjentów przedstawionych z leczenia preparatami wiążącymi fosforany na węglan lantanu, wykazano skuteczną kontrolę poziomu fosforu w surowicy krwi. Zarówno lekarze jak i pacjenci preferowali węglan lantanu nad stosowaną wcześniej terapią; dodatkowo zmiana leczenia na węglan lantanu wiązała się ze zmniejszeniem liczby przyjmowanych tabletek leku na dobę.</p>		
Almirall i wsp. 2012 [55]			
<p>Nierandomizowane, obserwacyjne, prospektywne badanie kliniczne, przeprowadzone w Hiszpanii. Podtyp badania: IVA Sponsor: <i>brak</i></p>	<p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku powyżej 18. lat, poddani hemodializie 3 razy w tygodniu przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, u których raportowano niekontrolowany poziom fosforu (średnia podczas 6. ostatnich miesięcy >5,5 mg/dl) pomimo prawidłowo prowadzonej hemodializy oraz regularnego stosowania selenameru lub wapniowych preparatów wiążących fosforany przez 6. ostatnich miesięcy, stosowanie się do zaleceń lekarskich, brak innych poważnych chorób, działania niepożądane prowadzące do konieczności zmniejszenia dawki preparatów wiążących fosforany (hiperkalcemia – poziom wapnia >10,5 mg/dl) i/lub potrzeba zastosowania preparatów wiążących fosforany zawierających glin.</p> <p>Kryteria wykluczenia: poważne schorzenia żółdkowo-jelitowe lub inne schorzenia związane z przewidywanym krótkim przeżyciem, poziom ALT, AST i/lub bilirubiny ponad 2 razy ponad górną granicę normy, słabe stosowanie się do zaleceń lekarskich. N=34.</p> <p>Średni wiek±SD (60±15); mężczyźni 65%; średni okres dializy w miesiącach±SD (52±72); przyuczyny włączenia do badania: niekontrolowany poziom fosforu (>5,5</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w początkowej dawce 1 000 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia założonego poziomu fosforu w surowicy krwi. W zakresie 3,5-5,5 mg/dl. Węglan lantanu podawany był w 2. podzielonych dawkach podczas posiłków. Okres leczenia i obserwacji: 6 miesięcy.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi: 4,48±1,1 mg/dl (p<0,001 względem wartości początkowych). Odssetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi: 91% (p<0,00 względem wartości początkowych).</p> <p>Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi: 9,37±0,56 mg/dl (p>0,05 względem wartości początkowych). Średnia wartość ilościowo-wapniowo-fosforanowego: 42±11,2 mg²/dl² (p<0,001 względem wartości początkowych).</p> <p><u>Odssetek pacjentów z prawidłową kontrolą ilościowo-wapniowo-fosforanowego: 95% (p<0,00 względem wartości początkowych).</u></p> <p>Średnia wartość natywnego parathormonu: 247±167 pg/ml (p=0,05 względem wartości początkowych). Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy: 83,5±34 UI (p>0,05 względem wartości początkowych). Wzrost ogólnej satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia węglanem lantanu (w 10.-stopniowej skali): 8,1±1,4 (koniec badania) względem 6,6±2 (początek badania) (p<0,001 względem wartości początkowych).</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych: 8/34 (23,5%)</p>

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



	<p>mg/dl): 61%, hiperkalcemia związana ze stosowaniem preparatów wapniowych > 10,5 mg/dl: 43%, konieczność zastosowania preparatów zawierających glin: 17%, nietolerancja konwencjonalnej terapii 22%. Pacjenci utraceni z okresu badania: podano – 3 osoby.</p>		
<p>Wnioski:</p>	<p>Terapia węglanem lantanu okazała się skuteczna u około 70% tzw. „twardych” pacjentów, czyli tych, u których nie uzyskano prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi pomimo zastosowanego leczenia preparatami wiążącymi fosforany. Terapia węglanem lantanu pozwoliła zredukować liczbę przyjmowanych przez pacjentów tabletek preparatów wiążących fosforany oraz prowadziła do większej satysfakcji pacjentów z zastosowanego leczenia.</p>		
<p>Rombolà i wsp. 2012 [56]</p>			
<p>Nierandomizowane, obserwacyjne, postmarketingowe badanie kliniczne, przeprowadzone we Włoszech. Podtyp badania: IVA Sponsor: brak</p>	<p>Kryteria włączenia: dorośli pacjenci, poddani hemodializie 3 razy w tygodniu przez co najmniej rok, u których raportowano poziom fosforu $\geq 5,5$ mg/dl, pomimo stosowania diety oraz leczenia hiperfosfatemii. Kryteria wykluczenia: nie podano. N=112. Charakterystyka pacjentów przed włączeniem do badania: <u>średni wiek</u>\pmSD (73\pm6,3); <u>mężczyźni</u> N=68, <u>kobiety</u>, N=44, <u>rodzaj dializy</u>: dializa standardowa, N=77, <u>hemodializacja</u>, N=35, <u>wskaźnik dializy</u>: 1,32\pm0,12, <u>dostęp naczyniowo-żylny</u>, N=82/112, <u>przeżycia naczyniowa</u>, N=14/112, <u>cewnik do żył centralnych</u>, N=16/112; na zakończenie badania: <u>średni wiek</u>\pmSD (74\pm5,7); <u>mężczyźni</u> N=62, <u>kobiety</u>, N=41, <u>rodzaj dializy</u>: dializa standardowa, N=69, <u>hemodializacja</u>, N=34, <u>wskaźnik dializy</u>: 1,33\pm0,11, <u>dostęp naczyniowo-żylny</u>, N=78/103, <u>przeżycia naczyniowa</u>, N=13/103, <u>cewnik do żył centralnych</u>, N=12/103. Pacjenci utraceni z okresu badania: brak</p>	<p>Pacjenci zostali <u>przestawieni z przyjmowanych dobywczas preparatów wiążących fosforany na węglan lantanu</u> podawany w <u>tabletkach</u>, w <u>porządkowej dawce 750 mg dwa razy na dobę</u> (średnia dawka 2 189\pm491 mg/dl), 44% pacjentów <u>przyjmowało węglan lantanu w połączeniu z wapniowymi preparatami wiążącymi fosforany</u> Okres <u>leczenia i obserwacji</u>: 8 miesięcy.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: <u>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 6,6\pm1,2 mg/dl, miesiąc 8.: 5,4\pm1,2 mg/dl (średnia zmiana względem wartości początkowej: -18,2%, p<0,001 względem wartości początkowych). <u>Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi w 8. miesiącu leczenia</u>: 66%. <u>Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 9,0\pm0,7 mg/dl, miesiąc 8.: 9,1\pm0,6 mg/dl (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość liczynu wapniowo-fosforanowego</u>: początek leczenia: 60,2\pm12,3 mg²/dl², miesiąc 8.: 49,6\pm11,8 mg²/dl² (średnia zmiana względem wartości początkowej: -17,6%, p<0,0001 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 324,9\pm298,3 pg/ml, miesiąc 8.: 277,8\pm243,6 pg/ml (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 125,7\pm72,8 U/l, miesiąc 8.: 142,6\pm71,7 U/l (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu gamma-glutamyl transpetydazy w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 23,7\pm14,1 U/l, miesiąc 8.: 24,0\pm12,5 U/l (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu aminotransferazy asparaginianowej w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 14,6\pm8,8 U/l, miesiąc 8.: 16,8\pm8,1 U/l (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu aminotransferazy alaninowej w surowicy krwi</u>: początek leczenia: 14,8\pm10,7 U/l, miesiąc 8.: 17,4\pm18,3 U/l (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu albuminu</u>: początek leczenia: 3,9\pm0,5 g/dl, miesiąc 8.: 3,9\pm0,3 g/dl (p>0,05 względem wartości początkowych). <u>Średnia wartość poziomu wodoro-węglanu sodu</u>: początek leczenia: 20,1\pm2,9 mmol/l, miesiąc 8.: 21,7\pm1,9 mmol/l (p<0,001 względem wartości początkowych). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p>



Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenoi® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku sevelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

	Wycofanie z badania: 9/112 (8%)		
Wnioski:	Węglan lantanu okazał się skuteczny i bezpieczny w populacji pacjentów poddanych hemodializie (raportowane działania niepożądane związane z zastosowaniem leku występowały w grupie chorych z wcześniejszymi chorobami wątroby). Po 8. miesiącach leczenia nie wykazano obecności węgla lantanu w tkance kostnej.		
Ohno i wsp. 2012 [57]			
	<p>Kryteria włączenia: pacjenci w wieku powyżej 20. lat, poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej przez co najmniej 12 tygodni, z powodu schnykowej niewydolności nerek, u których raportowano poziom fosforu $\geq 6,0$ mg/dl, w dwóch kolejnych pomiarach podczas 8.-tygodniowego okresu obserwacji. Kryteria wyłączenia: poziom fosforu $< 6,0$ mg/dl lub > 10 mg/l, skorygowany poziom wapnia $< 8,0$ mg/dl lub $> 11,0$ mg/dl, poziom nieuszkodzonego parathormonu > 800 pg/ml podczas 8.-tygodniowego okresu obserwacji, poważne klinicznie zaburzenia parametrów laboratoryjnych, poważne schorzenia zoiłdkowo-jelitowe, choroba uchyłkowa jelit lub nowotwór.</p> <p>N = 28.</p> <p>Średni wiek \pm SD (57,4 \pm 9,0); mężczyźni N=16, kobiety, N=12, przyczyny niewydolności nerek: kłębuszkowe zapalenie nerek, N=22, cukrzyca, N=4, miażdżycopodobne stwardnienie nerki, N=2.</p> <p>Pacjenci utraceni z okresu badania: brak.</p>	<p>Pacjenci przyjmowali węglan lantanu w początkowej dawce 750 mg na dobę, dostosowywanej do osiągnięcia założonego poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka maksymalna wynosiła 2 250 mg). Okres leczenia i obserwacji: 48 tygodni.</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p>Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi: początek leczenia: 6,88 \pm 1,06 mg/dl, tydzień 48.: 5,25 \pm 0,97 mg/dl (średnia zmiana względem wartości początkowej: 1,63 mg/dl, $p < 0,01$ względem wartości początkowych). <u>Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi w 48. tygodniu leczenia: 78,6%.</u> Średnia wartość liczynu wapniowo-fosforanowego: początek leczenia: 60 \pm 9 mg²/dl² tydzień 48.: 46 \pm 8 mg²/dl² ($p < 0,01$ względem wartości początkowych). Średnia wartość poziomu nieuszkodzonego parathormonu: początek leczenia: 248,2 \pm 168,3 pg/ml, tydzień 48.: 184,9 \pm 147,1 pg/ml ($p = 0,11$ względem wartości początkowych). PROFIL BEZPIECZEŃSTWA <u>Nudności: 1/28 (3,6%*)</u></p>
Wnioski:	Wyniki badania wskazują, iż węglan lantanu jest skutecznym preparatem wiążącym fosforany, który pozwala na prawidłową kontrolę poziomu fosforu i liczynu wapniowo-fosforanowego, w populacji pacjentów poddanych ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej z hiperfosfatemią. Węglan lantanu okazał się również bezpieczny w analizowanej populacji.		

**opisano na podstawie abstraktu. #zsumowano wyniki dla dwóch grup, na początku 6-miesięcznej fazy badania. %podano charakterystykę pacjentów włączonych do głównej fazy badania (N=366).

Tabela 94. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [58]–[82].

