



IGNORANTIA NOCET

# Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO I ANALIZA KLINICZNA  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Fresenius Medical Care Polska SA

Warszawa, 26 czerwca 2014 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy</li> <li>⊗ Kontrola jakości</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis i uzasadnienie wyboru komparatorów</li> <li>⊗ Analiza systemu refundacji</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>⊗ Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego</li> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <li>⊗ Opis wytycznych i rekomendacji</li> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

### Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Fresenius Medical Care Polska SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>16</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Problem zdrowotny – wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek .....</b>	<b>18</b>
3.1. Populacja docelowa .....	18
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	18
3.3. Epidemiologia .....	19
3.4. Etiologia i patomechanizm .....	20
3.5. Objawy.....	21
3.6. Rozpoznanie .....	21
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze .....	22
3.8. Leczenie .....	23
3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc .....	24
3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc.....	28
3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc .....	35
3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc.....	36

---

---

3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	40
<b>4. Interwencja analizowana – parykalcytol (Paricalcitol Fresenius®).....</b>	<b>41</b>
4.1. Działanie leku.....	41
4.2. Zarejestrowane wskazanie .....	42
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	42
<b>5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1. Komparator – cynakalcet.....	45
5.1.1. Działanie leku.....	45
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie .....	45
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	45
<b>6. Analiza systemu refundacji .....</b>	<b>46</b>
<b>7. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>48</b>
7.1. Źródła danych .....	48
7.2. Selekcja odnalezionych badań.....	48
7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne.....	49
7.3.1. Strategia wyszukiwania .....	49
7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	49
7.3.3. Badania włączone .....	50
7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	52
7.4.1. Strategia wyszukiwania .....	52
7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52

---

---

7.4.3. Badania włączone .....	56
7.5. Ocena jakości badań.....	58
7.6. Analiza statystyczna.....	58
7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych 61	
7.8. Włączone badania pierwotne .....	65
7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	65
7.8.2. Punkty końcowe .....	72
7.8.3. Ocena homogeniczności .....	82
<b>8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu względem cynakalcetu na podstawie badania randomizowanego.....</b>	<b>82</b>
8.1. Ocena skuteczności .....	82
8.1.1. PTH.....	83
8.1.2. Wapń .....	85
8.1.3. Fosfor.....	86
8.1.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy.....	86
8.1.5. Fosfataza alkaliczna.....	87
8.1.6. FGF-23 .....	87
8.2. Podsumowanie oceny skuteczności.....	88
8.3. Ocena bezpieczeństwa .....	92
8.3.1. Zgony.....	92
8.3.2. Zdarzenia niepożądane.....	93

---

---

8.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	94
<b>9. Ocena skuteczności praktycznej parykalcytolu względem cynakalcetu .....</b>	<b>99</b>
9.1. Zgony.....	99
9.2. Paratyroidektomia .....	100
<b>10. Podsumowanie skuteczności praktycznej parykalcytolu względem cynakalcetu.....</b>	<b>101</b>
<b>11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych .....</b>	<b>104</b>
11.1. Ocena skuteczności .....	104
11.1.1. PTH.....	104
11.1.2. Wapń .....	111
11.1.3. Fosfor.....	117
11.1.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy.....	122
11.1.5. Fosfataza alkaliczna.....	125
11.2. Podsumowanie oceny skuteczności.....	126
11.3. Ocena bezpieczeństwa .....	129
11.3.1. Zgony.....	129
11.3.2. Zdarzenia niepożądane.....	130
11.3.3. Działania niepożądane .....	132
11.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa .....	133
<b>12. Ocena skuteczności parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych typu „switch” .....</b>	<b>134</b>
12.1. PTH.....	135

---

---

12.2. Wapń .....	137
12.3. Fosfor.....	139
12.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy.....	141
12.5. Fosfataza alkaliczna.....	142
<b>13. Podsumowanie oceny skuteczności parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych typu „switch” .....</b>	<b>143</b>
<b>14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>145</b>
14.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	145
14.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	145
<b>15. Ograniczenia.....</b>	<b>148</b>
<b>16. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>148</b>
<b>17. Dyskusja .....</b>	<b>152</b>
<b>18. Załączniki .....</b>	<b>156</b>
18.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	156
18.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	160
18.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	162
18.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	163
18.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	164
18.5.1. Badania z grupą kontrolną .....	164
18.5.2. Badania jednoramienne .....	171
18.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	189

---

---

18.7. Charakterystyka Programu lekowego.....	193
18.8. Skale oceny jakości badań.....	194
<b>19. Spis tabel .....</b>	<b>198</b>
<b>20. Spis rysunków .....</b>	<b>206</b>
<b>21. Bibliografia.....</b>	<b>207</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
biPTH	ang. <i>bio-intact parathyroid hormone</i> – cała bioaktywna cząsteczka parathormonu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN	ang. <i>cinacalcet</i> - cynakalcet
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GRF	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – wskaźnik przesączania kłębuszkowego
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
iPTH	ang. <i>intact-parathyroid hormone</i> – natywny parathormon
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
JSDT	ang. <i>Japanese Society for Dialysis Therapy</i> – japońskie towarzystwo dla dializoterapii
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> – organizacja zajmująca się ogólną poprawą leczenia chorób nerek
KDOQI	ang. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> – organizacja dostarczająca opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAR	ang. <i>paricalcitol</i> – parykalcytol
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PChN	przewlekła choroba nerek
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PNN	przewlekła niewydolność nerek
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PTH	parathormon
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WNP	wtórna nadczynność przytarczyc

---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z cynakalcetem w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie.

### METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną leczenia wtórnej nadciężności przytarczyc (WNP) w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (PChN) na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania, jak również zapisów zawartych w Programie lekowym. Następnie dokonano wyboru komparatorów dla parykalcytolu (PAR) oraz wykonano przegląd systematyczny. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

### WYBÓR KOMPparatorÓW

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia oraz rekomendacji dotyczących finansowania PAR zgodnie ze zdefiniowaną na potrzeby niniejszego opracowania populacją docelową. Na ich podstawie uznano, że aktualnie w polskiej praktyce klinicznej komparatorem dla PAR jest cynakalcet (CIN). Wybór komparatora jest zgodny z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696).

---

---

## WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Do analizy klinicznej włączono 1 badanie randomizowane porównujące PAR względem CIN o okresie obserwacji wynoszącym 21-28 tygodni (badanie *IMPACT SHPT 2012*). Ponadto do analizy porównawczej PAR z CIN włączone zostały 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną (*Brancaccio 2011* i *Schumock 2011*), w których okres obserwacji wynosił odpowiednio 18 oraz około 14,5-17,5 miesięcy. Do analizy włączono również 9 badań jednoramiennych *Barton Pai 2003*, *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Izquierdo 2012*, *Lindberg 2001*, *Llach 2001*, *Mittman 2006* wraz z publikacją *Mittman 2010*, *Tonbul 2012*, *Vulpio 2011*, na podstawie których dokonano oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa PAR w okresie obserwacji wynoszącym od 3 do ponad 18 miesięcy.

W celu przeprowadzenia uzupełniającej analizy bezpieczeństwa włączono *Charakterystykę Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®*.

### Skuteczność kliniczna

Na podstawie wyników badania *IMPACT SHPT* wykazano, iż PAR skuteczniej redukuje stężenie PTH w porównaniu do CIN w czasie 6,5 miesięcy. W opinii analityków uzyskana różnica dla tego parametru może wskazywać również na istotność kliniczną. Ponadto, w grupie PAR częściej zmiana stężenia tego hormonu dotyczyła redukcji o co najmniej 30% lub 50%. Należy podkreślić przewagę PAR w zakresie częstości osiągnięcia przez chorych pożądanego stężenia iPTH w zakresie 150-300 pg/ml (zgodnie z wytycznymi KDOQI), który w omawianym badaniu uznano za pierwszorzędowy punkt końcowy. Co więcej, niskie wartości uzyskanych parametrów NNT wskazały, na dużą siłę ocenianej interwencji. Ponadto wykazano, iż PAR skuteczniej redukuje również stężenie fosfatazy alkalicznej w porównaniu do CIN. Nie odnotowano natomiast różnic między badanymi grupami w zakresie zmiany stężenia fosforu w czasie 6,5 miesięcy obserwacji.

W odniesieniu do zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 w grupie PAR wykazano przewagę cynakalcetu.

Na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną wykazano brak różnic pomiędzy PAR i CIN w zakresie oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie 18 miesięcy. Udowodniono istotnie statystycznie niższą częstość przeprowadzania paratyroidektomii w grupie PAR w porównaniu do grupy CIN p.o.,

---

---

natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano takiej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Ocenę skuteczności PAR oparto również o wyniki z jednoramiennych badań obserwacyjnych. Ich analiza wykazała skuteczność PAR w zakresie redukcji stężenia PTH w surowicy względem wartości wyjściowych w czasie 3, 6, 12 i 16 miesięcy terapii ocenianej interwencji. Potwierdza to wyniki z badania randomizowanego oraz uzupełnia je o dane długookresowe (do 16 miesięcy). Ponadto wnioskowano, iż redukcję stężenia PTH można również uznać za istotną klinicznie.

Ocena zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej przeprowadzona na podstawie p-wartości wskazała na skuteczność PAR w redukcji tego parametru w czasie 6 i 9 miesięcy obserwacji, co potwierdza wyniki badania *IMPACT SHPT*. Jednak w ramach jednego badania wykazano wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie średnio 18,3 miesięcy.

Wykazano również istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w czasie 3, 6, 13 oraz 18,3 miesięcy obserwacji. Jednak uznano, iż wzrost ten nie był istotny klinicznie. Jednocześnie wykazano, iż po 13 miesiącach terapii PAR u 98,5% chorych osiągnięto rekomendowane wartości tego parametru.

Uzyskane wyniki wskazują na brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym stężeniem fosforu w surowicy w czasie 6, 12, 16 oraz 18,3 miesięcy obserwacji. Jednocześnie po 13 miesiącach terapii PAR wskazano, że u 62,7% leczonych chorych osiągnięto rekomendowane stężenie fosforu w surowicy.

Brak znamiennej statystycznie różnicy odnotowano również między wyjściowym a końcowym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6, 12 oraz 18,3 miesięcy terapii PAR. Zarazem wskazano jednak, iż po 13 miesiącach terapii PAR u 80,6% chorych osiągnięto rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Ocena skuteczności PAR względem wcześniejszej terapii przeprowadzona na podstawie przedstawionych p-wartości wykazała, iż w czasie terapii PAR skuteczniej niż w okresie poprzedniego leczenia zredukowano stężenia wszystkich badanych parametrów biochemicznych (PTH, wapnia, fosfatazy alkalicznej, iloczynu wapniowo-fosforanowego) w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji. Wyjątek stanowiły wyniki stężenia fosforu w surowicy, w odniesieniu do którego istotną statystycznie redukcję wykazano po 12 miesiącach obserwacji. Wykazano także, że terapia PAR stosowana w czasie

---

---

12 miesięcy obserwacji skutecznie obniża częstość występowania epizodów hiperkalcemii, epizodów hiperfosfatemii oraz epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego (względem wcześniejszego leczenia).

## Bezpieczeństwo

Wyniki uzyskane na podstawie badania *IMPACT SHPT* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa PAR oraz CIN w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (28 tygodni). Częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach analizowanego badania była zbliżona. Istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie PAR występowanie nudności oraz hipokalcemii. Z kolei znamienne statystycznie rzadziej u chorych poddanych terapii CIN odnotowywano występowanie hiperkalcemii.

Ocena bezpieczeństwa PAR dokonana na podstawie badań jednoramiennych potwierdza korzystny profil ocenianej technologii, zarówno w czasie 6 miesięcy, jak i 13 miesięcy obserwacji. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych utrzymywała się w zakresie od 21 do 26% chorych, a ciężkich zdarzeń niepożądanych na poziomie 12% chorych.

Działania niepożądane odnotowano u 13% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a ciężkie działania niepożądane u 4%. Wśród działań niepożądanych odnotowanych u ponad 1% chorych wskazano jedynie pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych), przy czym wskazano na zgodność częstości ich występowania z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* badanej interwencji.

Analiza częstości występowania zgonów wykazała, że w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy zgon nastąpił u 5,4% chorych, podczas gdy po 13 miesiącach u 6,1% chorych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących oceny bezpieczeństwa w badaniach, na podstawie których przeprowadzono analizę główną zdecydowano o wykonaniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®*. Na jej podstawie można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®. Wskazano w niej, że najczęstszym działaniem niepożądanim związanym z leczeniem PAR, była hiperkalcemia (4,7% chorych). Jednocześnie podkreślono, iż hiperkalcemia jest zależna od nadmiernego obniżenia stężenia PTH i można ją ograniczyć przez odpowiednie dostosowanie dawki leku. W większości ocenianych działań niepożądanych ich częstość oceniono jako występujące „niezbyt często” ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  chorych).

---

---

## **WNIOSKI**

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności PAR w populacji chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

---

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* celem analizy klinicznej dla leku Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

## 2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
  - ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
  - ⊗ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
    - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
    - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
    - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
    - ⊗ metodyki badań;
  - ⊗ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.
-



Przeгляд systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”*, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
  - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
  - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
  - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
  - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
  - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
  - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
  - ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
  - ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;

- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

### **3. Problem zdrowotny – wtórna nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Zgodnie ze wskazaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®* [44] parykalcytol wskazany jest w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie.

Weryfikacja doniesień naukowych oraz wytycznych i rekomendacji wskazuje, że zastosowanie parykalcytolu dotyczy przede wszystkim leczenia, a nie profilaktyki wtórnej nadczynności przytarczyc. W praktyce klinicznej w Polsce lek mogący stanowić potencjalny komparator dla parykalcytolu finansowany jest wyłącznie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc.