Opis badania (specyfika)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
David i wsp. 2007 [58], David i wsp. 2007 [59]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjentka w wieku 46. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddana hemodializie i z hiperfosfatemią pomimo stosowania preparatów wapniowych wiążących fosforany; N=1.	Węglan lantanu w dawce 2 250 mg na dobę.	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna</p> <p>Obniżenie poziomu fosforu w surowicy krwi z 2,28 do 1,15 mmol/l.</p> <p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>Bóle mięśniowo-szkieletowe, zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie okolicy zaciemnień na rentgenogramie, podobnych do akumulacji fosforanu wapnia.</p>
Cerny i wsp. 2006 [60]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 82. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddany hemodializie i z hiperfosfatemią (pacjent cierpiął dodatkowo na nadciśnienie, chorobę wieńcową, zastoinową niewydolność serca, chroniczne zaparcia oraz chorobę zwyrodnieniową stawów); N=1.	Węglan lantanu w dawce 1,5 g na dobę, podawany doustnie trzy razy dziennie.	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna Brak danych.</p> <p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie okolicy zaciemnień na rentgenogramie, terapia węglanem lantanu została przerwana.</p>
Singaramala i wsp. 2008 [61]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjentka w wieku 75. lat, z niewydolnością nerek, hiperfosfatemią, rozpoczynająca hemodializę (pacjentka cierpiała dodatkowo na nadciśnienie, chorobę wrzodową żołądka, anemię, migotanie przedsionków);	Węglan lantanu podawany doustnie w postaci tabletek do żucia.	<p style="text-align: center;">Skuteczność kliniczna Brak danych.</p> <p style="text-align: center;">Profil bezpieczeństwa</p> <p>Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie przełyku zaciemnień na rentgenogramie.</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapienia naczyń i w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



	N=1.			
Wnioski	Zaciemnienie widoczne na rentgenogramie było pokrzyżtą, nieprzeżytą tabletką węglanu lantanu.			
Hayashi i wsp. 2010 [62]				
Opis przypadku: Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 68. lat, poddany hemodializie, z nadciśnieniem i hiperfosfatemią; N=1.	Węglan lantanu w dawce 1 500 mg na dobę.	Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem licznych, obcych ciał w obrębie jelita w obrazie tomograficznym.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Ciała obce widoczne w obrazie tomograficznym były artefaktami pochodzącymi od pokrzyżtých tabletek węglanu lantanu.			
Chan i wsp. 2008 [63], 2008 [64]				
Opis przypadku: Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 64. lat, z kryptogemną marskością wątroby, niewydolnością nerek, nadciśnieniem i encefalopatią poddany hemodializie, z rozpoznaną hiperfosfatemią; N=1.	Węglan lantanu w dawce 1 000 mg na dobę, podawany w trzech dawkach.	Zastosowanie węglanu lantanu okazało się efektywną terapią wobec kalcyfiksji (mocznikowej wapnięjącej ateriolopatii) występującej u pacjenta. Podczas terapii węglanem lantanu nie raportowano działań niepożądanych.	Skuteczność kliniczna Obniżenie poziomu wapnia i fosforu w surowicy krwi. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Węglan lantanu okazał się skuteczny nie tylko w ramach leczenia hiperfosfatemii, ale również w połączeniu z hemodializą i opatrywaniem ran okazał się efektywną formą terapii wobec rzadkiego schorzenia jakim jest kalcyfiksja towarzysząca niewydolności nerek.			
Hofmann i wsp. 2010 [65]				
Opis przypadku: Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjentka w wieku 66. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek, poddana dializie otrzewnowej; N=1.	Węglan lantanu.	Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie okrężnicy zaciemnień na rentgenogramie.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Davis i wsp. 2009 [66], komentarz do opisu przypadku: D'Haese i wsp. 2010 [67]				
Opis przypadku: Podtyp badania: IVD Sponsor: [66] Department of Pathology, Upstate Medical University [67] Shire Pharmaceuticals	Pacjentka w wieku 38. lat, ze schyłkową niewydolnością nerek i nefropatią IgA, poddana dializie otrzewnowej, a następnie hemodializie; N=1.	Węglan lantanu podawany w czasie posiłków.	U pacjentki wykazano obecność złogów lantanu w kręzkowych węzłach chłonnych, po 3 latach od zaprzestania 7-miesięcznej terapii węglanem lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



Wnioski	Stosowanie węglanu lantanu może prowadzić do powstawania jego złogów w węzłach chłonnych [66]. W komentarzu do opisanego przypadku podkreślono, że zastosowane metody nie pozwalają na w pełni wiarygodną ocenę wykrytych złogów, ponadto wysoka obecność lantanu w organizmie może pochodzić również z zastosowanej diety (nawet u zdrowych osób nieprzyjmujących węglanu lantanu) [67].		
Chuang i wsp. 2007 [68]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjentka w wieku 30. lat z nadciśnieniem i obrzękiem nóg oraz hiperfosfatemią, poddana ciągłej, ambulatoryjnej dializie otrzewnowej; N=1.	Węglan lantanu podawany doustnie w dawce 750 mg na dobę.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu, które absorbują promieniowanie rentgenowskie.		
Pařugová i wsp. 2008 [69]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 77. lat z niewydolnością nerek i hiperfosfatemią, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Ciało obce widoczne w obrazie tomograficznym było artefaktem pochodzącym od połkniętej tabletki węglanu lantanu. W związku z powyższym autorzy badania przed wykonaniem zdjęcia rentgenowskiego sugerują czasowe przedstawienie pacjentów przyjmujących węglan lantanu na inny preparat wiążący fosforany.		
Rodríguez-Palomares i wsp. 2012 [70]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 47. lat z przewlekłą niewydolnością nerek, hiperfosfatemią i nadciśnością przysadczycę poddany hemodializie, a następnie dializie otrzewnowej; N=1.	Węglan lantanu podawany w dawce 750 mg co 8 godzin.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z wystąpieniem zaparc u pacjenta i nagromadzeniem dużej ilości masy kałowej w jelicie grubym, która spowodowała przesunięcie cewnika <i>Tenckhoffa</i> , a tym samym jego nieprawidłowe funkcjonowanie i utrudnienia w prowadzeniu dializy. Terapia węglanem lantanu została przerywana.		
Walsh i wsp. 2011 [71]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 64. lat z przewlekłą niewydolnością nerek i hiperfosfatemią; N=1.	Węglan lantanu podawany w dawce 1 000 mg 3 razy dziennie z posiłkami.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa
Wnioski	Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z uzyskaniem fałszywych wyników densyometrii kostnej. Tabletki węglanu lantanu obecne w okrzynicy mogą prowadzić do fałszywych wyników pomiarów gęstości kości, przeprowadzanych przy użyciu promieniowania rentgenowskiego.		

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru siewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Wu i wsp. 2008 [72]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjentka w wieku 56. lat ze schyłkową niewydolnością nerek i wapnieniem guzowatym związanym z hiperfosfatemią, poddana ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie przewodu pokarmowego licznych zaciemnień na rentgenogramie, które zniknęły po odstawieniu leku.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu, które absorbują promieniowanie rentgenowskie.		
Muller i wsp. 2009 [73], komentarz do opisu przypadku: Smyth i wsp. [74]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: [73] brak [74] <i>Shire Pharmaceuticals</i> .	Pacjentka w wieku 75. lat, z niewydolnością nerek, hiperfosfatemią, poddana hemodializie (pacjentka cierpiąca dodatkowo na nadciśnienie, migotanie przedsionków, zastoinową niewydolność serca, odwrotne położenie trzewi oraz niedrożność jelit); N=1.	Węglan lantanu podawany w dawce 750 mg 2 razy dziennie.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Stan splećnia oraz obecność tabletek węglanu lantanu w obrębie jelita, wykazana w endoskopii. Terapia węglanem lantanu została przerywana.
Wnioski	Autorzy postulują, iż akumulacja węglanu lantanu w układzie pokarmowym może prowadzić do wysokich jego stężeń w organizmie, a potencjalna przepuszczalność bariery krew-mózg dla lantanu może prowadzić do zaburzeń funkcjonowania układu nerwowego [73]. W komentarzu do opisu przypadku podkreślono, że dowody przedstawione w badaniu są niewystarczające do połączenia obserwowanych zaburzeń w układzie nerwowym ze stosowaniem węglanu lantanu, a badania prowadzone na szczurach wskazują, iż lantan nie przekracza bariery krew-mózg [74].		
Connor i wsp. 2009 [75]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 50. lat ze schyłkową niewydolnością nerek, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie okrężnicy zaciemnień na rentgenogramie.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu, które absorbują promieniowanie rentgenowskie. Autorzy badania przed wykonaniem zdjęcia rentgenowskiego sugerują czasowe przedstawienie pacjentów przyjmujących węglan lantanu na inny preparat wiążący fosforany.		
Turkmen i wsp. 2010 [76]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD	Pacjentka w wieku 56. lat ze schyłkową niewydolnością nerek,	Węglan lantanu w dawce 3 000 mg na dobę.	Skuteczność kliniczna Brak danych.

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności



Sponsor: brak	poddana hemodializie, kandydatka do przeszczepu nerki (pacjentka cierpiąca dodatkowo na nadciśnienie i hipercholesterolemie); N=1.		Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie określonych zaciemnień na rentgenogramie, kolonoskopia wykazała białawo-szarą substancję wypełniającą uchyłki jelita, powyższe zmiany znikły po zastosowaniu lewatywy.
Wnioski	Autorzy postulują, iż nietypowy obraz określony w badaniu rentgenowskim i kolonoskopii jest wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu.		
Crush i wsp. 2011 [77]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjent w wieku 62. lat ze schyłkową niewydolnością nerek, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu w dawce 1 000 mg 3 razy na dobę.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie określonych zaciemnień na rentgenogramie.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu, które absorbują promieniowanie rentgenowskie. Autorzy podkreślają, iż obserwowany efekt powinien być szerzej znany pośród lekarzy oraz że powinni oni przed wykonaniem zdjęcia rentgenowskiego pytać pacjentów o przyjmowanie węglanu lantanu.		
Virigneaud i wsp. 2008 [78]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjent w wieku 70. lat z niewydolnością nerek, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie jelita zaciemnień na rentgenogramie.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania tabletek węglanu lantanu, które absorbują promieniowanie rentgenowskie.		
Huijssoon i wsp. 2009 [79]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjent w wieku 25. lat ze schyłkową niewydolnością nerek, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu podawany doustnie, 3 razy na dobę po 750 mg.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem zaciemnień na rentgenogramie.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były nieprzezroczystymi tabletkami węglanu lantanu, który absorbuje promieniowanie rentgenowskie.		
Frei i wsp. 2009 [80]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjenci poddani terapii węglanem lantanu przez ponad 8 lat. Pacjent A: w wieku 74. lat, poddany hemodializie od 14. lat; pacjent B: w wieku 53. lat,	Węglan lantanu podawany doustnie w dawce 1 000-3 000 mg na dobę przez 6 lat, następnie 18-miesięczny okres w którym chorzy przyjmowali inne preparaty wiążące	Skuteczność kliniczna Podczas 6-letniej terapii węglanem lantanu poziom fosforu utrzymywał się poniżej wartości uznawanej za hiperfosfatemię (<1,81 mmol/l (<5,6 mg/dl)). Po okresie odstawienia od leku poziom fosforu wynosił 2,0 mmol/l u pacjenta A i 1,5 mmol/l u pacjenta B, przywrócenie terapii węglanem lantanu wiązało się ze spadkiem poziomu fosforu: 1,3 mmol/l u pacjenta A i 1,2



Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

	poddany hemodializie od 12. lat; N=2.	fosforany lub nie przyjmowali leków z tej grupy, po tym okresie terapia węglanem lantanu została wznowiona w dawce 500-1 000 mg na dobę.	mmol/l u pacjenta B. Nie obserwowano znaczących różnic w poziomie wapnia i enzymów wątrobowych podczas terapii. Jakość życia oceniana w skali Karnofsky'ego poprawiała się podczas leczenia węglanem lantanu (z 80 do 90 punktów u pacjenta A i z 90 do 100 punktów u pacjenta B). Profil bezpieczeństwa Podczas terapii nie raportowano poważnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem leżeniem.
Wnioski	Monoterapia węglanem lantanu w opisanych przypadkach była skuteczna i bezpieczna w okresie czasu blisko 10. lat stosowania leku, ponadto wiązała się ze stosowaniem niewielkiej ilości tabletek preparatu.		
Vila-Navarro i wsp. 2012 [81]			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 73. lat z przewlekłą niewydolnością nerek, poddany hemodializie; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie jamy brzusznej zaciemnień na rentgenogramie.
Wnioski	Zaciemnienia widoczne na rentgenogramie były wynikiem przyjmowania węglanu lantanu, po krótkotrwałym odstawieniu leku terapia węglanem lantanu została przywrócona u pacjenta.		
Bull i wsp. 2012 [82]*			
Opis przypadku. Podtyp badania: IVD Sponsor: brak.	Pacjent w wieku 69. lat z hiperfosfatemią; N=1.	Węglan lantanu.	Skuteczność kliniczna Brak danych. Profil bezpieczeństwa Zastosowanie węglanu lantanu wiązało się z występowaniem w obrębie jelita grubego zaciemnień na rentgenogramie.

* opisano na podstawie abstraktu.

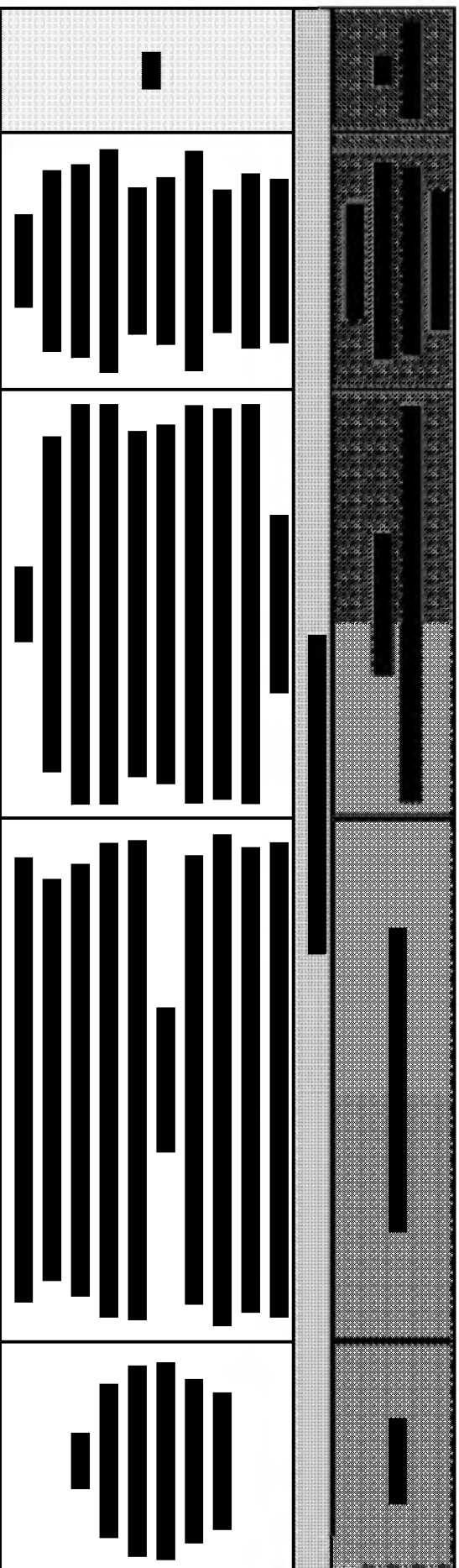
14.8. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 8 opracowań wtórnych (opisanych w 9. referencjach) dotyczących zastosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne z meta-analizą [147], [148],
- 2 raporty HTA [149], [150],
- 4 przeglądy systematyczne opisane w 5 referencjach [151]-[152], [153], [154], [155].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8. niniejszego opracowania.



The table contains a single row of redacted information, likely a summary of the secondary studies mentioned in the text. The redaction is represented by black bars covering the content of the table cells.

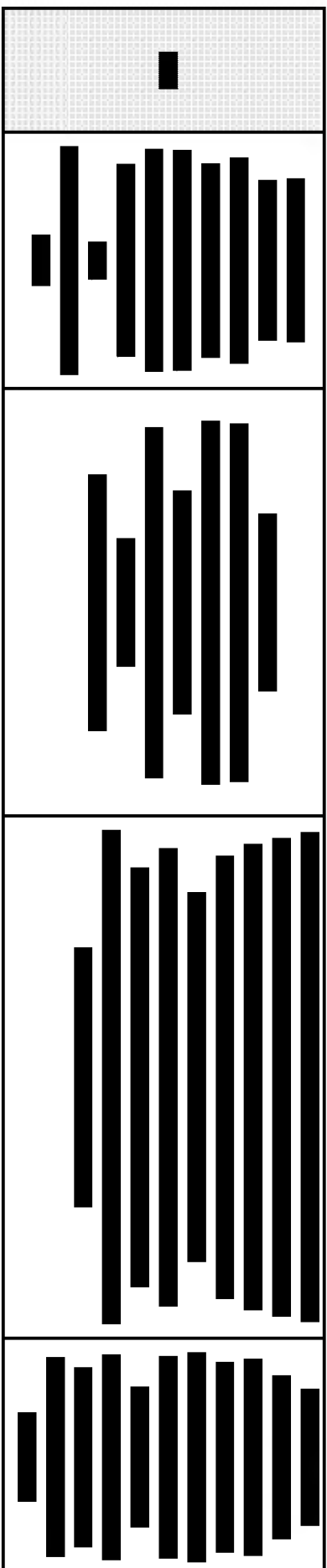


	<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węgiel lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodorku siewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



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



Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



[REDACTED]

[REDACTED]

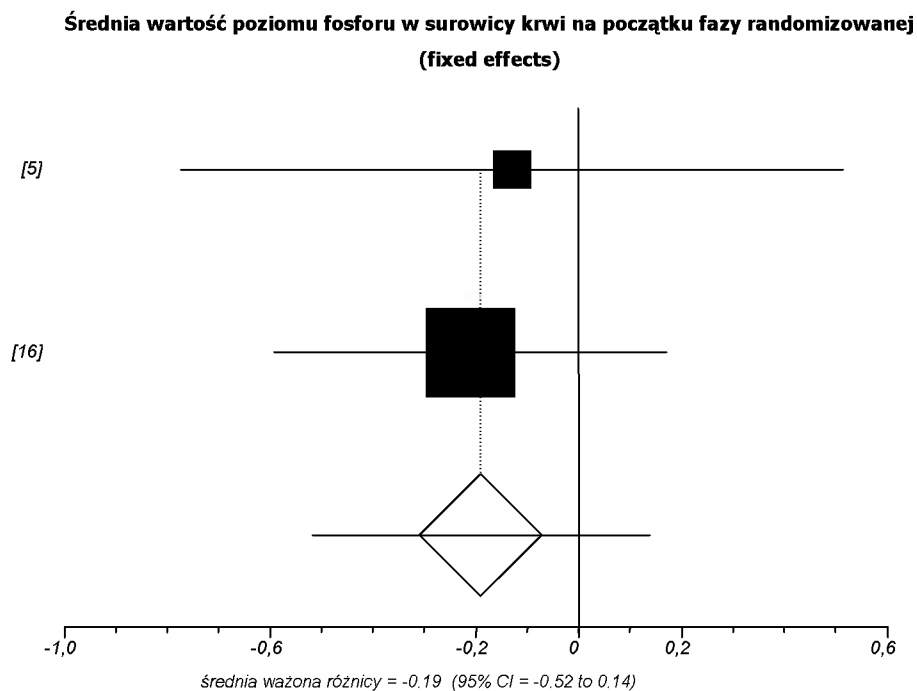
[REDACTED]

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

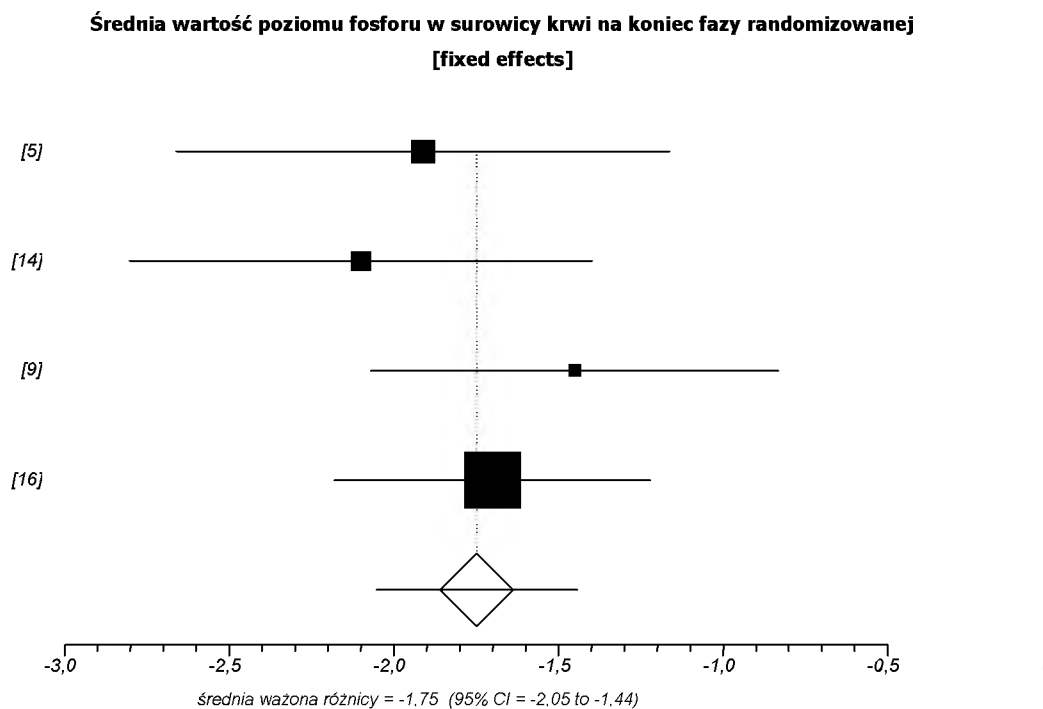
[REDACTED]



14.11. Wykresy uzupełniające analizę kliniczną (wykresy dla przeprowadzonych meta-analiz)



Wykres 1. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na początku fazy randomizowanej [5], [16].

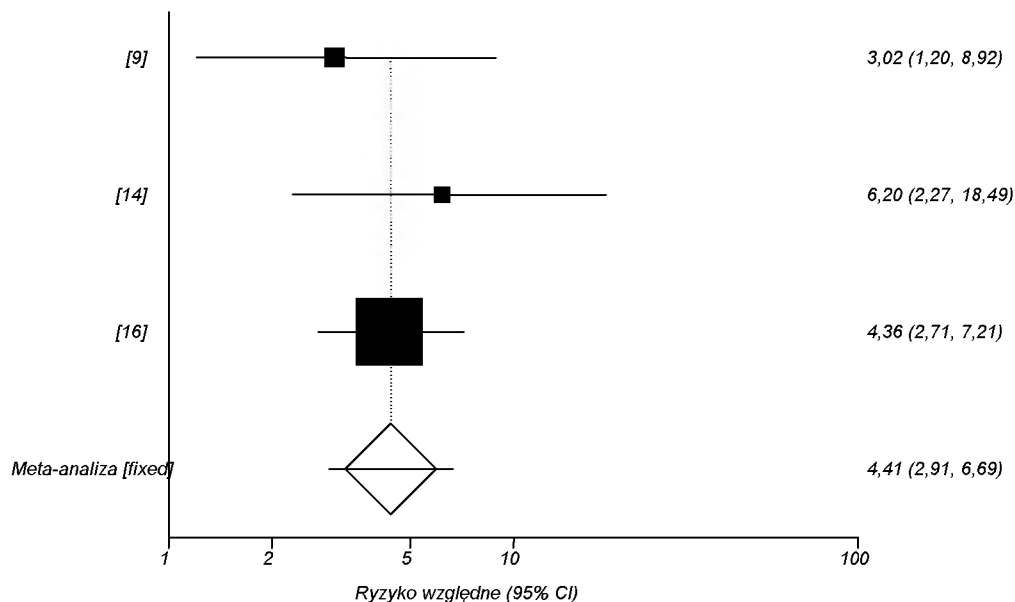


Wykres 2. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9], [14], [16].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

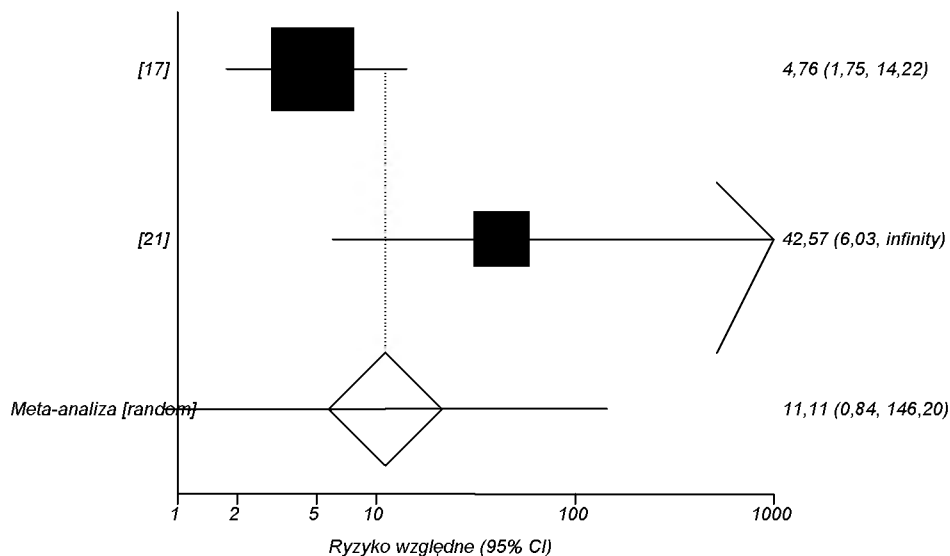


Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ogólna) (fixed effects)



Wykres 3. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ogólna) [9], [14], [16].