W związku z powyższym populację docelową stanowią chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawani hemodializie.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja**

Wtórna nadczynność przytarczyc (WNP) to odwracalny stan zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH) przez wtórnie przerosnięte przytarczycy wskutek ograniczonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc [11]. Stanowi ona jedno z głównych zaburzeń endokrynnych występujących w przewlekłej chorobie nerek (PChN) [25].

Wyróżnia się 5 stadiów PChN:

- ⊗ stadium 1. – uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR, ang. *glomerular filtration rate*), GFR co najmniej 90 ml/min.;
- ⊗ stadium 2. (wczesna przewlekła niewydolność nerek) – uszkodzenie nerek z niewielkim zmniejszeniem GFR, GFR 60 – 89 ml/min.;
- ⊗ stadium 3. (umiarkowana przewlekła niewydolność nerek) – umiarkowane zmniejszenie GFR, GFR 30 – 59 ml/min.;
- ⊗ stadium 4. (ciężka przewlekła niewydolność nerek) – duże zmniejszenie GFR, GFR 15 – 29 ml/min.;
- ⊗ stadium 5. (schyłkowa przewlekła niewydolność nerek) – niewydolność nerek, zwana też schyłkową niewydolnością nerek, GFR mniejsze niż 15 lub leczenie dializami.

Tak więc chorzy z wtórną nadczynnością przytarczyc, którzy są leczeni hemodializami, znajdują się w 5. stadium przewlekłej choroby nerek [11, 20].

### 3.3. Epidemiologia

Według *Raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce za rok 2009*, liczba osób poddawanych dializoterapii w Polsce na dzień 31.12.2009 roku wynosiła ogółem 16 520 (chorobowość: 431 na milion ludności) [38]. Z kolei liczba osób poddawanych hemodializoterapii w Polsce w 2012 roku wynosiła ogółem 17 515 (chorobowość: 436 na milion ludności) [39].

Na przestrzeni lat 1981-2009 liczba osób dializowanych w Polsce systematycznie rosła. Zgodnie z danymi z roku 2009 roczny przyrost liczby osób leczonych dializami w Polsce uległ stabilizacji i jest podobny jak w większości krajów Unii Europejskiej (4 do 6%). W 2009 roku rozpoczęto leczenie nerkozastępcze (dializy lub przeszczep nerki) u 5 124 chorych, co daje współczynnik zapadalności 134 na 1 000 000 osób w populacji polskiej. Dane zawarte w *Raporcie* wskazują ponadto, że około 26% chorych w roku 2009 miało podwyższoną wartość hormonu PTH przekraczającą 500 pg/ml, wskazującą na wtórną nadczynność przytarczyc [38]. Stąd szacunkowa liczba chorych hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc w 2012 roku wynosiła 4 554 osoby. Natomiast według publikacji *Pietkiewicz 2010*, WNP występuje u około 20-25% dializowanych chorych [27].

---

Nie zidentyfikowano nowszych danych na temat wskaźników zachorowalności i chorobowości w Polsce.

Ostateczna wielkość populacji docelowej zostanie sprecyzowana w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

### **3.4. Etiologia i patomechanizm**

Do klasycznych czynników patogenezы WNP w przewlekłej niewydolności nerek zalicza się hiperfosfatemię (wysokie stężenie fosforu w surowicy), hipokalcemię (niskie stężenie wapnia) oraz niedobór witaminy D<sub>3</sub> [27].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej pojawiają się wraz z postępującym upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek w następstwie niszczenia nefronów. Postępująca redukcja przesączania kłębuszkowego powoduje słabsze wydalanie fosforanów, a w konsekwencji hiperfosfatemię. Skumulowane aniony fosforanowe wiążą się z kationami wapnia i prowadzą do obniżenia stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy krwi. Powstały stan hipokalcemii, za pośrednictwem receptora wapniowego obecnego w komórkach przytarczyc, nasila syntezę i wydzielanie parathormonu (PTH). Stąd w stanie przedłużającego się niskiego stężenia wapnia w surowicy stężenie PTH wielokrotnie przekracza stan prawidłowy [15, 25, 40].

Ponadto, stan hiperfosfatemii również wpływa na zahamowanie syntezy witaminy D<sub>3</sub> w nerkach, nasilenie wydzielania PTH oraz zwiększone namnażanie komórek przytarczyc prowadzące do ich postępującego przerostu [27, 40].

Niedobór aktywnej formy witaminy D<sub>3</sub> (kalcytriolu) upośledza jelitowe wchłanianie wapnia, nasilając stan hipokalcemii. W komórkach przytarczyc stan ten obniża poziom ekspresji receptorów witaminy D<sub>3</sub>, co powoduje dalsze ułatwienie patologicznego namnażania komórek gruczołów przytarczycznych. Obniżeniu ulega także liczba receptorów wapniowych na powierzchni tych gruczołów, w wyniku czego zostaje zniesione hamowanie procesu transkrypcji genu PTH [27].

Wzrost stężenia PTH w surowicy jest więc wynikiem wielu zaburzeń, takich jak: spadek stężenia wapnia w surowicy, hiperfosfatemia oraz spadek stężenia aktywnej witaminy D [25].

Aktywność samego PTH działa głównie na dwa organy: kości i nerki. Pobudza osteoklasty i powoduje resorpcję kości, co prowadzi do wzrostu stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi oraz wpływa na powstanie osteodystrofii nerkowej. PTH może zmniejszyć wchłanianie zwrotne fosforu w proksymalnych kanalikach nerkowych z 85% u zdrowych osób do mniej niż 15% u

---

---

chorych poddawanych dializie. Efektem końcowym działania PTH jest „błędne koło”, w którym wysokie stężenie fosforu powoduje wydzielanie PTH, który następnie powoduje hiperfosfatemię [40].

Należy wspomnieć, że w późniejszym okresie choroby obserwuje się stan przeciwny do stanu niskiego stężenia wapnia w surowicy, tj. hiperkalcemię, która spowodowana jest stosowaniem aktywnych metabolitów witaminy D, doustnych preparatów wapnia wiążących fosforany oraz użyciem płynu dializacyjnego o wysokiej zawartości wapnia [25].

### 3.5. Objawy

Objawami klinicznymi WNP, w wyniku osteodystrofii nerkowej, są wzmożone bóle kostno-stawowe, osłabienie siły mięśni, uporczywy świąd skóry, zapalenia okołostawowe, zwapnienia pozaszkieletowe, tworzące się wskutek wytrącania fosforanu wapnia w obrębie stawów, tkanek miękkich, skóry, ścian tętnic i będące zagrożeniem powstawania zwłóknień w mięśniu sercowym. Występują również angiopatie (zmiany naczyniowe) oraz rzadziej – niestrawność, kolka wątrobowa, złamania kości, zaburzenia neurologiczne, czy zaćma [27].

Objawem WNP są również zmiany histopatologiczne przytarczyc, które z powodu uporczywej hipokalcemii, hiperfosfatemii i niedoboru witaminy D ulegają przerostowi [27].

Ponadto, ze względu na to, że receptory PTH są obecne również na komórkach układów nerwowego, sercowo-naczyniowego, endokrynnego czy immunologicznego, zwiększone wydzielane PTH nie tylko jest przyczyną patologii kości czy nerek, ale również np. powikłań sercowo-naczyniowych wywołanych nadciśnieniem oraz zwapnieniem w naczyniach i mięśniu sercowym, toksyczności ogólnoustrojowej oraz zwapnienia tkanek miękkich, w tym skóry i tkanki podskórnej, rogówki i spojówki, płuc, mięśni i układu pokarmowego [24, 25, 27, 52].

### 3.6. Rozpoznanie

Rozpoznanie wtórnej nadczynności przytarczyc opiera się na diagnostyce biochemicznej, na którą u chorych na PChN składają się okresowe oznaczenia stężenia PTH, wapnia, fosforu oraz aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy.

Oznaczenia te wykorzystuje się nie tylko w celu oceny stopnia zaburzeń, ale też postępów leczenia i oceny ryzyka powikłań. Dodatkowo, w przypadku niejednoznacznego obrazu zaburzeń zaleca się oznaczenie stężenia witaminy D (25-hydroksypochoďnej) oraz kalcytriolu [11, 25, 27].

---

W Polsce do oznaczania stężenia PTH stosuje się niemal wyłącznie testy drugiej generacji, oceniające stężenie tzw. „*intact PTH*” (iPTH), które są podstawową metodą oznaczania stężenia tego hormonu. Jednak w użyciu są też inne testy, np. testy trzeciej generacji, które służą do oznaczania całej cząsteczki parathormonu (1-84 PTH) [15, 25, 27].

W WNP stężenie iPTH w surowicy wynosi najczęściej ponad 1 000 pg/ml, co oznacza wielokrotne przekroczenie zakresu normy wynoszącej od 10 do 65 pg/ml. Rośnie również stężenie fosforanów wynosząc od 1,97 do 3,06 mmol/l, tym samym kilkakrotnie przekraczając wartość prawidłową (0,9–1,6 mmol/l). Oznaczana aktywność fosfatazy alkalicznej, będąca wskaźnikiem pobudzonej czynności osteoklastów także przekracza od kilku do kilkudziesięciu razy poziom prawidłowy (398–421,7 vs. 30–260 U/l). Natomiast stężenie wapnia całkowitego spada poniżej górnej granicy normy (2,39–2,55 vs. 2,2–2,6 mmol/l). Podsumowując, badania biochemiczne wskazują na: hipokalcemię, hiperfosfatemię, zwiększone stężenie PTH oraz fosfatazy alkalicznej [27].

Kryterium rozpoznania WNP jest przede wszystkim hipokalcemia oraz wzrost stężenia PTH. Dodatkowo wykonane badanie obrazowe może ujawnić przerost przytarczyc [11].

### 3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

W ramach długookresowego badania kohortowego *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* wykazano, że hiperfosfatemię (powyżej 6,1 mg/dl), hiperkalcemię (powyżej 10 mg/dl) oraz wysokie stężenie PTH (powyżej 600 pg/ml) można uznać za trzy niezależne czynniki ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej [40]. Potwierdzają to wyniki przeglądu systematycznego dotyczącego związku między stężeniami fosforu, wapnia i parathormonu w surowicy a ryzykiem zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na PChN [19].

W innym źródle stwierdzono, że wzrost stężenia fosforanów o 1 mg/dl powoduje wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej o 6 do 8%. Wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej jest następstwem obecności zwapnień naczyń, które zwiększają sztywności tętnic oraz obciążenie mięśnia sercowego [15].

Dodatkowo, iloczyn wapniowo-fosforanowy wynoszący powyżej 72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> związany jest z 34% wzrostem ryzyka zgonu oraz pojawienia się zwapnień przerzutowych. Wraz ze wzrostem każdego kolejnych 10 punktów wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego ryzyko to wzrasta o kolejne 11% [40].

Wtórna nadczynność przytarczyc jest również wiodącą przyczyną osteodystrofii nerkowej, która niekiedy nazywana jest "cichym sprawcą kalectwa", ponieważ choroba ta może przebiegać całkowicie bezobjawowo. Objawy, w tym ból kości i stawów, deformacje kości czy złamania pojawiają się dopiero w późnych stadiach choroby [25, 40].

Dystrofia kości przytarczyczkowa jest klasycznym przykładem osteodystrofii. Spowodowana jest głównie wysokim obrotem kostnym wtórnym do wysokiego stężenia krążącego PTH. Natomiast nadmierna supresja PTH może prowadzić do adynamicznej choroby kości (obecnie najczęściej występująca osteodystrofia), głównie ze względu na niski obrót kostny. W późnym stadium PChN liczba receptorów PTH w szkielecie ulega obniżeniu, prowadząc do tzw. oporności szkieletu na oddziaływanie parathormonu, która jest mechanizmem obrony kości przed wysokim stężeniem PTH. Rzadziej występującym zaburzeniem dotyczącym kości związanym z WNP są zmiany osteomalacyjne, w ramach których dochodzi do upośledzenia mineralizacji nowopowstającej tkanki kostnej [40].

Stopniowy wzrost stężenia PTH u chorych z postępującą PChN ma wielokierunkowy wpływ na organizm chorego, stąd decyduje o wysokim stopniu zachorowalności i umieralności chorych na WNP w przebiegu przewlekłej choroby nerek [27].

### 3.8. Leczenie

Terapię wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych dializowanych można podzielić na 3 etapy. Celem pierwszego etapu leczenia jest optymalizacja stężeń wapnia i fosforu w surowicy, odpowiadających poszczególnym stadiom zaawansowania PChN. W stadium 5. docelowe stężenie fosforanów powinno wynosić od 3,5 do 5,5 mg/dl, natomiast PTH od 150 do 300 pg/ml. Można to osiągnąć za pomocą restrykcji żywieniowych i włączeniu substancji wiążących fosforany (octanu wapnia, sewelameru lub lantanu) [40].

Celem drugiego etapu leczenia jest kontrola stężenia PTH i witaminy D przy pomocy kalcymimetyków (cynakalcet) i/lub aktywnej witaminy D (kalcytriol) lub analogów witaminy D, (alfakalcydol, parykalcytol, dokserkalcyferol). Wykazano, że analogi witaminy D działają podobnie do kalcytriolu w stosunku do stężenia PTH, jednocześnie wywierają mniejsze działanie hiperkalcemiczne. W sytuacji, gdy stężenie wapnia i fosforu w osoczu są blisko górnej granicy normy, powinno się rozważyć zastosowanie cynakalcetu. Natomiast, gdy stężenie wapnia jest bliżej dolnej granicy normy, analogi witaminy D będą lepszym wyborem [25, 40].