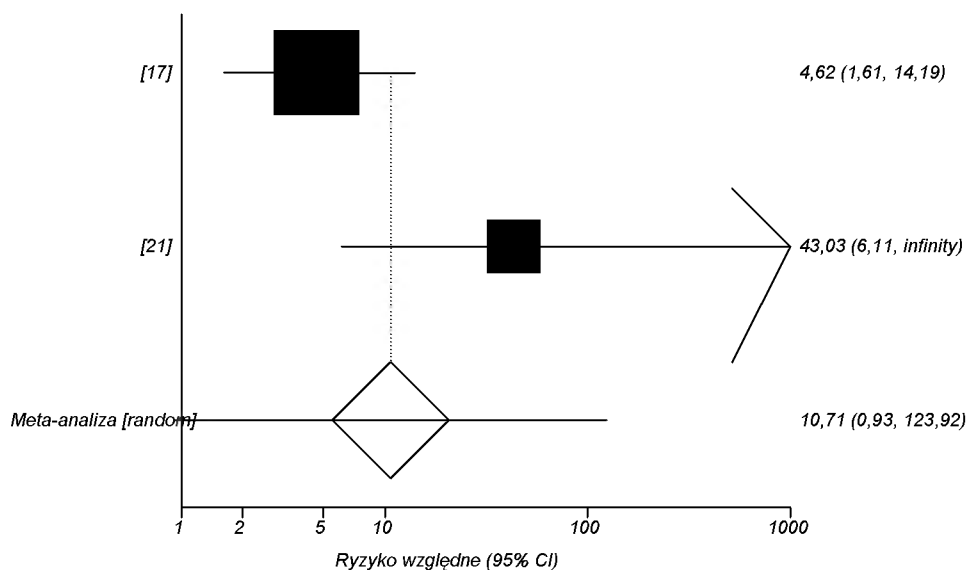
Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (wszystkie dawki ogółem) (random effects)



Wykres 4. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (wszystkie dawki ogółem) [17], [21].

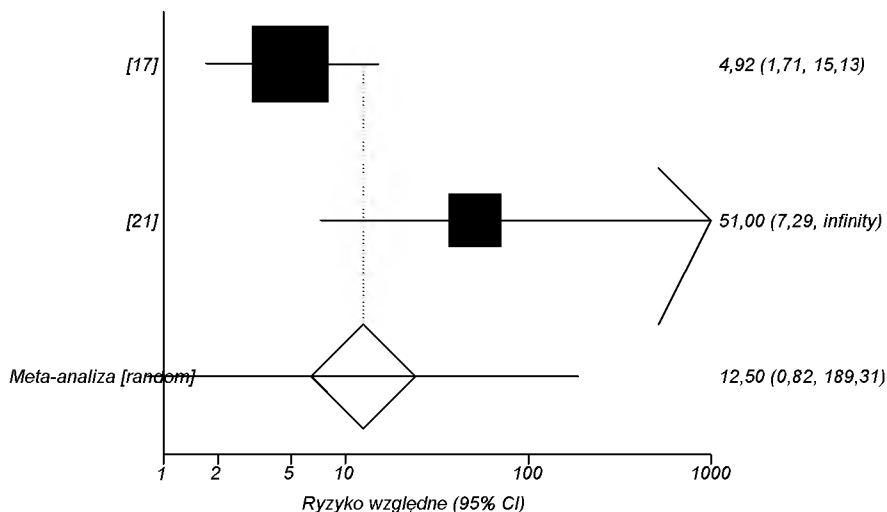


**Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 1 350-1 500 mg na dobę)
(random effects)**



Wykres 5. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 1 350-1 500 mg na dobę) [17], [21].

**Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 2 250 mg na dobę)
(random effects)**

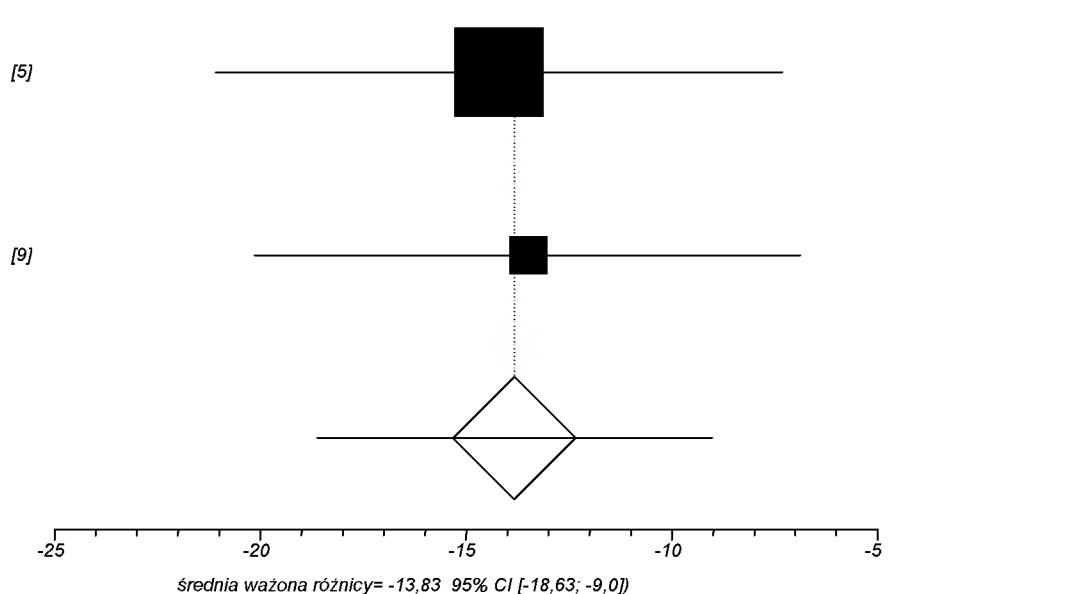


Wykres 6. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi (dawka 2 250 mg na dobę) [17], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

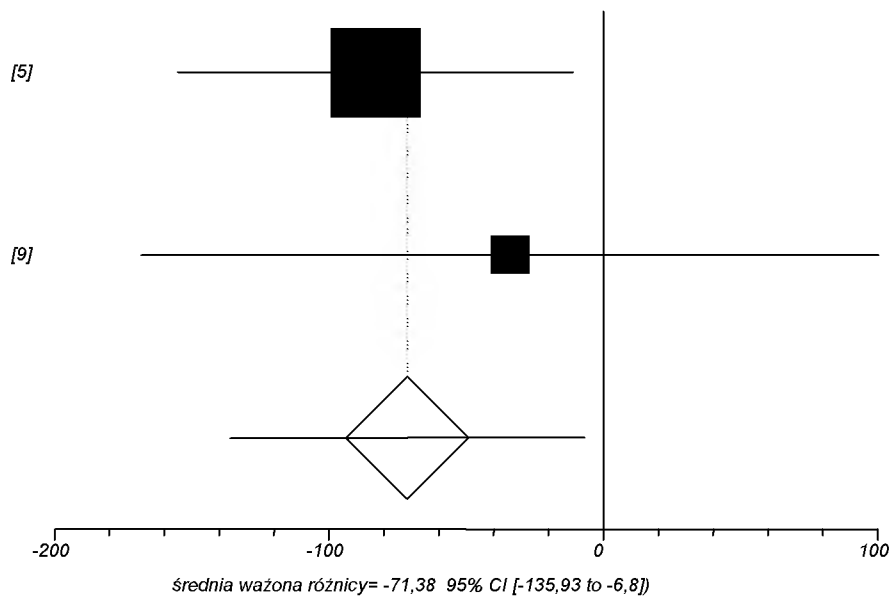


**Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego
na koniec fazy randomizowanej [fixed effects]**



Wykres 7. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9].

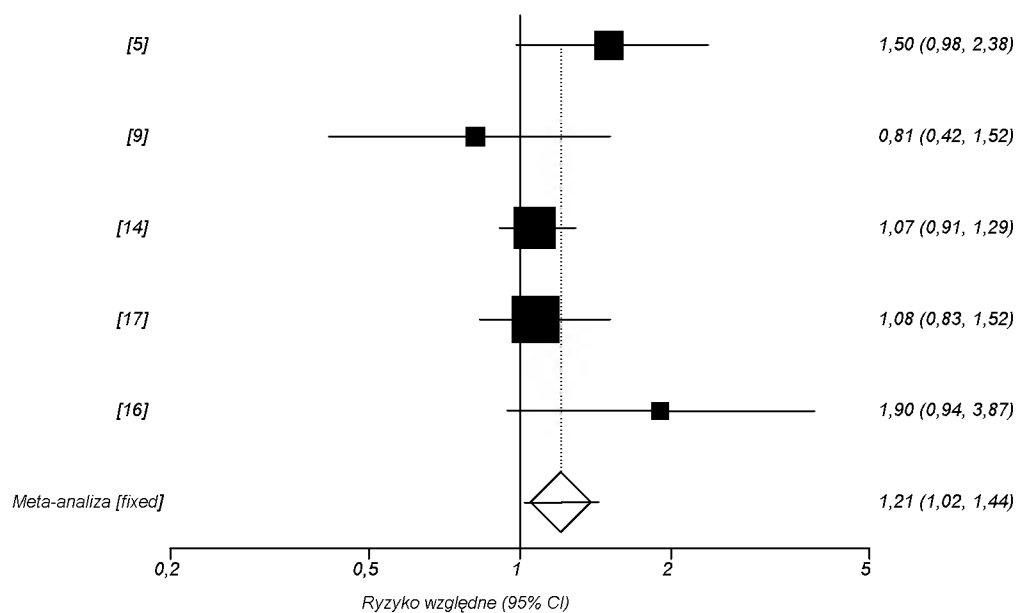
**Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej
[fixed effects]**



Wykres 8. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec fazy randomizowanej [5], [9].