W trzecim etapie leczenia należy modyfikować dawki substancji wiążących fosforany, kalcymimetyków oraz analogów witaminy D, by osiągnąć docelowe wartości stężeń wapnia, fosforanów i PTH we krwi, zalecane przez KDOQI (ang. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, organizacja dostarczająca opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań) [40, 52].

W przypadku, gdy terapia farmakologiczna jest nieskuteczna, stosuje się częściowe lub całkowite usunięcie przytarczyc z autotransplantacją komórek przytarczyc. Wskazania kliniczne do tego zabiegu chirurgicznego to stężenie PTH powyżej 500 pg/ml, wykrycie powiększonych gruczołów przytarczyc w diagnostyce obrazowej, wykrycie *osteitis fibrosa cystica* (dystrofia przytarczyczkowa kości) w badaniach rentgenowskich lub szybkiego obrotu kostnego markerami metabolizmu kostnego, oporna na leczenie hiperkalcemia, postępująca ektopowa kalcyfikacja, niepodatna na kontrolę hiperfosfatemia, postępująca utrata tkanki kostnej, ciężka deformacja szkieletu, kalcyfilaksja [27, 40].

### **3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc**

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc u osób z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodializie:

- ⊗ Wytyczne *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO, organizacja zajmująca się ogólną poprawą leczenia chorób nerek) z 2009 roku, dotyczące diagnozy, oceny, zapobiegania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek [18];
- ⊗ Wytyczne kliniczne *Japanese Society for Dialysis Therapy* (JSDT, japońskie towarzystwo dla dializoterapii) z 2008 roku, dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych przewlekłe dializowanych [17];
- ⊗ Wytyczne *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI, organizacja dostarczająca opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań) z 2005 roku, dotyczące metabolizmu i choroby kości u dzieci z przewlekłą chorobą nerek [22];



- ⊗ Wytyczne organizacji *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) z 2003 roku, dotyczące metabolizmu i choroby kości u osób z przewlekłą chorobą nerek [23].

Według zagranicznych wytycznych klinicznych, w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek, leczonych dializami, należy dążyć do utrzymywania stężenia iPTH (ang. *intact-parathyroid hormone* – natywny parathormon) na poziomie około 2-9-krotności górnej granicy normy (wartości docelowe: dzieci 150-300 pg/ml, dorośli **200-300 pg/ml**). U osób, u których zaobserwowano podwyższone lub rosnące stężenie PTH (a więc także u chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc), sugeruje się podawanie aktywnej formy witaminy D (np. kalcytriolu) lub analogów witaminy D, takich jak alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol, kalcymimetyków lub kombinacji kalcymimetyków i aktywnej formy witaminy D w celu redukcji stężenia PTH. Leki powinny zostać dobrane w zależności od stężeń wapnia i fosforu oraz innych aspektów choroby.

W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub hiperfosfatemii należy rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawki aktywnej formy witaminy D (NKF KDOQI 2005 wskazuje dodatkowo, że u dzieci, **u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, uzasadnione może być wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol**). Natomiast w sytuacji pojawienia się u chorych hipokalcemii można zredukować lub odstawić dawkę kalcymimetyków. Gdy stężenie iPTH spada poniżej 2-9-krotnej górnej granicy normy, należy odstawić lub zmniejszyć dawkę aktywnej formy witaminy D i/lub kalcymimetyków. Natomiast w sytuacji odwrotnej, dawkę witaminy D należy zwiększyć.

Dodatkowo, w celu zwiększenia bezpieczeństwa mogą być pomocne terapie wspierające, w postaci doustnych niewapniowych leków, wiążących fosforany, diety i dializaty zawierające 2,5mEq/l wapnia. Jednakże nie istnieją dowody naukowe, że włączenie tych terapii wspierających zapewni lepsze rokowanie dla chorych dializowanych.

Terapię aktywną formą witaminy D uznaje się za skuteczną, gdy stężenia krążącego we krwi fosforu, wapnia i PTH utrzymują się jednocześnie w granicach normy (należy je regularnie monitorować). Należy unikać kontynuowania bezcelowego leczenia aktywną formą witaminy D w przypadkach:

- ⊗ odpornej na leczenie farmakologiczne wtórnej nadczynności przytarczyc;

- ⊗ poważnej nadczynności przytarczyc: stałe stężenie PTH u dorosłych powyżej 1 000 pg/ml (110 pmol/l), u dzieci powyżej 800 pg/ml (88 pmol/l) i deformacjami kości, związanymi z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią.

W takich sytuacjach należy rozważyć interwencyjną terapię przytarczyc (np. ich częściowe lub całkowite usunięcie).

Szczegółowy opis zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), poddawanych hemodializie**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji / siła dowodu
KDIGO 2009 [18]	<b>Wytyczne dotyczące leczenia chorych z PChN</b>	n/d
	U chorych z PChN w stadium 5D (przewlekłe dializowanych) zaleca się utrzymywanie stężenia iPTH na poziomie mniej więcej 2-9-krotności górnej granicy normy. Wszelkie znaczące zmiany poza tę normę powinny wywołać zmianę w leczeniu, by utrzymać stężenie iPTH w granicach wspomnianej normy.	2C*
	U chorych z PChN w stadium 5D (przewlekłe dializowanych), u których zaobserwowano podwyższone lub rosnące stężenie PTH, sugeruje się podawanie kalcytriolu, analogów witaminy D, kalcymimetyków lub kombinacji kalcymimetyków i kalcytriolu lub analogów witaminy D w celu redukcji stężenia PTH.	2B*
	Początkowy dobór leku w terapii wysokich stężeń PTH powinien być zależny od stężeń wapnia i fosforu w surowicy oraz innych aspektów powikłań mineralnych i kostnych PChN	b/d
	Dawki leków wiążących fosforany powinny być tak dobrane, by leczenie kontrolujące stężenie PTH nie naruszało stężeń fosforu i wapnia	b/d
	U chorych z hiperkalcemią zaleca się odstawić lub zmniejszyć dawkę kalcytriolu lub innego sterolu witaminy D	1B*
	U chorych z hiperfosfatemią należy rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcytriolu lub innego sterolu witaminy D	2D*
	U chorych z hipokalcemią należy rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcymimetyków, zależnie od ciężkości stanu, stosowania innych leków i klinicznych objawów	2D*
	U chorych, u których stężenie iPTH spadnie poniżej 2-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcytriolu, analogów witaminy D i/lub kalcymimetyków	2C*
	U chorych z PChN stadium 3.-5D z poważną nadczynnością tarczycy, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne, zaleca się paratyreoidektomię	2B*
JSDT 2008 [17]	<b>Wytyczne dotyczące leczenia chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc</b>	n/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji / siła dowodu
	<p>Gdy stężenie iPTH znacznie przekracza górną granicę normy, jednocześnie stężenie fosforu i wapnia w surowicy znajduje się poniżej górnej granicy normy, należy obniżyć stężenie PTH za pomocą preparatów aktywnej formy witaminy D</p>	b/d
	<p>Terapie wspierające, w postaci doustnych niewapniowych leków, wiążących fosforany, diety i dializatu zawierającego 2,5mEq/l wapnia, mogą być pomocne w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii aktywną formą witaminy D. Jednakże nie istnieją dowody naukowe, że włączenie tych terapii wspierających zapewni lepsze rokowanie dla chorych dializowanych</p>	b/d
	<p>Terapię aktywną formą witaminy D uznaje się za skuteczną, gdy stężenia krążącego we krwi fosforu, wapnia i PTH utrzymują się jednocześnie w granicach normy. Należy unikać kontynuowania bezcelowego leczenia aktywną formą witaminy D w przypadkach odpornej na leczenie farmakologiczne wtórnej nadczynności przytarczyc. W takich sytuacjach należy rozważyć interwencyjną terapię przytarczyc (np. ich usunięcie). Czasami przydatne jest przewidzenie długoterminowej skuteczności przyjmowania aktywnej formy witaminy D przed lub podczas leczenia. W tym celu stosuje się często USG przytarczyc.</p>	b/d
<p>NKF KDOQI 2005 [22]</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia dzieci w stadium 5. PChN, poddawanych dializom</b></p>	n/d
	<p>U dzieci w 5. stadium PChN, także tych leczonych dializami, stężenie fosforu w surowicy powinno być utrzymywane w okresie dojrzewania na poziomie 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l), a w wieku 1-12 lat na poziomie 4-6 mg/dl</p>	Udowodnione
	<p>U osób w stadium 5. niewydolności nerek, u których stężenie PTH w osoczu jest wyższe niż 300 pg/ml, powinno się oprócz modyfikacji spożycia fosforu z dietą, włączyć leczenie aktywną formą witaminy D (np. kalcytriolem lub 1-alfa-witaminą D<sub>2</sub>), aby zredukować stężenie PTH do wartości 200-300 pg/ml</p>	Udowodnione
	<p>Przerywane podawanie kalcytriolu dożylnie lub doustnie jest bardziej efektywne w redukcji stężenia PTH w osoczu, niż codzienne doustne</p>	Udowodnione
	<p>W momencie, gdy rozpoczynana jest terapia witaminą D lub zwiększana jest jej dawka, stężenie wapnia i fosforu w osoczu powinno być mierzone co 2 tygodnie podczas pierwszego miesiąca, a następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone raz na miesiąc przez co najmniej 3 miesiące i następnie co najmniej raz na 3 miesiące, aż do uzyskania wartości docelowych</p>	Nieudowodnion a Opinia
	<p>Dawka aktywnej formy witaminy D powinna zostać podwyższona o 50%, gdy stężenie PTH w osoczu nie spada po 3 miesiącach terapii początkowej o co najmniej 30% i gdy stężenie wapnia i fosforu znajduje się w ramach wartości prawidłowych (wyznaczonych na podstawie stopnia niewydolności nerek). Od tej pory stężenie PTH, wapnia i fosforu musi być mierzone co miesiąc przez okres trzech miesięcy</p>	b/d
	<p>Terapia aktywną formą witaminy D powinna być zintegrowana ze zmianami w stężeniu wapnia, fosforu i PTH w osoczu</p>	Nieudowodnion a Opinia
	<p>U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 1000 pg/ml (110 pmol/l) i deformacjami kości, związanymi z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią powinno się rozważyć wycięcie przytarczyc</p>	Nieudowodnion a Opinia
<p>Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc</p>	Udowodnione	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NKF KDOQI 2003 [23]	<b>Wytyczne dotyczące leczenia chorych w stadium 5. PChN, poddawanych dializom</b>	n/d
	U chorych w 5. stadium PChN i tych leczonych dializami stężenie fosforu w surowicy powinno być utrzymywane w zakresie 3,5-5,5 mg/dl (1,13-1,78 mmol/l)	Udowodnione
	Chorzy leczeni dializami, u których stężenie PTH jest wyższe niż 300 pg/ml (33 pmol/l), powinni przyjmować aktywną formę witaminy D (np. kalcytriol, alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol), aby zredukować stężenie PTH do wartości docelowych 150-300 pg/ml (16,5-33 pmol/l)	Udowodnione
	Przerywane dożylnie podawanie kalcytriolu efektywniej redukuje stężenie PTH w osoczu, niż codzienne podawanie jego formy doustnej	Udowodnione
	U chorych, u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, może być uzasadnione wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol	Nieudowodnione a Opinia
	Podczas rozpoczynania terapii witaminą D lub zwiększania dawki tej witaminy powinno się monitorować stężenie wapnia i fosforu w osoczu co najmniej co 2 tygodnie przez okres 1 miesiąca i następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone co miesiąc przez co najmniej 3 miesiące a następnie co 3 miesiące, aż do osiągnięcia wartości docelowych	Nieudowodnione a Opinia
	U chorych dializowanych, leczonych aktywną formą witaminy D, zarządzanie dawką tej witaminy powinno być zintegrowane ze zmianami stężeń wapnia, fosforu oraz PTH w osoczu	Nieudowodnione a Opinia
	U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 800 pg/ml (88 pmol/l), związaną z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią zaleca się wycięcie przytarczyc	Nieudowodnione a Opinia
	Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą całkowitej lub częściowej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc	Udowodnione

\*ocena siły rekomendacji: 1 – rekomendacja silna („zaleca się” lub „powinno się”); 2 – rekomendacja słaba („sugeruje się” lub „można”). Ocena jakości dowodów: A – wysoka (jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do szacowanego), B – umiarkowana (prawdziwy efekt może być zbliżony do szacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo inny), C – niska (prawdziwy efekt może się znacząco różnić od szacowanego), D – bardzo niska (szacowany efekt jest bardzo niepewny i często daleki od prawdy)

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [17, 18, 22, 23]

### 3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 17 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące rekomendacje dotyczące finansowania parykalcytolu i cynakalcetu.

---

### Rekomendacje dla parykalcytolu:

- ⊗ Ocena końcowa z roku 2009 organizacji *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych), dotycząca stosowania parykalcytolu (PAR) w prewencji i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, związanej z przewlekłą niewydolnością nerek [7];
  - ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2011 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u osób z przewlekłą chorobą nerek, u których leczenie kalcytriolem nie jest odpowiednie [27];
  - ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2009 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w leczeniu chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na wtórną nadczynność przytarczyc [28];
  - ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2008 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w leczeniu chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na wtórną nadczynność przytarczyc [29];
  - ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2007 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w leczeniu chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na wtórną nadczynność przytarczyc [30];
  - ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2008 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodializom [44];
  - ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2008 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w prewencji i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (stadium 3. i 4.) oraz chorych w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym [43];
  - ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2006 roku, dotycząca stosowania parykalcytolu w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodializom [42].
-

### Rekomendacje dla cynakalcetu:

- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2007 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc [31];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2006 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc, objawiającą się stężeniem iPTH > 53 pmol/l (> 500 pg/ml) [32];
- ⊗ Rekomendacja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* z 2005 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w stadium końcowym choroby nerek, poddawanych dializom [33];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2006 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych dializom [41];
- ⊗ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* z 2005 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych dializom [45];
- ⊗ Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku, dotycząca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych dializom [21].

Wszystkie 8 rekomendacji zagranicznych dotyczących finansowania parykalcytolu było negatywnych. Organizacje zagraniczne odrzucały aplikacje producentów/podmiotów odpowiedzialnych z powodu:

- ⊗ niewystarczających dowodów odnośnie skuteczności klinicznej i opłacalności;
- ⊗ niespełniania przez parykalcytol wszystkich kryteriów, umieszczonych w wykazie leków wysokospecjalistycznych;
- ⊗ nieudowodnienia wyższości parykalcytolu nad kalcytriolem;
- ⊗ niewystarczającej liczby danych odnośnie opłacalności;
- ⊗ nieprzedstawienia analizy ekonomicznej;
- ⊗ niepoddania bezpośredniej ocenie korzyści i zagrożeń stosowania parykalcytolu w porównaniu do kalcytriolu i alfakalcytriolu.

Z rekomendacji, dotyczących cynakalcetu, 4 było negatywnych, jedna pozytywna i jedna pozytywno-negatywna. Powodami negatywnych rekomendacji było:

- ⊕ niepewne korzyści kliniczne i ekonomiczne;
- ⊕ nieprzedstawienia analizy ekonomicznej.

NICE w 2009 roku wydał opinię, w części pozytywną a w części negatywną. Wskazano, że cynakalcet nie jest zalecany jako rutynowa terapia wtórnej nadczynności przytarczyc u osób w schyłkowym stadium niewydolności nerek, leczonych dializami, jednak jest zalecany u osób, spełniających konkretne kryteria:

- ⊕ oporni na leczenie stężenie iPTH w osoczu wyższe niż 85 pmol/l (800 pg/ml);
- ⊕ stężenie wapnia w surowicy w normie lub powyżej normy;
- ⊕ przeciwwskazane usunięcie przytarczyc.

Jedyną pozytywną opinię wydał PBAC w 2007 roku. Po odrzuceniu dwóch poprzednich wniosków w 2005 i 2006 roku organizacja ta zaleciła wpisanie cynakalcetu na listę leków wysokospecjalistycznych w leczeniu trwającym do 6-ciu miesięcy, chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w 5. stadium PChN, poddawanych dializom, ale tylko tym, u których stężenie iPTH jest równe lub wyższe niż 50 pmol/l oraz którzy nie odpowiadają na leczenie konwencjonalne.

Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
AWMSG 2009 [7]	Parykalcytol (p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ parykalcytol w formie kapsułek nie jest rekomendowany do stosowania w obrębie Walii w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (PChN stadium 3. i 4.) i PChN stadium 5. u chorych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej;</li> <li>⊕ nie przedstawiono AWMSG wystarczających dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności, aby rekomendować parykalcytol w obrębie Walii.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania rekomendacji		Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC	2011 [27]	Parykalcytol (p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta parykalcytolu o wpisanie tego leku w formie kapsulek na listę refundowanych leków wysokospecjalistycznych do stosowania w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, związanej z przewlekłą chorobą nerek, z powodu niepewnych korzyści klinicznych i niepewnej opłacalności</li> </ul>
	2009 [28]	Parykalcytol (i.v. oraz p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta parykalcytolu o wpisanie tego leku na listę fundowanych leków wysokospecjalistycznych do stosowania w leczeniu osób z wtórną nadczynnością przytarczyc, związaną z przewlekłą chorobą nerek, leczonych dializami, z powodu niepewnych korzyści klinicznych i niepewnej opłacalności;</li> <li>⊗ PBAC zauważył też, że parykalcytol nie spełnia wszystkich kryteriów, umieszczonych w wykazie leków wysokospecjalistycznych.</li> </ul>
	2008 [29]	Parykalcytol (p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta parykalcytolu o wpisanie tego leku w formie kapsulek na listę fundowanych leków wysokospecjalistycznych do stosowania w leczeniu osób z wtórną nadczynnością przytarczyc, związanej z przewlekłą chorobą nerek, leczonych dializami, z powodu wątpliwości, czy parykalcytol wykazuje wyższą kliniczną nad kalcytriolem oraz niepewnych danych dotyczących jego opłacalności</li> </ul>
	2007 [30]	Parykalcytol (i.v. oraz p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta parykalcytolu odnośnie wpisania tego leku na listę fundowanych leków wysokospecjalistycznych do stosowania w leczeniu osób z wtórną nadczynnością przytarczyc, związaną z przewlekłą chorobą nerek, leczonych dializami;</li> <li>⊗ w dostępnych badaniach nie udowodniono wyższości parykalcytolu nad komparatorem (kalcytriolem) pod względem zarówno obniżenia liczby hospitalizacji, jak i poprawy przeżycia;</li> <li>⊗ z powodu niewystarczającej ilości danych nie było możliwe udowodnienie większej opłacalności parykalcytolu nad kalcytriolem.</li> </ul>
SMC	2008 [44]	Parykalcytol (i.v.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parykalcytol w formie roztworu do wstrzykiwań nie jest zalecany na terenie Szkocji w ramach prewencji i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodializom;</li> <li>⊗ korzyści i zagrożenia ze stosowania parykalcytolu są podobne do kalcytriolu. Producent nie przedstawił wystarczająco solidnych dowodów ekonomicznych, by uzyskać akceptację SMC.</li> </ul>



Organizacja i rok wydania rekomendacji		Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
	2008 [43]	Parykalcytol (p.o.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parykalcytol w formie kapsułek nie jest zalecany na terenie Szkocji w ramach prewencji i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek (stadium 3. i 4.) oraz chorych w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym;</li> <li>⊗ korzyści i zagrożenia ze stosowania parykalcytolu w porównaniu do kalcytriolu i alfakalcydolu nie zostały poddane bezpośredniej ocenie. Producent nie przedstawił wystarczająco solidnych dowodów ekonomicznych, by uzyskać akceptację SMC.</li> </ul>
	2006 [42]	Parykalcytol (i.v.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parykalcytol w formie wstrzykiwań nie jest zalecany na terenie Szkocji w ramach prewencji i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych hemodializom;</li> <li>⊗ korzyści i zagrożenia ze stosowania parykalcytolu są podobne do kalcytriolu i alfakalcydiolu. Analiza ekonomiczna nie została przedstawiona.</li> </ul>
PBAC	2007 [31]	Cynakalcet Sensipar®	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w oparciu o akceptowalną opłacalność cynakalcetu w porównaniu do placebo, PBAC zaleca wpisanie cynakalcetu na listę leków wysokospecjalistycznych w leczeniu do 6-u miesięcy chorych w stadium 5. przewlekłej choroby nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na wtórną nadczynność przytarczyc ze stężeniem iPTH wynoszącym co najmniej 50 pmol/l oraz nie odpowiadają na leczenie konwencjonalne;</li> <li>⊗ terapia podtrzymująca, po rozpoczęciu leczenia cynakalcetem i jego stabilizacji, chorych z PChN, poddawanych dializom, u których po upływie 6-u miesięcy terapii odnotowuje się: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ co najmniej 30%-owy spadek stężenia iPTH;</li> <li>⊗ albo stężenie iPTH wyższe niż 15 pmol/l i skorygowane stężenie wapnia w surowicy niższe niż 2,6 mmol/l.</li> </ul> </li> </ul>
	2006 [32]	Cynakalcet Sensipar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta cynakalcetu o wpisanie na listę leków wysokospecjalistycznych dla chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych dializom, którzy cierpią na niekontrolowaną wtórną nadczynność przytarczyc, objawiającą się stężeniem iPTH wyższym niż 53 pmol/l (500 pg/ml) z powodu niepewnych korzyści klinicznych i ekonomicznych</li> </ul>
	2005 [33]	Cynakalcet Sensipar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PBAC odrzucił wniosek producenta cynakalcetu o wpisanie na listę leków wysokospecjalistycznych dla chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w schyłkowym stadium niewydolności nerek, poddawanych dializom, z powodu niepewnych korzyści klinicznych i niepewnej niewłaściwie wykazanej opłacalności</li> </ul>

Organizacja i rok wydania rekomendacji		Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC	2006 [41]	Cynakalcet Mimpara®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SMC nie zaleca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek, poddawanych dializom;</li> <li>⊗ dodawanie cynakalcetu do standardowego leczenia lekami wiążącymi fosforany i/lub witaminy D obniża stężenie PTH w surowicy i wiąże się z redukcją ryzyka złamań w porównaniu do leczenia standardowego. Jednakże analiza ekonomiczna nie została przedstawiona.</li> </ul>
	2005 [45]	Cynakalcet Mimpara®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ SMC nie zaleca stosowania cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek, poddawanych dializom;</li> <li>⊗ dodawanie cynakalcetu do standardowego leczenia lekami wiążącymi fosforany i/lub witaminy D obniża stężenie PTH w surowicy i wiąże się z redukcją ryzyka złamań w porównaniu do leczenia standardowego. Jednakże analiza ekonomiczna nie została przedstawiona.</li> </ul>
NICE 2009 [21]		Cynakalcet Mimpara®	Pozytywna/ /Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ cynakalcet nie jest zalecany jako rutynowe leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek, poddawanych dializom;</li> <li>⊗ cynakalcet jest zalecany w leczeniu odpornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych w schyłkowym stadium niewydolności nerek (także tych z kalcyfilaksją), ale tylko tych, którzy spełniają następujące kryteria:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• mają „bardzo niekontrolowane” stężenie iPTH w osoczu (definiowane jako większe niż 85 pmol/l [800 pg/ml]), które jest odporne na standardowe leczenie;</li> <li>• stężenie wapnia w surowicy jest w normie lub powyżej normy;</li> <li>• przeciwwskazane jest u nich wycięcie przytarczyc (zagrożenia związane z zabiegiem przewyższają możliwe korzyści).</li> </ul> </li> <li>⊗ odpowiedź na leczenie cynakalcetem powinna być regularnie monitorowana. Terapia tym lekiem może być kontynuowana tylko wtedy, gdy co najmniej 30%-owa redukcja stężenia iPTH w osoczu jest zauważalna w ciągu 4 miesięcy leczenia (łącznie ze zwiększaniem dawki).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc [7, 21, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 41, 45, 42, 43, 44]

### 3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych dializie:

- ⊗ Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kosztnych przewlekłej choroby nerek [13].

Polskie wytyczne kliniczne są bardzo podobne do zagranicznych. Zalecają takie same zakresy norm dla stężeń PTH w surowicy, dodają natomiast, że w sytuacji szybkich zmian stężenia tego hormonu należy rozpocząć lub zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec przekroczeniu zalecanych wartości.

Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii zaleca podobne postępowanie w przypadku zwiększonych ponad podany zakres lub szybko zwiększających się stężeń parathormonu. Dodaje tylko, że dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków redukujących stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany niezawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie polskich wytycznych klinicznych leczenia WNP u chorych z PChN poddawanych dializie.

**Tabela 3. Podsumowanie polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych dializie**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta	Wytyczne dotyczące leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych przewlekłe dializowanych	n/d
	Zalecane zakresy stężeń parathormonu w surowicy stanowią 2-9-krotność górnego zakresu normy laboratoryjnej. W sytuacji szybkich zmian stężenia parathormonu w surowicy, należy określić ich trend	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Medycznego w Dziedzinie Nefrologii 2010 [13]	<p>i rozpocząć/zmodyfikować leczenie tak, aby zapobiec późniejszemu przekroczeniu zalecanych wartości</p> <p>Przy zwiększonych ponad podany wyżej zakres lub szybko zwiększających się stężeniach parathormonu w surowicy należy zastosować jedną z następujących metod leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji;</li> <li>• kalcymimetyk, szczególnie u chorych po zabiegach operacyjnych usunięcia przytarczyc z nawrotem choroby, chorych z gruczolakami przytarczyc, u których leczenie operacyjne jest niemożliwe z powodu przeciwwskazań, np. niewydolności serca;</li> <li>• skojarzone leczenie aktywnym analogiem witaminy D i kalcymimetykiem, zwłaszcza w przypadku nieskuteczności jednego z powyższych leków.</li> </ul> <p>Przy doborze leku należy kierować się nie tylko stężeniem PTH, ale także wapnia i fosforu w surowicy.</p> <p>Dobór leku wiążącego fosforany, przy równoczesnym podawaniu leków redukujących stężenie PTH, musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii (np. przy skojarzonym podawaniu kalcymimetyku i preparatu wiążącego fosforany nie zawierającego wapnia) czy hiperkalcemii (np. skojarzenie preparatu witaminy D i wapniowego preparatu wiążącego fosforany).</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperfosfatemii i/lub hiperkalcemii należy zredukować dawkę lub przerwać podawanie preparatów witaminy D.</p> <p>Przy wystąpieniu hipokalcemii, zwłaszcza objawowej, trzeba zredukować dawkę lub przerwać podawanie kalcymimetyku.</p> <p>Jeśli stężenie PTH w surowicy obniży się poniżej 2-krotności górnej granicy normy, należy zmniejszyć lub odstawić podawanie kalcytriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub kalcymimetyku. Jeżeli występuje równocześnie w takim przypadku hiperfosfatemia, powinna ona być korygowana wyłącznie za pomocą doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany.</p> <p>W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc (przy stężeniu PTH w surowicy znacząco przekraczającym górny zakres docelowych stężeń z tendencją do dalszego wzrostu) odpornej na farmakoterapię (skojarzenie aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem) i progresji zmian kostnych należy rozważyć paratyreoidektomię.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie polskich wytycznych klinicznych [13]

### 3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 4 dokumenty, opublikowane przez Radę Przejrzystości oraz Radę Konsultacyjną Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), dotyczące finansowania terapii stosowanych

---

w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom.