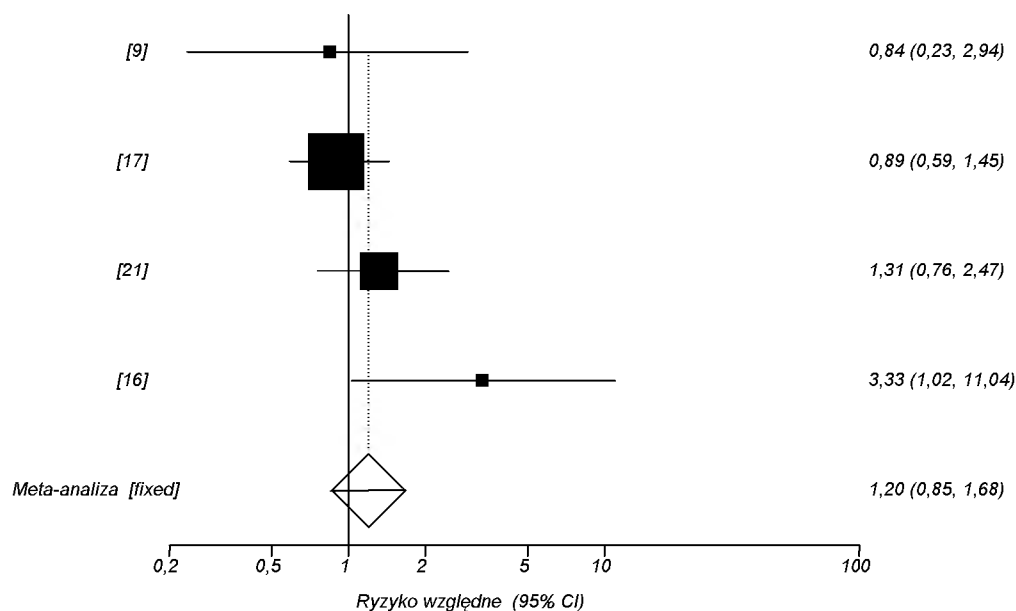


Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem (fixed effects)



Wykres 9. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem [5], [9], [14], [16], [17].

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem (fixed effects)

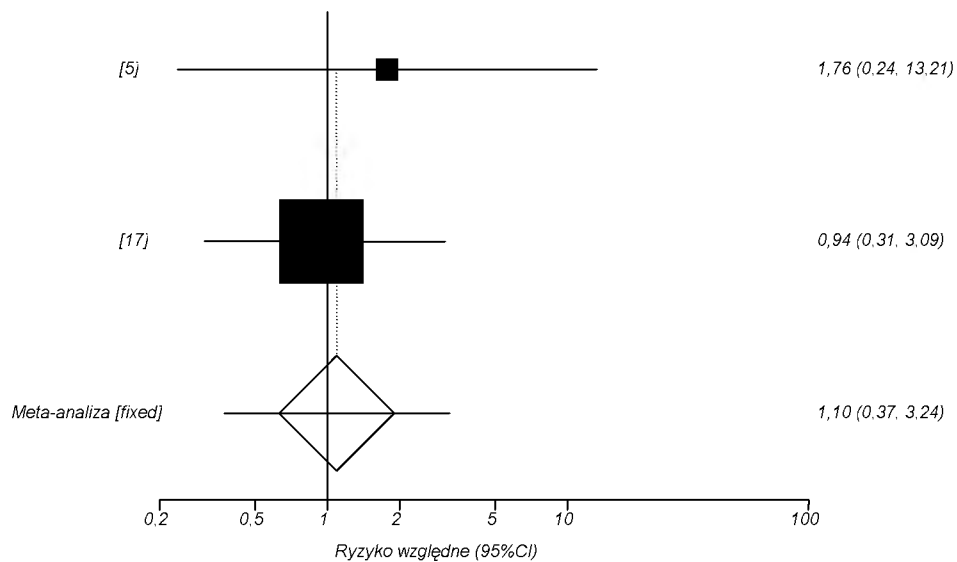


Wykres 10. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem [9], [16], [17], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

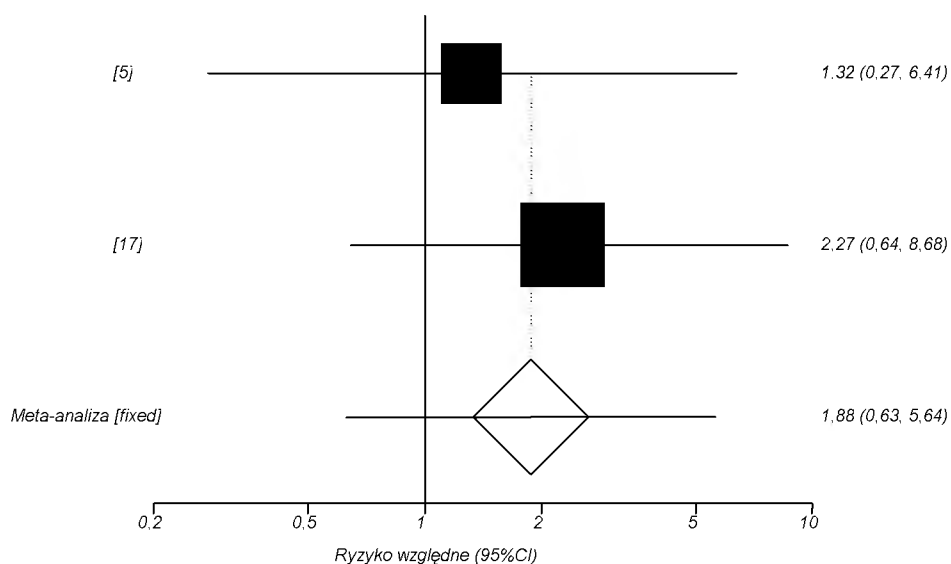


Ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (fixed effects)



Wykres 11. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych [5], [17].

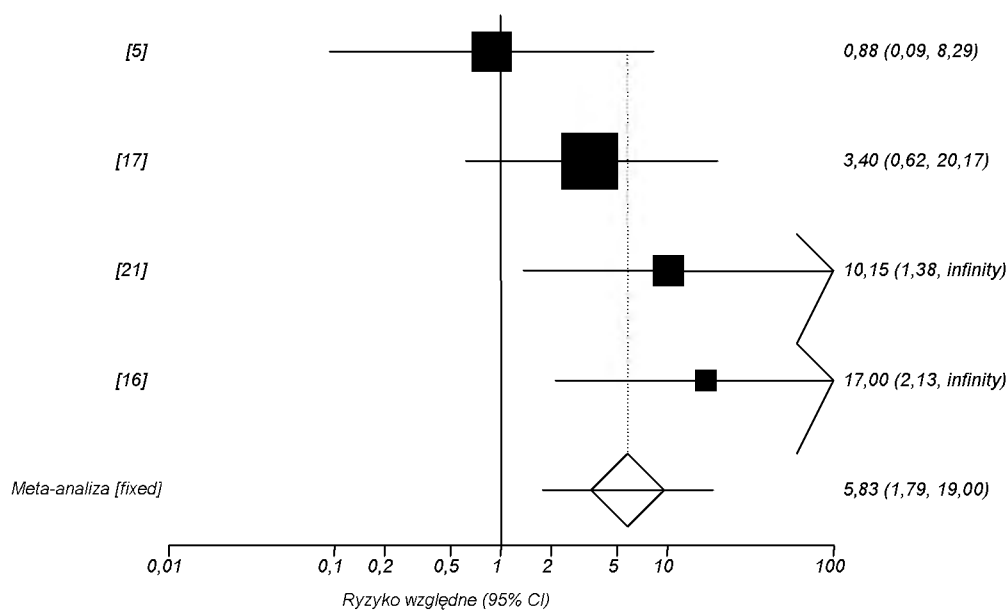
Ryzyko wystąpienia nudności (fixed effects)



Wykres 12. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia nudności [5], [17].

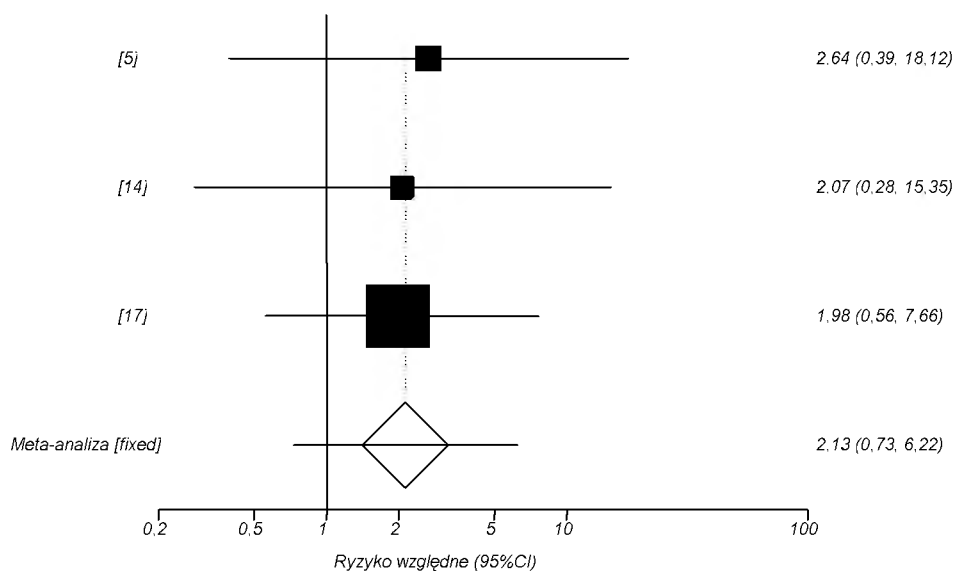


Ryzyko wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem (fixed effects)



Wykres 13. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia nudności związanych z zastosowanym leczeniem [5], [16], [17], [21].

Ryzyko wystąpienia wymiotów (fixed effects)

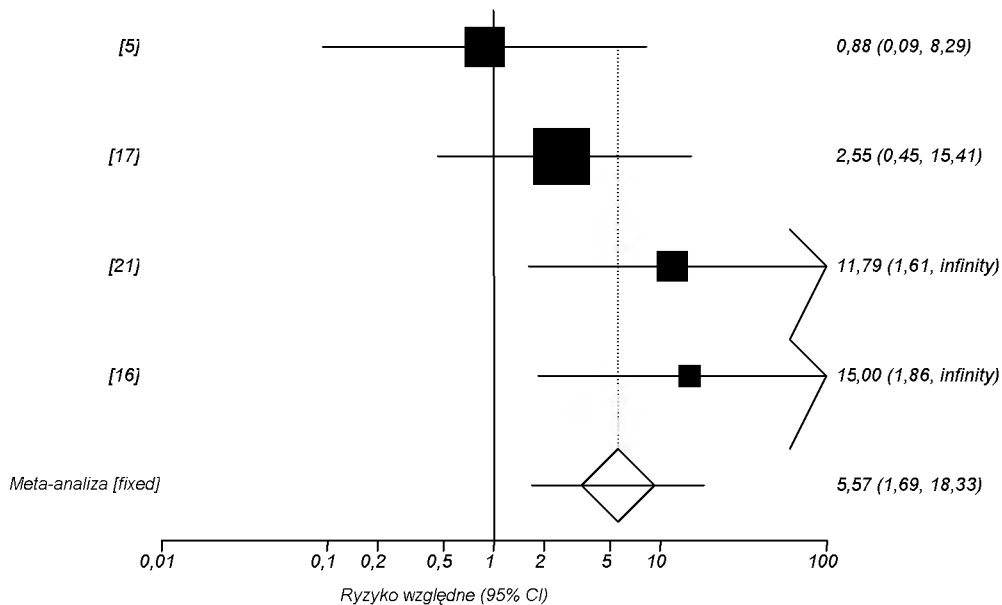


Wykres 14. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia wymiotów [5], [14], [17].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

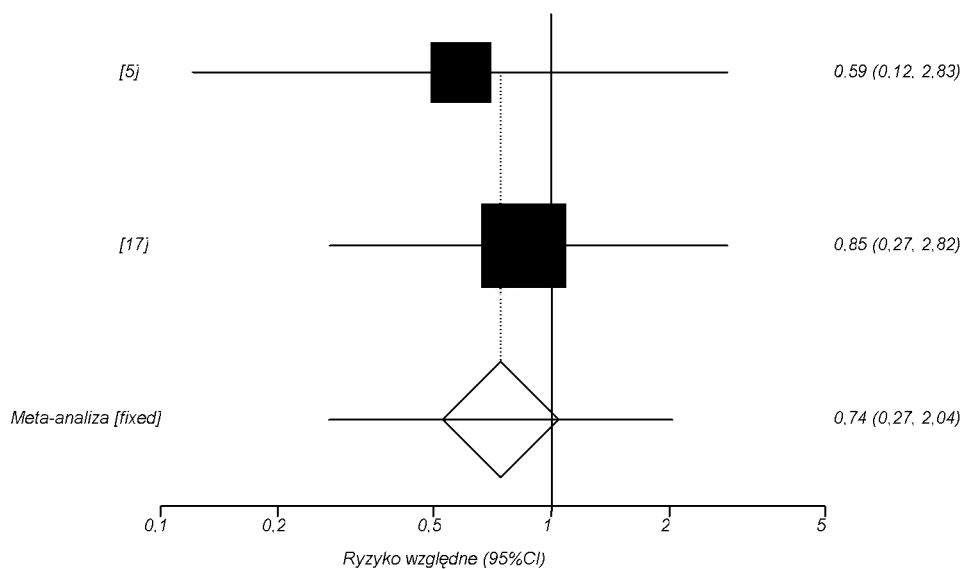


Ryzyko wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem (fixed effects)



Wykres 15. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia wymiotów związanych z zastosowanym leczeniem [5], [16], [17], [21].

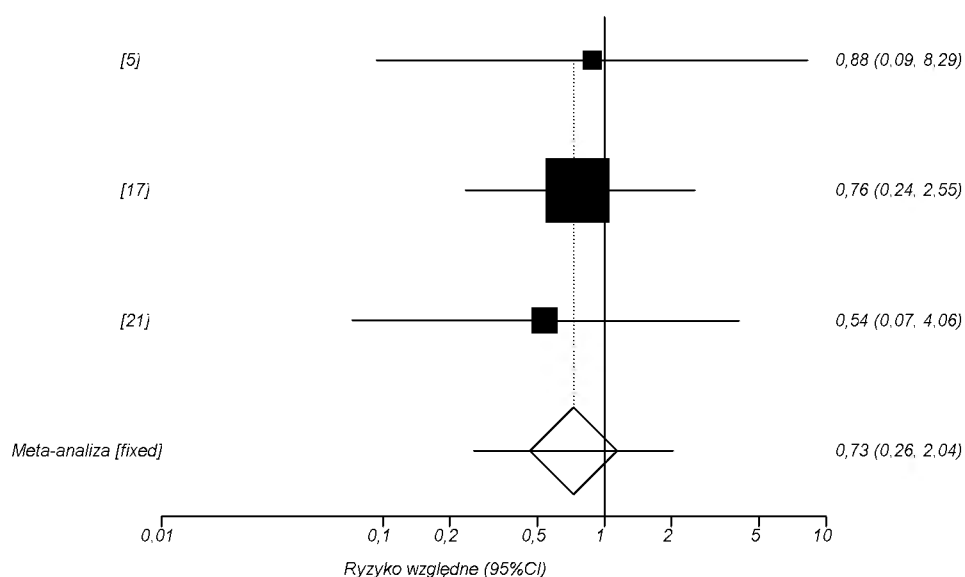
Ryzyko wystąpienia biegunki (fixed effects)



Wykres 16. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia biegunki [5], [17].

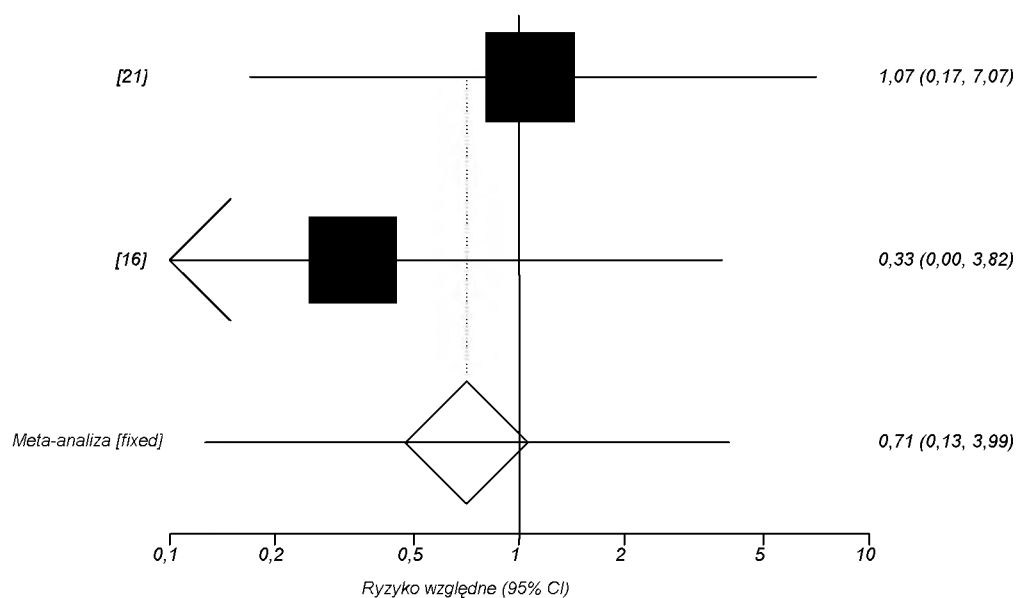


Ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zastosowanym leczeniem (fixed effects)



Wykres 17. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia biegunki związanej z zastosowanym leczeniem [5], [17], [21].

Ryzyko wystąpienia zaparć związanych z zastosowanym leczeniem (fixed effects)

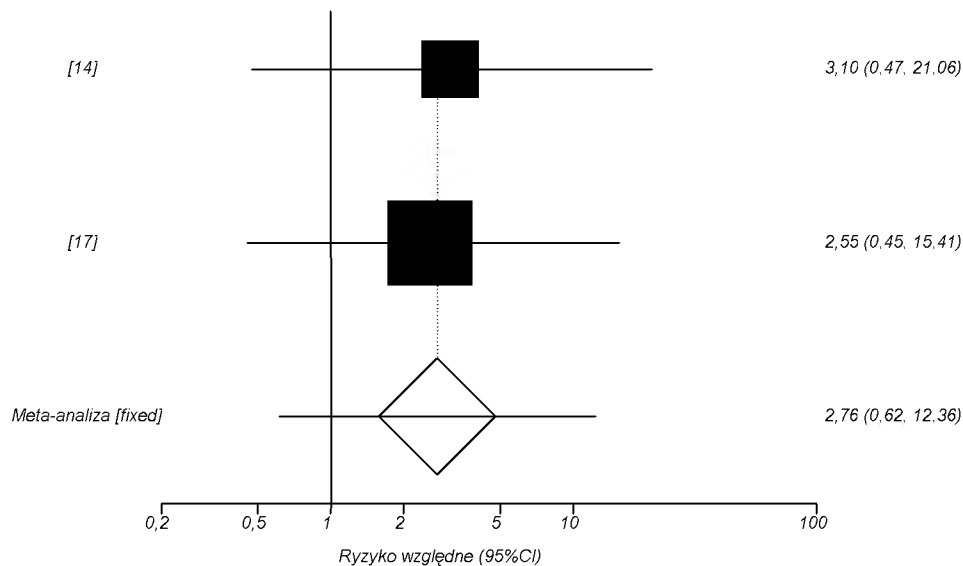


Wykres 18. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia zaparć związanych z zastosowanym leczeniem [16], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

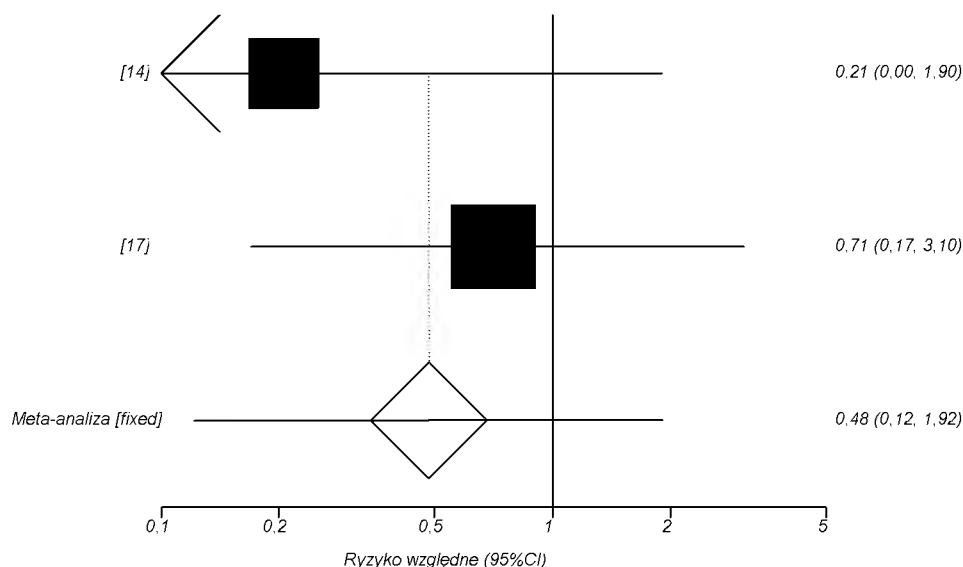


Ryzyko wystąpienia nadciśnienia (fixed effects)



Wykres 19. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia nadciśnienia [14], [17].

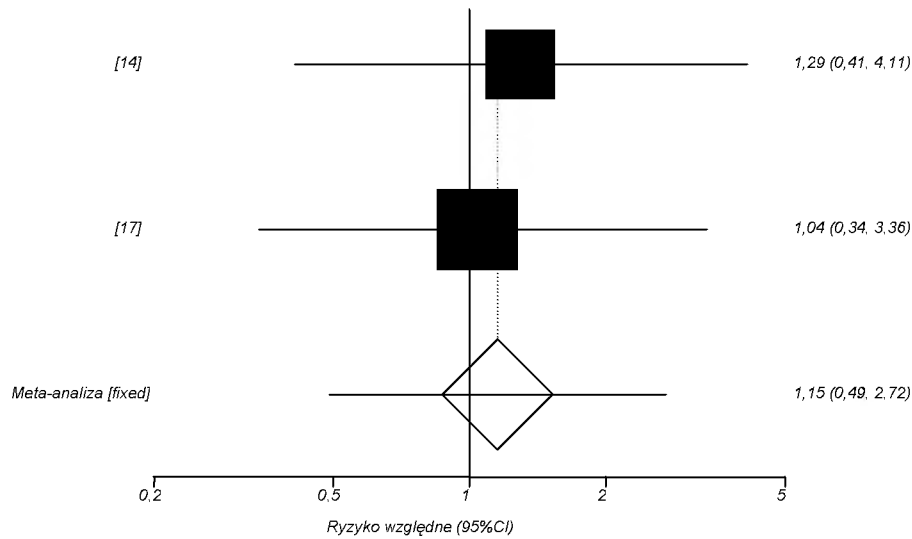
Ryzyko wystąpienia dyspepsji (fixed effects)



Wykres 20. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia dyspepsji [14], [17].

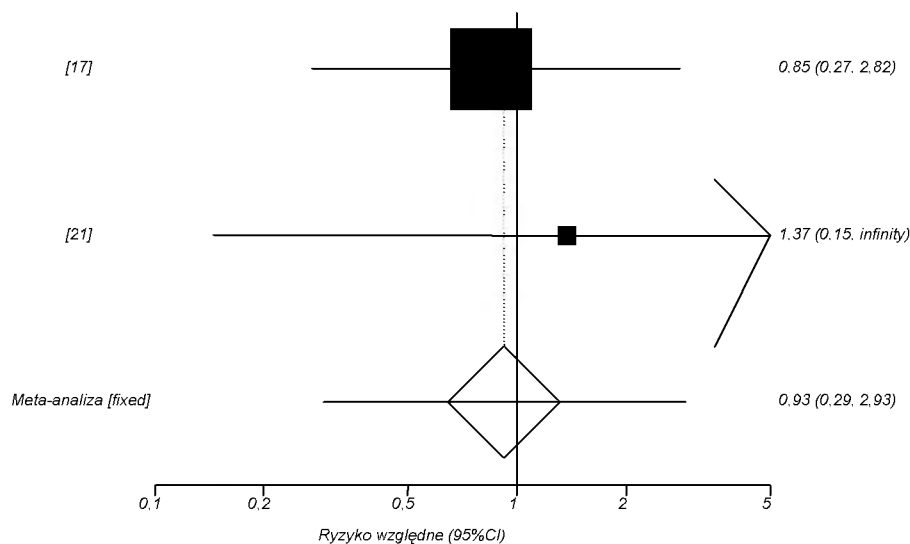


Ryzyko wystąpienia bólów mięśni (fixed effects)



Wykres 21. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia bólów mięśni [14], [17].