#### Rekomendacje dla parykalcytolu:

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 127/2012 z dnia 19 listopada 2012 roku „w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Zemplar® (paricalcitol) we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom” [3];
- ⊗ wydana na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości Rekomendacja nr 117/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 roku „w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar® (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)” [1].

#### Rekomendacje dla cynakalcetu:

- ⊗ Stanowisko Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 9/03/2009 roku „w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek, leczonych długotrwale dializą” [2];
- ⊗ Uchwała Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 38/10/2008 z dnia 2008 roku „w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą” [4].

Stanowisko oraz wydana na jego podstawie przez AOTM dla parykalcytolu rekomendacja dotyczące parykalcytolu były negatywne. Przyczynami odrzucenia wniosku producenta były:

- ⊗ mało wiarygodnie przedstawiona analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet płatnika;
  - ⊗ sprzeczności między złożonymi analizami wnioskodawcy, a projektem programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”
  - ⊗ niepewność wniosków, wyciągniętych na podstawie wyników skuteczności klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet.
-

Rada Konsultacyjna AOTM wydała również stanowisko oraz uchwałę odnośnie finansowania cynakalcetu. W 2008 roku rekomendowano finansowanie cynakalcetu w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego, gdyż lek ten w porównaniu do placebo był skuteczniejszy. Rekomendacja była pozytywna mimo wątpliwości, dotyczących wiarygodności i dokładności wskazanego kosztu uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość. W 2009 roku Rada Konsultacyjna nie rekomendowała finansowania cynakalcetu w ramach wykazu leków refundowanych z powodu:

- ⊗ wymagań odnośnie ścisłego przestrzegania zaleceń i monitorowania, które łączą się z jego stosowaniem;
- ⊗ mało wiarygodnej analizy ekonomicznej;
- ⊗ nie wykazania efektywności leczenia cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych.

Szczegółowy opis polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Podsumowanie polskich rekomendacji, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
AOTM Rada Przejrzystości 2012 [3]	Parykalcytol (i.v.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Rada uważa za niezasadne finansowanie parykalcytolu w formie wstrzykiwań w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom;</li> <li>⊗ parykalcytol w formie wstrzykiwań skutecznie redukuje stężenie PTH u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych długotrwale dializą. Oceniana technologia jest prawdopodobnie porównywalna w zakresie skuteczności klinicznej z obecnie refundowanym w Polsce cynakalcetem, stosowanym w drugiej linii leczenia wtórnej nadciężności przytarczyc. Przedstawiona przez producenta analiza ekonomiczna i analiza wpływu na budżet płatnika jest mało wiarygodna.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania rekomendacji		Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Prezes [1]		Parykalcytol (i.v.) Zemplar®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar® (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”;</li> <li>⊕ Prezes przychylił się do opinii Rady, że oceniana interwencja jest porównywalna w zakresie skuteczności klinicznej z obecnie refundowanym w Polsce cynakalcetem, stosowanym w drugiej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc;</li> <li>⊕ Prezes podzielił opinie Rady, że refundowanie ocenianej technologii można uznać za niezasadne w świetle zidentyfikowanych sprzeczności pomiędzy złożonymi analizami wnioskodawcy, a projektem programu lekowego w przyjętym kształcie;</li> <li>⊕ wnioskowanie na podstawie wyników przekazanej AOTM analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet obciążone jest znacznym stopniem niepewności.</li> </ul>
Rada Konsultacyjna 2009 [2]		Cynakalcet Mimpara®	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania w ramach wykazu leków refundowanych cynakalcetu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych długotrwale dializami;</li> <li>⊕ cynakalcet skutecznie redukuje stężenie PTH, fosforanów oraz wapnia u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek i w sytuacji niemożności usunięcia przytarczyc jest jedyną opcją terapeutyczną. Jednak jego stosowanie wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń oraz monitorowania;</li> <li>⊕ dostępne dowody naukowe nie wykazują efektywności terapii cynakalcetem w odniesieniu do twardych punktów końcowych. Wpływ leczenia na ryzyko zgonu nie był istotny statystycznie i klinicznie;</li> <li>⊕ przedstawiona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna jest mało wiarygodna i nie pozwala na wyciągnięcie nawet szacunkowych wniosków na temat kosztowej efektywności leczenia cynakalcetem. W związku z tym finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach wykazu leków refundowanych nie jest uzasadnione.</li> </ul>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rada Konsultacyjna 2008 [4]	Cynakalce Mimpara®	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie ze środków publicznych cynakalce w ramach świadczenia odrębnie kontraktowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych długotrwale dializami;</li> <li>⊕ cynakalce w porównaniu z placebo istotnie zmniejsza ryzyko usunięcia przytarczyc, hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych i złamań; obniża także stężenie PTH, wapnia oraz fosforu we krwi;</li> <li>⊕ mimo wątpliwości, dotyczących wiarygodności i dokładności kosztu uzyskania jednego roku życia skorygowanego o jakość, korzyści zdrowotne wynikające z leczenia cynakalce w wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych przewlekłe dializami, są dobrze udokumentowane i na tyle istotne, iż uzasadniają finansowanie ze środków publicznych.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji AOTM [1, 2, 3, 4]

### 3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W 2012 roku Rada Przejrzystości AOTM wydała negatywną rekomendację dla produktu leczniczego Zemlar®, którego substancją czynną jest parykalcytol. W ramach analizy weryfikacyjnej dla wskazanego produktu, na podstawie opinii ekspertów klinicznych określono aktualną praktykę kliniczną leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc w Polsce.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w pierwszej linii leczenia zastosowanie znajduje alfakalcydol i preparaty wiążące fosfor, a w przypadku oporności na farmakoterapię stosuje się paratyreoidektomię (usunięcie jednego lub więcej gruczołów przytarczycznych). Z kolei parykalcytol powinien być stosowany w drugiej linii leczenia obok cynakalce. Przy wyborze jednego z tych leków jako terapii w drugiej linii należy uwzględnić stężenia wapnia w surowicy. U chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy (8,5-9,5 mg/dl) należy rozważyć zastosowanie parykalcytolu, natomiast w przypadku stężenia wapnia w górnej połowie zakresu normy (9,6-10,5 mg/dl) lub w przypadkach hiperkalcemii należy rozważyć zastosowanie cynakalce<sup>1</sup> [5].

<sup>1</sup> Aktualny Program lekowy, w ramach którego finansowany jest cynakalce nie wprowadza ograniczenia w doborze chorych, ze względu na stężenie wapnia, co wskazuje, że lek ten może być stosowany u szerszej grupy chorych



---

Cynakalcet jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego: *leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)* [26]. Szczegółową charakterystykę wyżej wspomnianego programu zamieszczono w Załączniku (Rozdział 18.7).

W ramach programu lekowego refundowany jest produkt Mimpara®, zawierający substancję czynną cynakalcet, w formie tabletek powlekanych w dawkach 30, 60 i 90 mg po 28 tabletek w opakowaniu [26].

## 4. Interwencja analizowana – parykalcytol (Paricalcitol Fresenius®)

Produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w lutym 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH. Paricalcitol Fresenius® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań 2 µg/ml oraz 5 µg/ml. Może być stosowany w leczeniu zamkniętym [47, 48].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) parykalcytol należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne środki przeciwprztyarczycowe. Kod ATC: H05BX02 [47].

### 4.1. Działanie leku

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu, wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami w budowie, umożliwiającymi wybiórczą aktywację receptorów witaminy D (ang. *vitamin D receptor* – VDR). Parykalcytol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Parykalcytol aktywuje także receptory wrażliwe na wapń w przytarczycach [47].

W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie parathormonu (PTH), hamując proliferację przytarczyc oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH, przy minimalnym wpływie na stężenia wapnia i fosforu. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne, powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu

---

---

może zapobiegać lub leczyć metaboliczną chorobę kości, związaną z przewlekłą chorobą nerek [47].

## 4.2. Zarejestrowane wskazanie

Parykalcytol jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie [47].

## 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Parykalcytol w postaci roztworu do wstrzykiwań podawany jest przez dostęp naczyniowy do hemodializy [47].

U dorosłych dawkę początkową PAR w mikrogramach oblicza się na podstawie początkowego stężenia PTH. Należy podzielić początkowe stężenie iPTH przez 8 (jeśli iPTH podano w pmol/l) lub przez 80 (jeśli iPTH podano w pg/ml). Lek podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie podczas dializy. Maksymalna bezpieczna dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 40 µg.

Aktualnie za docelowy zakres stężeń PTH u dializowanych chorych z ESRD uważa się zakres nieprzekraczający 1,5 do 3 razy górnej granicy normy u osób bez mocznicy oraz 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml), dla natywnego iPTH.

Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego wapniowo-fosforanowego powyżej 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.

Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanu w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu.

Zalecane jest oznaczanie stężenia iPTH w surowicy co trzy miesiące. W trakcie dostosowywania dawki PAR może być wymagane częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych [47].

---

## 5. Technologie opcjonalne i wybór komparatorów do analizy klinicznej

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [6] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. Stosowane obecnie leczenie zidentyfikowano na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych oraz rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc, opisu Programu lekowego: *leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)*, jak również opinii ekspertów odnośnie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce zamieszczonej w Analizie weryfikacyjnej AOTM dla produktu Zemplar®.

W leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc ważna jest kontrola stężenia PTH i witaminy D. Na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych wykazano, że w tym celu wykorzystywane są następujące leki: kalcymimetyki (cynakalcet) i/lub aktywna witamina D (kalcytriol) lub analogi witaminy D (alfakalcydol, parykalcytol, dokserkalcyferol).

Kalcytriol i dokserkalcyferol nie są aktualnie dostępne w Polsce [26] w związku z czym nie stanowią komparatora dla parykalcytolu.

Alfakalcydol jest dostępny w postaci doustnej oraz iniekcji. Zgodnie ze wskazaniami stosowany jest m.in. u chorych z hipokalcemią (zwłaszcza tych, u których występują schorzenia prowadzące do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach) i zaburzeniami gospodarki wapniowej w przebiegu PChN<sup>2</sup>. W ramach *Wykazu leków refundowanych* finansowana jest doustna postać leku. Z kolei cynakalcet jest refundowany w ramach programu lekowego: *Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)* [9, 26].

Alfakalcydol jest pochodną cholekalcyferolu hydroksylowaną w pozycji 1, dla którego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest jedynie hydroksylacja w wątrobie. Powstający w wyniku aktywacji

---

<sup>2</sup> lek ten stosowany jest również u chorych na osteoporozę postmenopauzalną i starczą z jednoczesnym niedoborem wit. D lub jej czynnych metabolitów, w przypadku krzywicy i osteomalacji opornych na wit. D, u chorych z niedoczynnością przytarczyc, w zespołach nerczycowych u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami oraz u chorych na osteodystrofię nerkową;

cholekalcyferolu lub alfakalcydolu kalcytriol obok parathormonu oraz kalcytoniny jest podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia w oraganizmie prowadzi do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Kalcytriol uruchamia procesy prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych [9].

Dodatkowo na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawionej w analizie weryfikacyjnej AOTM dla produktu leczniczego Zemplar® wskazano, że w pierwszej linii leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie zastosowanie znajduje alfakalcydol i preparaty wiążące fosfor, a w przypadku oporności na farmakoterapię stosuje się paratyreoidektomię. Z kolei parykalcytol powinien być stosowany w drugiej linii leczenia obok cynakalcetu. W analizie weryfikacyjnej wskazano również, że u chorych ze stężeniem wapnia w dolnej połowie zakresu normy należy rozważyć zastosowanie parykalcytolu, natomiast w przypadku stężenia wapnia w górnej połowie zakresu normy lub w przypadkach hiperkalcemii należy rozważyć zastosowanie cynakalcetu, jednak aktualny Program lekowy, w ramach którego finansowany jest cynakalcet nie wprowadza ograniczenia w doborze chorych, ze względu na stężenie wapnia, co wskazuje, że lek ten może być stosowany u szerszej grupy chorych. Na podstawie m.in. tych opinii w ocenie AOTM wybór cynakalcetu jako komparatora dla parykalcytolu jest uzasadniony, ponieważ jest on produktem refundowanym, zalecanym przez wytyczne w analizowanym wskazaniu i będzie prawdopodobnie zastępowany przez PAR w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji w analizowanym wskazaniu.

W związku z powyższym jako potencjalny komparator dla parykalcytolu w analizowanej populacji docelowej uznano **cynakalcet**, wykluczając **jednocześnie** alfakalcydol.

Wybór komparatora pozostaje w zgodności z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy o refundacji* [50] oraz z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (zwanego dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [37].

---

## 5.1. Komparator – cynakalcet

Produkt leczniczy Mimpara® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2004 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V. Mimpara® dostępna jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 30, 60 i 90 mg [46].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) cynakalcet należy do grupy farmakoterapeutycznej: inne środki przeciwprzytarczycowe. Kod ATC: H05BX01 [46].

### 5.1.1. Działanie leku

Receptory wykrywające wapń na powierzchni głównych komórek gruczołu przytarczycznego zapewniają podstawową regulację wydzielania PTH. Cynakalcet jest lekiem kalcymimetycznym bezpośrednio obniżającym stężenie PTH poprzez podwyższanie wrażliwości receptora wapniowego na wapń pozakomórkowy. Obniżenie stężenia PTH pociąga za sobą zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.

Zmniejszenie stężenia PTH koreluje ze stężeniem cynakalcetu. Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami [46].

### 5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z ESRD leczonych długotrwale dializą. Cynakalcet może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne [46].

### 5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

**U dorosłych i osób w podeszłym wieku (> 65 lat)** zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Mimpara® należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia PTH u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście iPTH. Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu produktu Mimpara®. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

---

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki leku. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test iPTH.

Stężenie wapnia w surowicy powinno być często kontrolowane w okresie dobierania dawki, w ciągu pierwszego tygodnia po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki produktu Mimpara®. Po ustaleniu dawki podtrzymującej, stężenie wapnia w surowicy należy mierzyć w przybliżeniu raz w miesiącu. Jeżeli stężenie wapnia w surowicy zmniejszy się poniżej normy, należy podjąć odpowiednie działania, w tym dostosowanie dawek podawanych jednocześnie leków.

**U dzieci i młodzieży** produkt Mimpara® nie jest zalecany do stosowania ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności [46].

## 6. Analiza systemu refundacji

Cynakalcet znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [26].

Jego finansowanie odbywa się w ramach Programu lekowego „*Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)*”.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania cynakalcetu.

**Tabela** 5.  
**Szczegóły dotyczące finansowania cynakalcetu ze środków publicznych w Polsce**

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cinacalcetum	Mimpara®, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	643,68	675,86	675,86	Bezpłatne
	Mimpara®, tabl. powł., 60 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	1 281,96	1 346,06	1 346,06	Bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Mimpara®, tabl. powł., 90 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	1 924,56	2 020,79	2 020,79	Bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26]

Parykalcytol nie znajduje się w *Obwieszczeniu MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*.

Wnioskowanym sposobem finansowania parykalcytolu przez Narodowy Fundusz Zdrowia jest włączenie go do *Programu lekowego leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych*, co wynika z faktu finansowania komparatora (cynacalcetu) właśnie w ten sposób.

## 7. Przegląd systematyczny

### 7.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed);
- ⊗ Embase (przez Ovid);
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa parykalcytolu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLWMIpB).

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

### 7.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 7.3.2 i 7.4.2.



## 7.3. I etap przeglądu –opracowania wtórne

### 7.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (wtórna nadczynność przytarczyc, przewlekła niewydolność nerek) oraz interwencji badanej (parykalcytol). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazwy substancji czynnej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 18.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 18.4.

### 7.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane opracowania wtórne (przeglądy systematyczne<sup>3</sup> z lub bez metaanalizy) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [26]), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5.), poddawani hemodializie;

---

<sup>3</sup> przeglądy spełniające kryteria Cook [10]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

- ⊕ **interwencja:** parykalcytol, podawany dożylnie, nie częściej niż co drugi dzień;
- ⊕ **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w 3. lub 4. stadium niewydolności nerek lub dializowani otrzewnowo;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

### 7.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 795 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę *Centre for Reviews and Dissemination*, w której odnaleziono w sumie 12 publikacji.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 8 przeglądów systematycznych (*Han 2013* [71], *Zheng 2013* [76], *Cheng 2012* [69] oraz *Palmer 2009* [74], które poddano szczegółowej analizie oraz *Joy 2007* [73], *Dennis 2006* [70], *Hudson 2006* [72], *Robinson 2005* [75], które ze względu na okres wyszukiwania obejmujący maksymalnie styczeń 2007 roku zostały jedynie wskazane) spełniających kryterium populacji i interwencji podane 7.3.2. (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*). Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych zostały przedstawione w rozdziale 7.7. Pomimo, że w niniejszej analizie klinicznej analizowano wyniki z przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania badań pierwotnych, gdyż pomimo spełniania kryteriów systematyczności Cook przeglądy te odbiegają metodycznie od Wytucznych AOTM oraz *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 18.6.

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [35]

---

## 7.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

### 7.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 7.4.2). Szczegółowy jej opis przedstawiono w rozdziale 7.3.1.

Na stronach EMA, FDA oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrze badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla parykalcytolu w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 18.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 18.4.

### 7.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

---

---

### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5.), poddawani hemodializie;
- ⊗ **interwencja:** parykalcytol, podawany dożylnie, nie częściej niż co drugi dzień;
- ⊗ **komparator:**
  - ⊗ cynakalcet<sup>4</sup>, podawany doustnie;
  - ⊗ w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy brak komparatora.
- ⊗ **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa<sup>5</sup>;
- ⊗ **metodyka:** badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>6</sup>), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

### Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w 3. lub 4. stadium niewydolności nerek lub dializowani otrzewnowo;
- ⊗ **interwencja:** np. parykalcytol podawany doustnie lub w formie maści;

---

<sup>4</sup> Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę produktu Mimpara należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (ang. *parathyroid hormone* – PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę

<sup>5</sup> Jeśli punkt końcowy dotyczył farmakokinetyki lub farmakodynamiki badanie zostało wykluczone ze względu na metodykę

<sup>6</sup> Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

---

- ⊕ **komparator:** inny niż wyżej wymieniony, w przypadku badań jednoramiennych komparator nie stanowił kryterium wykluczenia;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki;
- ⊕ **metodyka:** meta-analizy, przeglądy niesystematyczne; opisy przypadków, opracowania poglądowe, abstrakty (w tym: konferencyjne), publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Powyższe kryteria są zgodne z zapisami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* dotyczącymi wyszukiwania publikacji w bazach głównych, natomiast zgodnie z Wytycznymi AOTM, w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa należy przeszukać bazy dodatkowe.

W celu identyfikacji publikacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa, z uwagi na założony cel wyszukiwania nie definiowano kryteriów włączenia/wykluczenia dla komparatora. Poszukiwano bowiem publikacji dotyczących oceny bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu, a komparator na tym etapie analizy nie stanowił przedmiotu oceny. Kryteria zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

#### **Kryteria włączenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych, uwzględnianych w uzupełniającej ocenie bezpieczeństwa:**

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5.), poddawani hemodializie;
- ⊕ **interwencja:** parykalcytol, podawany dożylnie, nie częściej niż co drugi dzień;
- ⊕ **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- ⊕ **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opracowania opublikowane w postaci pełnotekstowej;

#### **Kryteria wykluczenia publikacji odnalezionych w bazach dodatkowych:**

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy w 3. lub 4. stadium niewydolności nerek lub dializowani otrzewnowo;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;

- 
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.;
  - ⊕ **metodyka:** inne niż wyżej wymienione.
-

---

### 7.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 852 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 45 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 11 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji.

Włączono jedno badanie randomizowane (3 publikacje) porównujące parykalcytol względem cynakalcetu (badanie *IMPACT SHPT*, publikacje *Ketteler 2012a* [60], *Ketteler 2012b* [61] oraz *Cozzolino 2014* [57]). Dla porównania PAR względem CIN włączono również 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną: *Brancaccio 2011* [56] oraz *Schumock 2011* [66].

Do analizy włączono również 9 badań jednoramiennych *Barton Pai 2003* [54], *Biggar 2014* [55], *Fernstrom 2011* [58], *Izquierdo 2012* [59], *Lindberg 2001* [62], *Llach 2001* [63], *Mittman 2006* [64] wraz z publikacją *Mittman 2010* [65], *Tonbul 2012* [67], *Vulpio 2011* [68], na podstawie których dokonano oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa parykalcytolu.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA i URPLWMIpB odnaleziono 1 publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierającą dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej, tj. *Charakterystykę Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®* [53].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 14 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 10 zakończonych (nieopublikowanych), 2 w fazie zawieszony rekrutacji uczestników, jedno badanie przerwane oraz jedno badanie trwające, nierekrutujące uczestników. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 18.1.

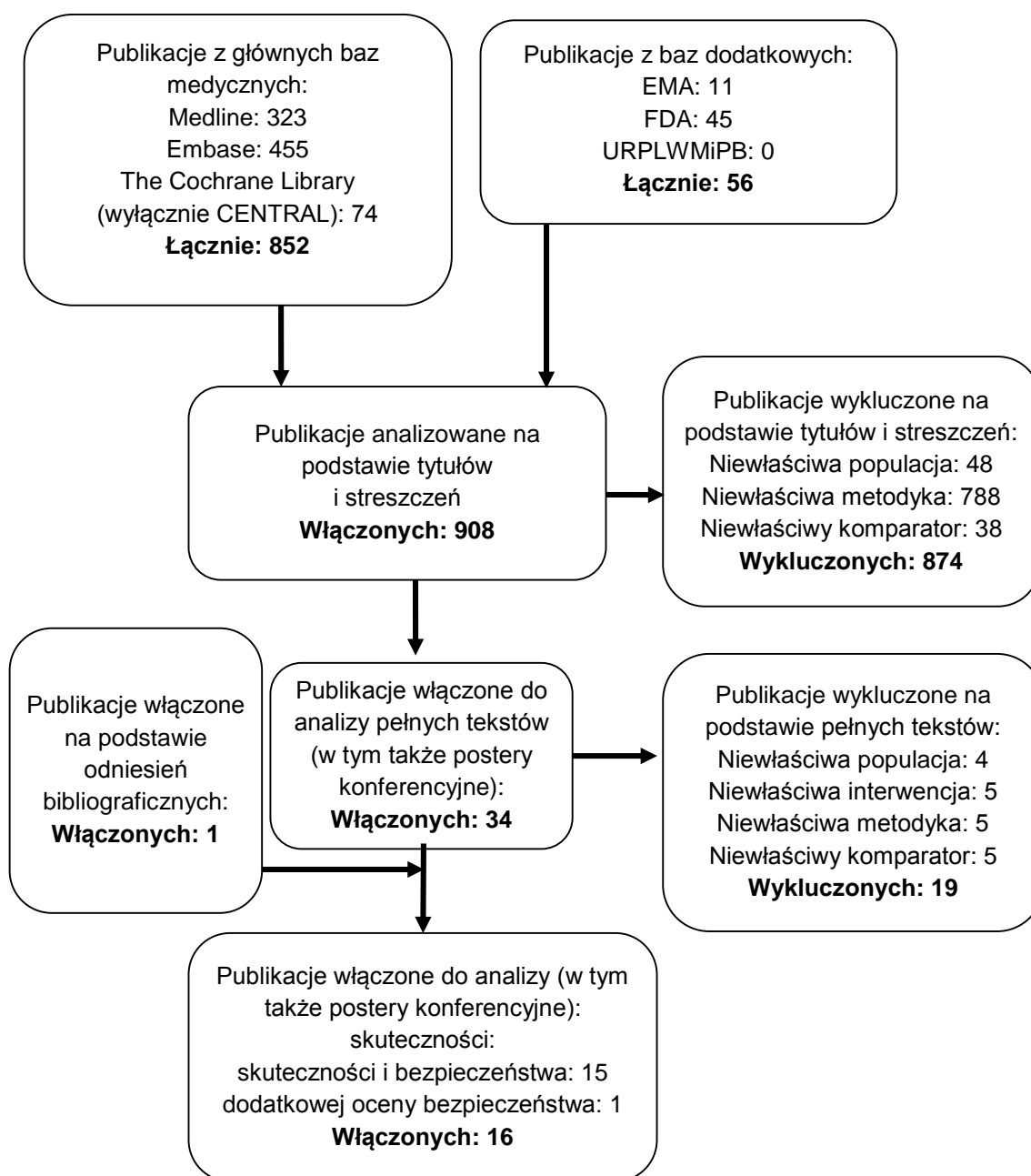
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej,

---



na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 18.6.

**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap**



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [35]

## 7.5. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [10]. W załączniku (Tabela 84) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [16]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa*) [51] a badania jednoramienne zarówno w skali NOS, jak i NICE (ang. *The National Institute for Health and Clinical Excellence*) [36]. W załączniku 18.8 przedstawiono wzory skal (Tabela 85, Tabela 86, Tabela 87).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE [12] (Tabela 88).

## 7.6. Analiza statystyczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu względem cynakalcetu porównano wykorzystując programy RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2007. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak hiperkalcemii) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*, ang. *Peto odds ratio*). Do porównań parametrów ciągłych (np. zmiana stężenia wapnia) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*)<sup>7</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny

---

<sup>7</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.2 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Nie obliczany, podany w badaniu	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Źródło: opracowanie własne

## 7.7. Charakterystyka włączonych opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 4 przeglądy systematyczne: *Han 2013* [71], *Zheng 2013* [76], *Cheng 2012* [69] oraz *Palmer 2009* [74], które poddano szczegółowej analizie. Obejmują one wyszukiwaniem okres maksymalnie do marca 2013 roku.

Wnioski autorów przeglądów, ograniczono do tych, które spełniały kryteria włączenia do analizy dotyczące populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), czyli te, które dotyczyły parykalcytolu w iniekcji dożylniej, stosowanego w terapii chorych z przewlekłą niewydolnością nerek w 5. stadium poddawanych hemodializom. Ponieważ nie odnaleziono żadnego przeglądu zawierającego wyniki dla porównania parykalcytolu z cynakalcetem, zgodnego z celem niniejszego opracowania, możliwa była jedynie ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w porównaniu z placebo oraz kalcytriolem (CAL).

W przeglądach wykazano, iż parykalcytol istotnie statystycznie skuteczniej obniża stężenie PTH w porównaniu z placebo (PLC), a jego zastosowanie wiąże się z poprawą przeżycia chorych. Ponadto zastosowanie parykalcytolu nie wpływa istotnie na występowanie hiperfosfatemii, może mieć jednak wpływ na obecność hiperkalcemii, jednak nie jest ona istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do kalcytriolu. Profil bezpieczeństwa parykalcytolu jest zbliżony do placebo.

Dodatkowo, odnaleziono 4 przeglądy, które oceniono jako systematyczne i które spełniły kryteria włączenia do analizy odnoszące się do populacji i interwencji, jednak zrezygnowano z umieszczenia ich wyników w szczegółowej analizie, ponieważ ich okres wyszukiwania nie przekraczał stycznia 2007 roku. Stąd uznano, iż nie mogą one zawierać wyników najnowszych badań, których ocena uzupełniłaby analizę o nowe dane. Należą do nich przeglądy: *Joy 2007* [73], *Dennis 2006* [70], *Hudson 2006* [72], *Robinson 2005* [75].