Ryzyko wystąpienia bólu brzucha związanego z zastosowanym leczeniem (fixed effects)

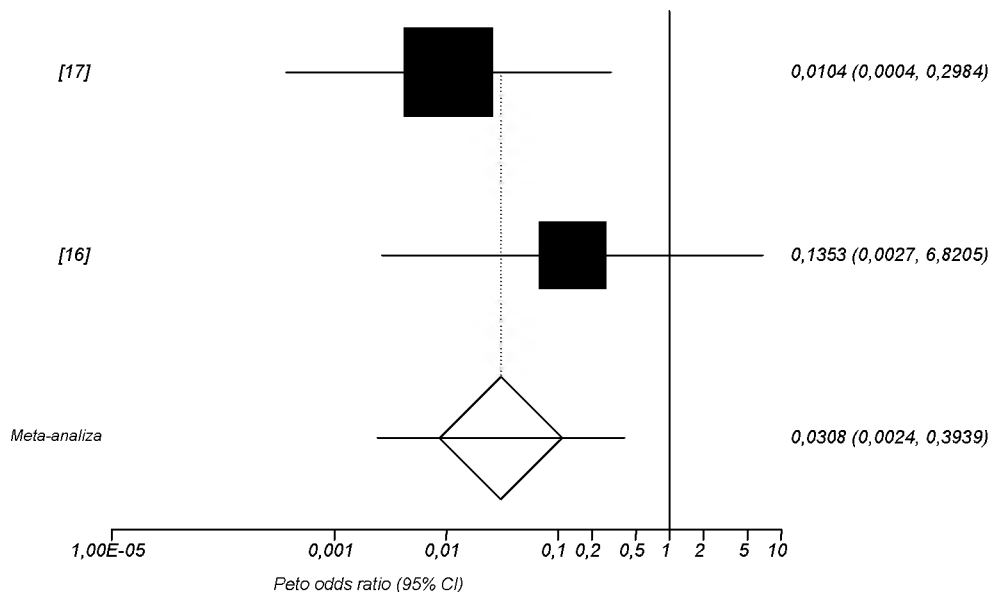


Wykres 22. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie – ryzyko wystąpienia bólu brzucha związanego z zastosowanym leczeniem [17], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.

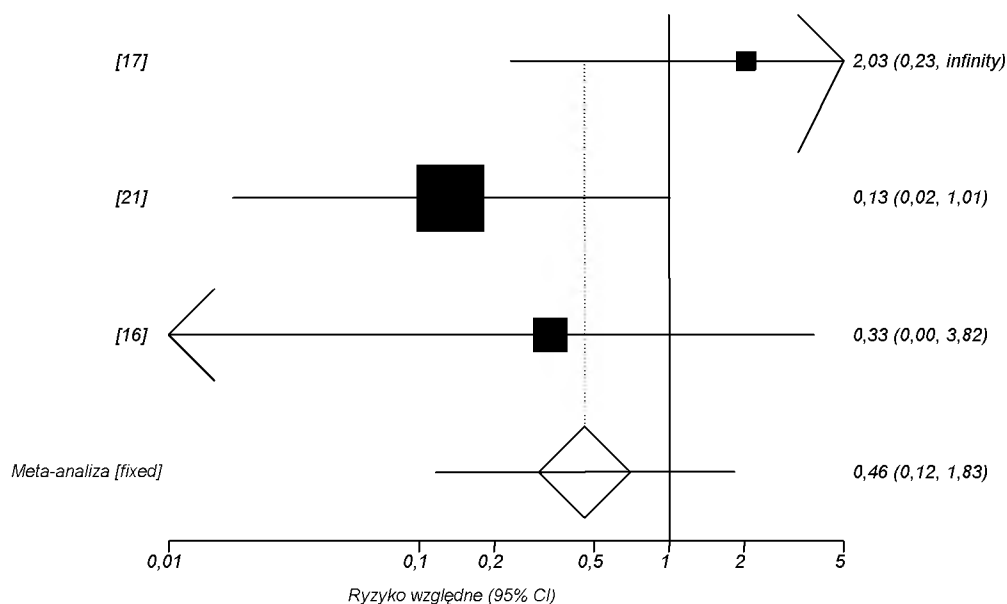


Ryzyko wystąpienia hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem (Peto OR)



Wykres 23. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia hipokalcemii związanej z zastosowanym leczeniem [16], [17].

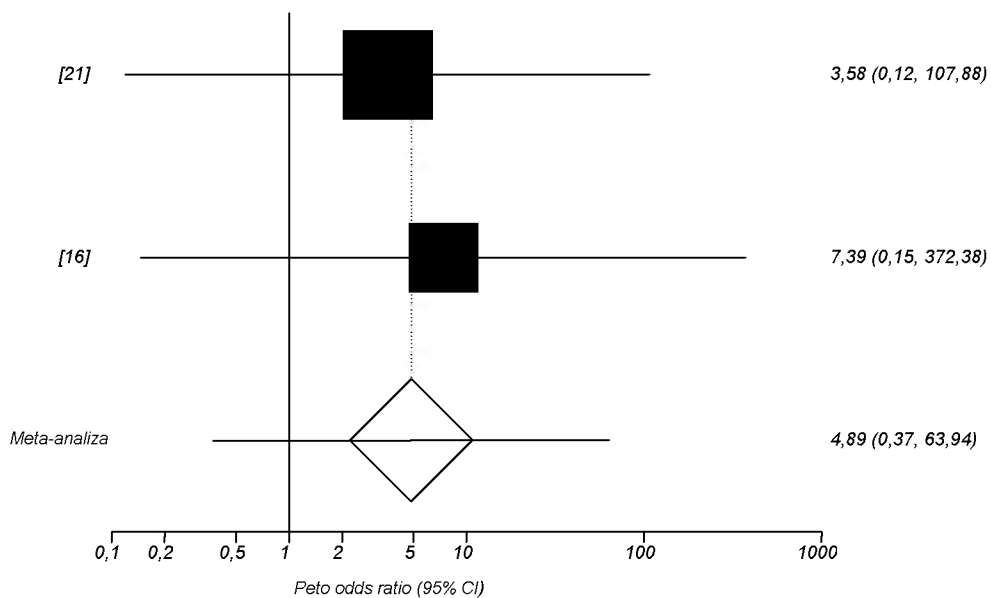
Ryzyko wystąpienia świądu związanej z zastosowanym leczeniem (fixed effects)



Wykres 24. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia świądu związanej z zastosowanym leczeniem [16], [17], [21].



Ryzyko wystąpienia jadłowstrętuzwiązanego z zastosowanym leczeniem (Peto OR)



Wykres 25. Meta-analiza wyników badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej – ryzyko wystąpienia jadłowstrętu związanego z zastosowanym leczeniem [16], [21].

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



14.12. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 99. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [1]-[3].

[1]-[3]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, otwarte	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - badanie naprzemiangle, otwarte, brak podania opisu metody randomizacji	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania ponad 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr efektywności (max) lub szkodliwych (SD) lub parametr (95%*)
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej (populacja ITT)	MD [95% CI]= -0,29 [-0,65; -0,07], p>0,05
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu	RB [95% CI]= 1,24 [0,94; 1,63], p>0,05
Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]= 0,20 [-0,08; 0,48], p>0,05 (0,025**)
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]= 9,20 [-36,26; 54,66], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 0,88 [0,70; 1,10], p>0,05
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	RR [95% CI]= 0,78 [0,51; 1,19], p>0,05
Nudności	RR [95% CI]= 1,60 [0,74; 3,49], p>0,05
Biegunka	RR [95% CI]= 0,96 [0,45; 2,04], p>0,05
Wymioty	RR [95% CI]= 1,44 [0,55; 3,81], p>0,05
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR [95% CI]= 0,77 [0,32; 1,84], p>0,05
Poważne działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 0,86 [0,48; 1,56], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [1]-[3].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [1]-[3], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), wielośrodkowe, otwarte, pacjenci przyjmowali leki naprzemiangle, jednak w badaniu zastosowano odpowiednio długie okresy

wymywania, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 100. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [4].

[4]	
Rodzaj badań: randomizowane, otwarte	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - badanie naprzemiangle, otwarte, brak podania opisu metody randomizacji	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (średnia - maks) lub (średnia ± SD) lub parametr (RR)
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]=0,27 [-0,58; 0,04], p>0,05
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu	RB [95% CI]=1,19 [0,99; 1,48], p>0,05
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]=0,08 [-0,13; 0,29], p>0,05
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego (populacja ITT)	MD [95% CI]=-2,00 [-4,91; 0,91], p>0,05
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]= 14,30 [-28,34; 56,94], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 0,67 [0,41; 1,05], p>0,05
Zaparcia związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 0,18 [0,05; 0,67], p<0,05
Zaburzenia w parametrach laboratoryjnych- całkowity cholesterol	MD [95% CI]= 25, 00 [12,17; 37,83], p>0,05
Zaburzenia w parametrach laboratoryjnych- LDL, lipoproteiny niskiej gęstości	MD [95% CI]= 20,00 [10,16; 29,84], p>0,05
Zaburzenia w parametrach laboratoryjnych- chlorki	MD [95% CI]= -1,00 [-1,98; -0,02], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [4].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [4], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, liczebność grupy była niewielka, pacjenci przyjmowali leki naprzemiangle, jednak w badaniu zastosowano odpowiednio długie okresy

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



wymywania, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 101. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [5]-[8].

[5]-[8]	
Rodzaj badań: randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji i metody maskowania	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametry [95% CI] lub parametry bezpieczeństwa (brak) lub porównania RR** lub porównania [95% CI]
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs placebo)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]= -1,91 [-2,66; -1,16], p<0,05
Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi (populacja ITT)	MD [95% CI]= 0,35 [0,04; 0,66], p>0,05
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	MD [95% CI]= 0,40 [-5,61; 6,41], p>0,05
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi	MD [95% CI]=-83,00 [-155,09; -10,91], p<0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 1,50 [0,98; 2,38], p>0,05
Poważne działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 0,88 [0,25; 3,06], p>0,05
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR [95% CI]= 1,76 [0,24; 13,21], p>0,05
Nudności	RR [95% CI]= 1,32 [0,27; 6,41], p>0,05
Biegunka	RR [95% CI]= 0,59 [0,12; 2,83], p>0,05
Wymioty	RR [95% CI]= 2,64 [0,39; 18,12], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [5]-[8].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [5]-[8], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).



Tabela 102. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [9]-[13].

[9]-[13]	
Rodzaj badań: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji i metody maskowania	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr z RR lub parametry (%)**
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs placebo)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	MD [95% CI]= -1,45 [-2,07; -0,83], p<0,05
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu	RR [95% CI]= 3,02 [1,20; 8,92], p<0,05
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	MD [95% CI]= -13,50 [-20,12; -6,88], p<0,05
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi	MD [95% CI]= -34,00 [-168,29; 100,29], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 0,81 [0,42; 1,52], p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 0,84 [0,23; 2,94], p>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	RR [95% CI]= 0,84 [0,23; 2,94], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [9]-[13].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [9]-[13], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 103. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [14]-[15].