Szczegółowe wyniki oraz wnioski autorów włączonych przeglądów systematycznych wraz ze wskazaniem przeszukanych baz oraz informacją o okresie objętym wyszukiwaniem badań przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela**  
**Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

7.

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
<i>Han 2013 [71]</i>	Medline, Embase, Elsevier Science, Karger, Free Medical Journals, BMJ, Nature, CNKI oraz listy referencji do badań; od 1993 do 2009	Do analizy włączono 1 badanie RCT dla parykalcytolu, w ramach porównania: <ul style="list-style-type: none"> <li>PAR vs PLC (badanie <i>Martin 1998</i>).</li> </ul>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na podstawie badania <i>Martin 1998</i> wykazano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia co najmniej 30% redukcji stężenia iPTH w dwóch kolejnych pomiarach w grupie PAR w porównaniu do PLC.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>parykalcytol może znacząco zmniejszyć stężenie iPTH.</li> </ul>
<i>Zheng 2013 [76]</i>	Medline, Embase, The Cochrane Library (CENTRAL) oraz listy referencji włączonych badań; Medline – od 1966 do marca 2013, Embase – od 1980 do marca 2013	Do analizy włączono 8 badań obserwacyjnych dla parykalcytolu, w ramach następujących porównań: <ul style="list-style-type: none"> <li>PAR vs PLC (badania <i>Brancaccio 2011, Tentori 2009, Peter 2009, Shinaberger 2008, Wolf 2008, Kalantar-Zadeh 2006, Tentori 2006</i>);</li> <li>PAR vs CAL (badanie <i>Teng 2003</i>).</li> </ul>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>metaanaliza z badań <i>Brancaccio 2011, Shinaberger 2008, Kalantar-Zadeh 2006</i> oraz analiza badania <i>Kalantar-Zadeh 2006</i> dotyczące surowych wyników HR (ang. <i>crude, unadjusted HR</i>) odnoszących się do ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wskazały na statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu w grupie PAR w porównaniu do grupy PLC;</li> <li>analiza badania <i>Brancaccio 2011</i> dotycząca wyników HR odnoszących się do ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej wskazały na statystycznie istotne niższe ryzyko zgonu z tej przyczyny w grupie PAR w porównaniu z grupą nie otrzymującą leczenia.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zastosowanie analogów wit. D (w tym parykalcytolu) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom wiąże się z obniżeniem ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej.</li> </ul>
<i>Cheng 2012 [69]</i>	Medline, Embase, The Cochrane Library oraz referencje z	Włączono 3 badania RCT dla parykalcytolu w ramach porównania:	<b>SKUTECZNOŚĆ:</b>

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
	<p>włączonych badań; Medline – od 1966 do 2010, Embase – od 1988 do 2010</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PAR vs PLC (badania <i>Llach 1998</i>, <i>Martin 1998</i>, <i>Moe 2001</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ metaanaliza badań <i>Llach 1998</i> oraz <i>Martin 1998</i> wskazała, że parykalcytol istotnie statystycznie bardziej wpływał na obniżenie stężenia PTH w porównaniu do PLC;</li> <li>⊗ w ramach badań <i>Moe 2001</i> i <i>Llach 1998</i> nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy PAR i brakiem leczenia w odniesieniu do odsetka chorych, u których zredukowano hiperkalcemię.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w ramach badań <i>Moe 2001</i> i <i>Llach 1998</i> nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy PAR i brakiem leczenia (zarówno ogółem jak i w poszczególnych kategoriach).</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ parykalcytol obniża stężenie iPTH u chorych z przewlekłą chorobą nerek przy jednoczesnym braku zwiększania ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<p><i>Palmer 2009</i> [74]</p>	<p>Medline, Embase, The Cochrane Library (CENTRAL) referencje badań oraz z literatury dotyczącej nefrologii; brak danych dotyczących okresu objętego wyszukiwaniem</p>	<p>Włączono 4 badania RCT dla parykalcytolu, w ramach następujących porównań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ PAR vs PLC (badania <i>Llach 1998</i>, <i>Martin 1998</i>, <i>Moe 2001</i>);</li> <li>⊗ PAR vs CAL (badanie <i>Sprague 2003</i>).</li> </ul>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w ramach metaanalizy badań <i>Llach 1998</i> oraz <i>Moe 2001</i> dotyczącej prawdopodobieństwa zgonu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami PAR i PLC;</li> <li>⊗ na podstawie badania <i>Llach 1998</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania bólu kości w grupach PAR i PLC;</li> <li>⊗ w ramach metaanalizy badań <i>Martin 1998</i> oraz <i>Moe 2001</i> wykazano istotną statystycznie różnicę w odniesieniu do obniżenia stężenia PHT, stężenia fosfatazy alkalicznej mierzonych pod koniec leczenia na korzyść PAR w porównaniu do PLC;</li> <li>⊗ na podstawie wyników badań <i>Martin 1998</i> oraz <i>Llach 1998</i> wykazano przewagę PAR w odniesieniu do redukcji stężenia PTH o co najmniej 30%, w porównaniu do PLC;</li> <li>⊗ na podstawie badań <i>Llach 1998</i>, <i>Martin 1998</i> oraz <i>Moe 2001</i> wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami PAR i PLC w odniesieniu do stężenia fosforu w surowicy w pomiarze pod koniec badania;</li> <li>⊗ w ramach badania <i>Martin 1998</i> oraz <i>Moe 2001</i> wykazano istotnie statystycznie wyższe stężenie wapnia w surowicy w grupie PAR w porównaniu do grupy PLC;</li> </ul>

Publikacje	Przeszukane bazy i okres objęty wyszukiwaniem	Włączone badania	Wyniki i wnioski autorów
			<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ na podstawie badania <i>Sprague 2003</i> nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami PAR i CAL w odniesieniu do obniżenia stężenia PTH o 50% oraz hiperkalcemii i/lub wyniku Ca xP.</li> </ul> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w żadnym z analizowanych badań nie raportowano działań niepożądanych;</li> <li>⊗ w ramach badania <i>Llach 1998</i> w grupie PAR odnotowano pojedyncze przypadki: wysypki, suchego kaszlu, przerywanego bólu głowy, bólu żeber;</li> <li>⊗ w ramach badania <i>Moe 2001</i> odnotowano u trzech chorych w każdej grupie (PAR i PLC) odnotowano jeden lub więcej epizodów infekcji w czasie badania.</li> </ul> <p><b>WNIOSKI AUTORÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nowe analogi wit. D (w tym parykalcytol) obniżają stężenie PTH u chorych z przewlekłą chorobą nerek wymagających hemodializowania jednak wykazano wyższe ryzyko wystąpienia hiperkalcemii w porównaniu do PLC;</li> <li>⊗ nowe analogi wit. D (w tym parykalcytol) nie mogą zostać uznane za lepsze od staszyc analogów. Dostępne dane są niewystarczające by określić ich mniejszy wpływ na stężenie wapnia w surowicy w porównaniu z kalcytriolem lub alfakalcydolem;</li> <li>⊗ dane obserwacyjne wskazują na analogi wit. D mogą wiązać się z poprawą przeżycia.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne



## 7.8. Włączone badania pierwotne

### 7.8.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Do analizy włączono łącznie 12 badań klinicznych (15 publikacji) dotyczących oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa parykalcytolu. We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli chorzy ze stwierdzoną wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek, poddawani hemodializie.

Spośród tych badań 3 dotyczyły porównania parykalcytolu względem cynakalcetu. Włączono badanie randomizowane, otwarte<sup>8</sup> *IMPACT SHPT 2012*, które zostało zaklasyfikowane jako badanie IIA według klasyfikacji AOTM a w skali Jadad uzyskało 2 z pięciu możliwych do uzyskania punktów. Wyniki analizowane były w okresie obserwacji wynoszącym 28 tygodni (plus 30 dni). W analizowanych w niniejszym opracowaniu grupach uczestniczyło łącznie 126 chorych. Średnia dawka parykalcytolu i.v. w okresie trwania leczenia wynosiła 5,5 µg/kg. Z kolei cynakalcet był stosowany przez uczestników badania w dawce 30 mg/dobę. Dawki leków były dostosowywane na podstawie pomiarów stężeń wapnia i iPTH. Autorzy badania zadeklarowali, że sposób dawkowania leków był zgodny z zalecanym.

Należy zwrócić również uwagę na istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami chorych pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej. W grupie chorych zrandomizowanych do terapii CIN istotnie statystycznie rzadziej występowała cukrzyca typu 1 oraz przerost lewej komory serca. Z kolei w grupie chorych zrandomizowanych do terapii PAR średnie rozkurczowe ciśnienie krwi było wyjściowo znamienne statystycznie niższe niż w grupie CIN. Do badania włączano chorych, u których stężenie iPTH zawierało się w przedziale od 300 do 800 pg/ml a średnie stężenie iPTH wynosiło 509 (SD: 147,7) pg/ml. Po przeprowadzeniu stratyfikacji stężenia iPTH w poszczególnych ramionach były porównywalne.

Do analizy porównawczej PAR względem CIN włączono także 2 badania obserwacyjne *Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011*, które oceniono w klasyfikacji AOTM odpowiednio jako IIIB oraz IIID. W skali NOS zostały one ocenione jako badania stosunkowo dobrej jakości - uzyskały odpowiednio 6 i 8 gwiazdek. Były to badania przeprowadzone w znacznie dłuższym okresie obserwacji niż badanie *IMPACT SHPT 2012*. Badanie *Brancaccio 2011*

---

<sup>8</sup> Przeprowadzenie badania bez zaślepienia przeważnie wpływa na oczekiwania chorych związane z uzyskaniem określonych efektów leczenia, niemniej ze względu na fakt, iż w badaniu *IMPACT SHPT 2012* większość punktów końcowych określanych jest jako wynik badania laboratoryjnego, brak zaślepienia wydaje się nie mieć znaczącego wpływu na raportowane wyniki

dotyczyło bowiem okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy a całkowity okres obserwacji w badaniu *Schumock 2011* wynosił około 17 miesięcy w grupie chorych poddanych terapii PAR i.v. oraz około 14 miesięcy w grupie chorych leczonych CIN p.o. W badaniach obserwacyjnych raportowano dane dla znacznie bardziej liczebnych grup. Uczestniczyło w nich bowiem łącznie w obydwu grupach odpowiednio 2 378 oraz 2 704 chorych. Ograniczeniem tych badań jest brak wskazania przez ich autorów szczegółowych danych dotyczących sposobu dawkowania ocenianych leków, ponadto w badaniu *Schumock 2011* różnice pomiędzy grupami dla większości danych charakteryzujących populację były istotne statystycznie. Z kolei w badaniu *Brancaccio 2009* średnie stężenie PTH były stosunkowo niskie (średnio 307pg/ml ± 288).

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano również 9 badań jednoramiennych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy. Wszystkie są badaniami obserwacyjnymi, w większości prospektywnymi. Jedynie badania *Barton Pai 2003* oraz *Mittman 2006* to badania retrospektywne. Według klasyfikacji AOTM wszystkie badania zostały ocenione jako badania kategorii IVC. Z kolei w skalach NOS oraz NICE uzyskały stosunkowo wysokie oceny (w skali NOS od 5 do 6 gwiazdek, a w skali NICE 5 do 6 punktów), co świadczy o ich porównywalnej, dość dobrej jak na badania jednoramienne jakości. Podobnie jak w badaniach z grupą kontrolną, w badaniach jednoramiennych uczestniczyli dorośli chorzy z wtórną nadczynnością przytarczyc poddawani hemodializom. W większości badań nie podano w kryteriach włączenia wymaganej wielkości stężenia PTH a w przypadku kiedy zamieszczano taką informację stężenie to miało wynosić powyżej 300 pg/ml w badaniach *Izquierdo 2012*, *Lindberg 2001*, *Tonbul 2012* i *Vulpio 2011* oraz co najmniej 600 pg/ml w badaniu *Llach 2001*. Najwięcej chorych uczestniczyło w badaniu *Biggar 2014* (1 308 chorych) a najmniej w badaniu *Barton Pai 2003* (16 chorych). Okres obserwacji w badaniach był zróżnicowany. Najdłuższy w badaniu *Barton Pai 2003* oraz *Llach 2001* (odpowiednio 18,3 miesiąca oraz 16 miesięcy) a najkrócej obserwowano chorych w badaniu *Izquierdo 2012* (3 miesiące). Dawkowanie parykalcytolu i.v. również było zróżnicowane, co wynikało z różnic w charakterystykach wyjściowych chorych w poszczególnych badaniach. Porównanie sposobu dawkowania pomiędzy badaniami jest utrudnione ze względu na sposób prezentacji danych na ten temat. W części badań przedstawiono średnią dawkę na kilogram masy ciała, w części przedstawiono uśrednioną całkowitą dawkę tygodniową a w pozostałych badaniach nie przedstawiono szczegółowych danych o wielkości dawki.

Szczegółową charakterystykę włączonych do analizy badań przedstawiono w poniższej tabeli oraz w załączniku 18.5.