[14]-[15]	
Rodzaj badań: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (długość efekt - RR), lub parametr z SD lub parametr (%)*
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs placebo)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	MD [95% CI]= -2,10 [-2,80; -1,40], p<0,05
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu	RB [95% CI]= 6,20 [2,27; 18,49], p<0,05
Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi	p=0,231
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	p<0,001
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 1,07 [0,91; 1,29], p>0,05
Wymioty	RR [95% CI]= 2,07 [0,28; 15,35], p>0,05
Nadciśnienie	RR [95% CI]= 3,10 [0,47; 21,06], p>0,05
Zawroty głowy	RR [95% CI]= 2,07 [0,28; 15,35], p>0,05
Dyspepsja	Peto OR [95% CI]= 0,14 [0,01; 2,21], p>0,05
Bóle mięśni	RR [95% CI]= 1,29 [0,41; 4,11], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [14]-[15].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [14]-[15], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (podano opis maskowania), dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 104. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [16].

Tabela 104	
Rodzaj badań: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody zamaskowania próby.	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania powyżej 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametry (zakres min - max) lub parametry z 95% lub parametry (95%)*
Skuteczność kliniczna (węgiel lantanu vs placebo)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	na początku fazy randomizowanej/ (populacja FA5): MD [95% CI]= -0,21 [-0,59; 0,17], p>0,05 na koniec fazy randomizowanej/ (populacja FA5): MD [95% CI]= 1,70 [-2,18; -1,22], p<0,05
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (początek fazy randomizowanej)	populacja ogólna: MD [95% CI]= -0,48 [-0,63; -0,33], p<0,05 pacjenci poddani hemodializie: MD [95% CI]= -0,42 [-0,61; -0,23], p<0,05 pacjenci poddani ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej: MD [95% CI]= -0,64 [-0,82; -0,46], p<0,05
Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi	RB [95% CI]= 4,36 [2,71; 7,21], p<0,05
Odpowiedź na leczenie	RB [95% CI]= 4,53 [2,76; 7,64], p<0,05
Profil bezpieczeństwa (węgiel lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 1,90 [0,94; 3,87], p>0,05
Jakiegokolwiek działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 3,33 [1,02; 11,04], p>0,05
Nudności związane z zastosowanym leczeniem	Peto OR [95% CI]=7,87 [1,93; 32,16], p<0,05
Zaparcia związane z zastosowanym leczeniem	Peto OR [95% CI]= 0,14 [0,003; 6,82], p>0,05
Hipokalcemia związana z zastosowanym leczeniem	Peto OR [95% CI]= 0,14 [0,003; 6,82], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy.

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [16], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (centralna randomizacja komputerowa), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu zamaskowania); poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 105. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [17]-[20].

[17]-[20]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji i metody maskowania	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametry (zakres min - max) lub parametry I-RR lub parametry [95%]
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs placebo)	
Średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (wszystkie dawki)	p<0,001
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu (wszystkie dawki ogółem)	RB [95% CI]= 4,76 [1,75; 14,22], p<0,05
Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wartości początkowej (dawka 1 350 mg/dl)	MD [95% CI]= -15,60 [-21,73; -9,47], p<0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane ogółem	RR [95% CI]= 1,08 [0,83; 1,52], p>0,05
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 0,89 [0,59; 1,45], p>0,05
Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych	RR [95% CI]= 0,94 [0,31; 3,09], p>0,05
Nudności	RR [95% CI]= 2,27 [0,64; 8,68], p>0,05
Wymioty	RR [95% CI]= 1,98 [0,56; 7,66], p>0,05
Biegunka	RR [95% CI]= 0,85 [0,27; 2,82], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [17]-[20].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [17]-[20], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).



Tabela 106. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [21]-[22].

[21]-[22]	
Rodzaj badań: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr z RR lub parametry (%)**
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs placebo)	
Średnia zmiana przeddializacyjnego poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych (wszystkie dawki)	p<0,05
Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu (wszystkie dawki ogółem)	Peto OR [95% CI]=14,19 [6,41; 31,4], p<0,05
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec badania (dawki: 750 mg/dobę, 2 250 mg/dobę, 3 000 mg/dobę)	p<0,05
Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi na koniec badania (dawka 1 500 mg/dobę)	p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs placebo)	
Działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 1,31 [0,76; 2,47], p>0,05
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe związane z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 2,62 [1,11; 6,79], p<0,05
Nudności związane z zastosowanym leczeniem	Peto OR=4,16 [1,25; 13,78], p>0,05
Wymioty związane z zastosowanym leczeniem	Peto OR=4,29 [1,40; 13,18], p>0,05
Biegunka związana z zastosowanym leczeniem	RR [95% CI]= 0,54 [0,07; 4,06], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [21]-[22].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [21]-[22], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu względem placebo, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (podano opis maskowania), dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 107. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [23].

[23]	
Rodzaj badań: nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: - brak randomizacji i maskowania, grupy naprzemianległe	
Komentarz: liczebność grupy poniżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (długość efekt - risk; lub porównani z SD lub parametr (%))
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi	MD [95% CI]= 0,21 [-0,58; 1,00], p>0,05
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi	MD [95% CI]= 0,06 [-0,35; 0,47], p>0,05
Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego	MD [95% CI]= 2,55 [-4,92; 10,02], p>0,05
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu	MD [95% CI]= 21,8 [-125,08; 168,68], p>0,05
Średnia wartość poziomu wodorowęglanów w surowicy krwi	MD [95% CI]= 3,73 [2,50; 4,96], p<0,05
Średnia wartość pH surowicy krwi	MD [95% CI]= 0,05 [0,03; 0,07], p<0,05
Średnia wartość poziomu potasu w surowicy krwi	MD [95% CI]= -0,29 [-0,81; 0,23], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe	Peto OR [95% CI]= 8,67 [0,83; 91,10], p>0,05
Problemy z żuciem tabletek	Peto OR=9,49 [1,19; 75,86], p<0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [23].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [23], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu, względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako średnią. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe, z grupami naprzemianległymi, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony średnio (klasa B poziomu dowodów).



Tabela 108. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [24].

Jakość wyników: średnia	
Rodzaj badań: nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: - brak randomizacji i maskowania, odmienna charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania powyżej 50 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr z RR lub parametry (95%*)
Skuteczność kliniczna (węgiel lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
Ryzyko zgonu	RR [95% CI] = 0,89 [0,18; 4,29], p>0,05
Odsetek pacjentów z założonym poziomem fosforu w surowicy krwi (początek badania)	RB [95% CI] = 0,56 [0,40; 0,74], p<0,05
Odsetek pacjentów z założonym poziomem fosforu w surowicy krwi (koniec badania)	RB [95% CI] = 0,81 [0,65; 0,96], p<0,05
Odsetek pacjentów z założonym iloczynem wapniowo-fosforanowym (początek badania)	RB [95% CI] = 0,76 [0,62; 0,88], p<0,05
Odsetek pacjentów z założonym iloczynem wapniowo-fosforanowym (koniec badania)	RB [95% CI] = 0,90 [0,80; 0,98], p<0,05
Średnia dobowa ilość przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany (początek badania)	MD [95% CI] = 7,20 [5,56; 8,84], p<0,05
Średnia dobowa ilość przyjmowanych tabletek preparatów wiążących fosforany (koniec badania)	MD [95% CI] = 1,40 [-0,11; 2,91], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węgiel lantanu vs chlorowodorek sewelameru)	
-	-

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacji [24].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [24], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węgla lantanu względem chlorowodoru sewelameru, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako średnią. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było nierandomizowane, otwarte, jednośrodkowe, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony średnio (klasa B poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 109. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu w różnych dawkach, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [25]-[27].

[25]-[27]	
Rodzaj badań: randomizowane, podwójnie zamaskowane	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: - brak podania opisu metody randomizacji i metody maskowania, brak podania liczebności poszczególnych grup	
Komentarz: nie podano liczebności poszczególnych grup.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (długość efekt - RR, RR) lub parametr (OR) lub parametr (%)*
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu w różnych dawkach)	
Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi (dawki: 3 000 mg vs 4 500 mg)	OR [95% CI]= 0,55 [0,22; 1,40], p>0,05
Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi (dawki: 3 750 mg vs 4 500 mg)	OR [95% CI]= 0,71 [0,28; 1,80], p>0,05
Odsetek pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi (dawki: 3 750 mg vs 4 500 mg)	OR [95% CI]= 1,29 [0,55; 3,01], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu w różnych dawkach)	
Jakiegokolwiek działania niepożądane	RR [95% CI]= 1,19 [0,77; 1,85], p>0,05
Nudności	RR [95% CI]= 1,16 [0,51; 2,63], p>0,05
Wymioty	RR [95% CI]= 1,32 [0,43; 4,07], p>0,05
Zaparcia	RR [95% CI]= 1,10 [0,30; 4,13], p>0,05
Biegunka	RR [95% CI]= 0,99 [0,20; 4,92], p>0,05
Dyspepsja	RR [95% CI]= 1,32 [0,29; 6,12], p>0,05
Wzdęcia	RR [95% CI]= 0,99 [0,20; 4,92], p>0,05
Świąd	RR [95% CI]= 1,98 [0,29; 13,77], p>0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [25]-[27].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [25]-[27], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu w różnych dawkach, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako średnią. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu maskowania), jednak ze względu na brak podania liczebności grup przyjmujących lek w różnych dawkach poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony średnio (klasa B poziomu dowodów).



Tabela 110. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku, w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie [28]-[29].

[28]-[29]	
Rodzaj badań: nierandomizowane, otwarte, jednoosrodkowe	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metod: brak podania opisu metody randomizacji i metody maskowania, grupy naprzemianległe, bardzo niewielka liczebność próby	
Komentarz: liczebność grupy: N=11.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametry [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub porównanie z SD lub parametry (%)*
Skuteczność kliniczna (węglan lantanu w postaci tabletek do żucia vs węglan lantanu w postaci proszku)	
Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej	MD [95% CI]= -0,30 [-1,55; 0,95], p<0,05
Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi	MD [95% CI]= -0,10 [-1,16; 0,96], p<0,05
Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu	MD [95% CI]= 17,00 [-131,75; 165,73], p<0,05
Średnia wartość poziomu albumin w surowicy krwi	MD [95% CI]= 0,00 [-0,20; 0,20], p<0,05
Profil bezpieczeństwa (węglan lantanu w postaci tabletek do żucia vs węglanu lantanu w postaci proszku)	
Nudności	RR [95% CI]= 1,00 [0,20; 5,00], p<0,05
Wymioty	Peto OR [95% CI]= 0,14 [0,00; 6,82], p<0,05
Zaparcia	RR [95% CI]= 2,00 [0,30; 14,19], p<0,05
Biegunka	RR [95% CI]= 0,14 [0,00; 6,82], p<0,05
Ból brzucha	RR [95% CI]= 1,00 [0,11; 8,91], p<0,05
Zwiększenie obwodu brzucha/uczucie przepełnienia	RR [95% CI]= 2,00 [0,30; 14,19], p<0,05
Zawroty głowy	RR [95% CI]= 1,00 [0,11; 8,91], p<0,05

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach [28]-[29].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [28]-[29], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa węglanu lantanu w postaci tabletek do żucia względem węglanu lantanu w postaci proszku u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie jako średnią. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione średnio. Badanie było randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), otwarte, grupy naprzemianległe, liczebność próby była bardzo niewielka (N=11), dlatego poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony średnio (klasa B poziomu dowodów).

Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo. Przegląd systematyczny badań.



14.13. Tabele pomocnicze

Tabela 111. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis badania
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*. ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 112. Opis arkusza skali Jadad.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly</i> , <i>random</i> , <i>randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Tabela 113. Opis skali GRADE.

Typ badania	Jakość dowodów naukowych			
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne	wysoka			
Badania obserwacyjne	średnia			
Inne typy badań	niska			
Zmniejsz punktację w przypadku, gdy:	Zwiększ punktację w przypadku, gdy:			
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związku/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		



Rozrzucone wyniki	-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting	-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 114. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Typ dowodów naukowych
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 115. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metoda przeprowadzenia badań	Wynikow
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji (technologii wnioskowanej).
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 116. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: Joanna Kryst, Natalia Wiśniewska

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadao		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (technologia wnioskowana)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi),
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.