**Tabela 8.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PAR i.v.)	Komparator (CIN p.o.)
<b>Badania z grupą kontrolną</b>							
<i>IMPACT SHPT 2012</i>	Badanie RCT, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte Klasyfikacja AOTM: IIA Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>	Jadad: 2/5	okres leczenia 28 tyg. + okres obserwacji 30 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• przewlekła niewydolność nerek (PNN) w 5. stadium zaawansowania;</li> <li>• hemodializowani;</li> <li>• stężenie iPTH 300-800 pg/ml;</li> <li>• stężenie Ca 8,4-10,0 mg/dl (2,09-2,49 mmol/l);</li> <li>• stężenie P ≤ 6,5 mg/dl (2,09 mmol/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa PAR: 62</li> <li>• Grupa CIN: 64</li> </ul>	PAR i.v. (średnia dawka 5,5; SD: 3,7)	CIN p.o. (30 mg/dobę)
<i>Brancacci o 2011</i>	Badanie ankietowe ( <i>FARO survey</i> ), prospektywne, wieloośrodkowe Klasyfikacja AOTM: brak możliwości IIIB Hipoteza badawcza: b/d	NOS: 6 gwiazdek	18 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>• hemodializowani</li> </ul>	2 378 w tym grupa PAR: 288, grupa CIN: 199	PAR i.v.	CIN p.o.
<i>Schumock 2011</i>	Badanie retrospektywne, kohortowe (dwuramienne) Klasyfikacja AOTM: IIID Hipoteza badawcza: b/d	NOS: 8 gwiazdek	średni okres leczenia wynosił 255,7 dni dla PAR, 280,1 dni dla CIN, natomiast całkowity okres obserwacji dla PAR wynosił 501,9 dni oraz 427,5 dni dla CIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• PNN w 5. stadium zaawansowania;</li> <li>• hemodializowani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa PAR: 1 387</li> <li>• Grupa CIN: 1 317</li> </ul>	PAR (nie podano danych na temat drogi podania i dawkowania leku)	CIN (nie podano danych na temat drogi podania i dawkowania leku)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PAR i.v.)	Komparator (CIN p.o.)
<b>Badania jednoramienne</b>							
<i>Barton Pai 2003</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	średnio 18,3 mies. (zakres 3 do 32 mies.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>• hemodializowani</li> </ul>	16	PAR i.v. (średnia dawka 0,13; SD: 0,12 µg/kg)	n/d
<i>Biggar 2014</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.	6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>• hemodializowani</li> </ul>	1 308	PAR i.v. (średnia dawka początkowa 5,0 µg, 3 x/tydz.)	n/d
<i>Fernstrom 2011</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.	6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>• hemodializowani</li> </ul>	92	PAR i.v. (średnia dawka tygodniowa przez pierwszy miesiąc wynosiła 12,35 µg natomiast w ostatnim miesiącu obserwacji 13,15 µg)	n/d
<i>Izquierdo 2012</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	3 miesiące	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>• hemodializowani;</li> <li>• stężenie PTH ≥ 300 pg/ml</li> </ul>	19	PAR i.v. (chorzy ze stężeniem PTH ≥ 300 pg/ml, wapnia ≤ 9,5 mg/dl oraz fosforu ≤ 4,5 mg/dl: 15µg/tydz.; Chorzy ze stężeniem PTH ≥ 300 pg/ml, wapnia > 9,5 mg/dl oraz fosforu > 4,5 mg/dl: 7,5 µg/tydz.)	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PAR i.v.)	Komparator (CIN p.o.)
<i>Lindberg 2001</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	13 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>hemodializowani;</li> <li>stężenie PTH <math>\geq</math> 300 pg/ml</li> </ul>	164	PAR i.v. (średnia dawka 7,5 $\mu$ g; SD: 0,10 $\mu$ g)	n/d
<i>Llach 2001</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	16 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>stężenie iPTH <math>\geq</math> 600 pg/ml</li> </ul>	37	PAR i.v. (średnia dawka początkowa u pierwszych 14 chorych: 16 $\mu$ g; SD: 3 $\mu$ g; średnia dawka początkowa u kolejnych 23 chorych: 7 $\mu$ g; SD: 4 $\mu$ g)	n/d
<i>Mittman 2006</i>	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe, typu <i>switch</i> Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 6 gwiazdek NICE: 5 pkt.	6 lub 12 miesięcy terapii CAL, a następnie zmiana terapii na PAR – kolejne 6 i 12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>hemodializowani</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>73 (6 mies.)</li> <li>59 (12 mies.)</li> </ul>	PAR i.v. (brak precyzyjnych danych na temat sposobu dawkowania leku)	n/d
<i>Tonbul 2012</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte Klasyfikacja AOTM: IVC	NOS: 6 gwiazdek NICE: 6 pkt.	12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>hemodializowani;</li> <li>stężenie iPTH <math>&gt;</math> 300 pg/ml</li> </ul>	40	PAR i.v. (średnia dawka początkowa: 23; SD: 7 $\mu$ g/tydz.; średnia dawka podtrzymująca: 11; SD: 4 $\mu$ g/tydz.)	n/d
<i>Vulpio 2011</i>	Badanie obserwacyjne, prospektywne (z uwzględnieniem danych zebranych retrospektywnie dla terapii CAL przed	NOS: 5 gwiazdek NICE: 6 pkt.	6 miesięcy terapii CAL, a następnie zmiana terapii na PAR – 12 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli;</li> <li>wtórna nadczynność przytarczyc;</li> <li>hemodializowani;</li> </ul>	30	PAR i.v. (średnia dawka początkowa: 10; SD: 5 $\mu$ g/tydz.; kolejne dawki w czasie 6 mies.)	n/d

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (PAR i.v.)	Komparator (CIN p.o.)
	zmianą terapii na PAR), jednoramiennie, typu <i>switch</i> Klasyfikacja AOTM: IVC			• stężenie iPTH > 300 pg/ml		średnio 12; SD: 7 µg/tydz., a w czasie 12 mies. 10,5; SD: 4 µg/tydz.)	

Źródło: opracowanie własne

## 7.8.2. Punkty końcowe

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w populacji docelowej. W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany w poniższych zestawieniach, ani uwzględniany w analizie.

Według Cochrane Handbook [14] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

Oceniane w ramach niniejszej analizy punkty końcowe to w większości surogaty (m.in. zmiana stężenia PTH, zmiana stężenia wapnia, zmiana stężenia fosforu). Należy jednak podkreślić, że wyniki między innymi długookresowego badania *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* [40] oraz wyniki przeglądu systematycznego *Kończ 2011* [19] dają podstawy do wnioskowania o związku pomiędzy zmianami poszczególnych parametrów ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN.

Na podstawie włączonych badań dokonano oceny PAR względem CIN w odniesieniu do prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu w czasie 28 tygodni (badanie *IMPACT SHPT*) w czasie 18 miesięcy (badanie *Branaccio 2011*) oraz częstość i czas do przeprowadzenia paratyroidektomii w czasie 14-17 miesięcy (badanie *Schumock 2011*).

Nie zidentyfikowano publikacji zawierających dane na temat minimalnych różnic będących różnicami istotnymi klinicznie, w związku z czym na potrzeby niniejszej analizy dokonano próby jej określenia na podstawie zgromadzonych w analizie informacji. Szczegółowe dane dotyczące tego związku zawarto poniżej (Tabela 11).

Nie zidentyfikowano również publikacji, w której precyzyjnie określona zostałaby wartość graniczna dla parametru NNT, zgodnie z którą możliwe byłoby obiektywne określenie siły zastosowanej interwencji. Dokonana ocena ma charakter subiektywny – została przeprowadzona zgodnie z opinią analityków.



---

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 9, Tabela 10) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 11).

Natomiast szczegółowe zestawienia punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie wraz z przyczynami zamieszczono w charakterystykach poszczególnych badań włączonych do analizy (załącznik, rozdział 18.5).

---

**Tabela**  
**Punkty końcowe oceniane w badaniach z grupą kontrolną**

9.

Punkt końcowy	<i>Branaccio 2011</i>	<i>IMPACT SHPT 2012</i>	<i>Schumock 2011</i>
Prawdopodobieństwo zgonu	Oceniano w czasie 18 mies.	Oceniano w czasie 28 tygodni	Nie oceniano
Zmiana stężenia iPTH w surowicy [pg/ml]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 28 tygodni	Nie oceniano
iPTH w zakresie od 150 do 300 pg/ml	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Redukcja iPTH $\geq$ 30%	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Redukcja iPTH $\geq$ 50%	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Skorygowane stężenie wapnia [mg/dl]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 28 tygodni	Nie oceniano
Hipokalcemia	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Hiperkalcemia	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Stężenie fosforu [mg/dl]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 28 tygodni	Nie oceniano
Skorygowany iloczyn wapniowo-fosforanowy [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Zmiana poziomu FGF-23 [log pg/ml]	Nie oceniano	Oceniano w czasie 21-28 tygodni	Nie oceniano
Częstość przeprowadzania paratyroidektomii (ogółem i w podgrupach)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie trwania badania
Czas do przeprowadzania paratyroidektomii	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie trwania badania
Ocena bezpieczeństwa	Nie oceniano	Oceniano w czasie 28 tygodni	Nie oceniano

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy







<b>Punkt końcowy</b>	<b><i>Barton Pai 2003</i></b>	<b><i>Biggar 2014</i></b>	<b><i>Fernstrom 2011</i></b>	<b><i>Izquierdo 2012</i></b>	<b><i>Lindberg 2001</i></b>	<b><i>Llach 2001</i></b>	<b><i>Mittman 2006</i></b>	<b><i>Tonbul 2012</i></b>	<b><i>Vulpio 2011</i></b>
Rekomendowane stężenie fosforu w surowicy	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Hiperfosfatemia	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 6, 12 mies.
Zmiana stężenia fosforu w surowicy (podgrupa z wyjściową fosfatemią) [mg/dl]	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Co najmniej 1 wynik stężenia fosforu w surowicy $\geq 6,5$ mg/dl	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Epizody hiperfosfatemii	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6, 13 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 mies.	Oceniano w czasie 12 mies.	Nie oceniano
Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego (podgrupy ze względu na wyjściowe stężenie iPTH)	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano
Rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego u chorych z wyjściową hipokalcemią [mg/dl]	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	<i>Barton Pai 2003</i>	<i>Biggar 2014</i>	<i>Fernstrom 2011</i>	<i>Izquierdo 2012</i>	<i>Lindberg 2001</i>	<i>Llach 2001</i>	<i>Mittman 2006</i>	<i>Tonbul 2012</i>	<i>Vulpio 2011</i>
Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego u chorych z wyjściową hiperfosfatemią [mg/dl]	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Co najmniej 1 wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego $\geq 70$ mg <sup>2</sup> /dl <sup>2*</sup>	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Epizody podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [U/l]	Oceniano w czasie 18,3 mies.	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 9 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6, 12 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6, 12 mies.
Profil bezpieczeństwa	Nie oceniano	Oceniano w czasie 6 mies.	Oceniano w czasie 6 mies.	Nie oceniano	Oceniano w czasie 13 mies.	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano

Źródło: opracowanie własne na podstawie badań włączonych do analizy

**Tabela** **11.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej**

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Zmiana stężenia PTH	<p>Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia PTH oraz odsetki chorych, u których nastąpiła określona w badaniu redukcja stężenia tego parametru.</p> <p>Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu <i>IMPACT SHPT 2012</i> było osiągnięcie iPTH w zakresie od 150 do 300 pg/ml.</p>	<p>Stopniowy wzrost stężenia PTH u chorych z postępującą PChN ma wielokierunkowy wpływ na organizm chorego, stąd decyduje o wysokim stopniu zachorowalności i umieralności chorych na WNP w przebiegu przewlekłej choroby nerek [27].</p> <p>Stężenie PTH powyżej 600 pg/ml uznany jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych [40].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi zalecanym zakresem dla stężeń PTH w surowicy jest stężenie od 130 do 600 pg/ml.</p>	<p>Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p> <p>Na podstawie zgromadzonych w niniejszej analizie danych założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie PTH znalazło się w zakresie stężeń zalecanym przez wytyczne<sup>9</sup>.</p>
Zmiana stężenia wapnia (oraz częstość występowania hiper- i hipokalcemii)	<p>Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia wapnia oraz odsetki chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiper- lub hipokalcemię</p>	<p>Hiperkalcemia (stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl) uznana jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej [40].</p>	<p>Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p> <p>Na podstawie zgromadzonych w niniejszej analizie danych założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie wapnia uległo zmianie i zawierało się w granicach od powyżej 8,4 (granica stężenia dla hipokalcemii) do poniżej 10</p>

<sup>9</sup> W większości analizowanych w niniejszej analizie badań odnoszono się do wytycznych KDIGO z 2003 roku, w których zalecano osiągnięcie stężenia PTH w zakresie od 150 do 300 pg/ml. Aktualnie obowiązują wytyczne KDIGO z 2009 roku, zgodnie z którymi należy dążyć do utrzymywania stężenia PTH w zakresie od 2 do 9 razy powyżej górnej granicy normy, co przekłada się na stężenia od 150 do 600 pg/ml



Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
			mg/dl (granica stężenia dla hiperkalcemii) [60, 61].
Zmiana stężenia fosforu (oraz częstość występowania hiperfosfatemii)	Oceniano średnią zmianę (lub medianę) stężenia fosforu oraz odsetki chorych, u których osiągnięto rekomendowane jego stężenie i u których stwierdzono hiperfosfatemii.	<p>Wzrost stężenia fosforanów o 1 mg/dl powoduje wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej o 6 do 8%. Wzrost śmiertelności sercowo-naczyniowej jest następstwem obecności zwapnień naczyń, które zwiększają sztywności tętnic oraz obciążenie mięśnia sercowego [15].</p> <p>Hiperfosfatemia (stężenie fosforu powyżej 6,1 mg/dl) uznana jako czynnik ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyny sercowo-naczyniowej [40].</p>	<p>Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p> <p>Na podstawie zgromadzonych w niniejszej analizie danych założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których stężenie fosforu uległo redukcji do stężenia poniżej 6,1 mg/dl.</p>
Iloczyn wapniowo-fosforanowy	Oceniano średnią zmianę skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego	Wskaźnik wynoszący powyżej 72 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> związany jest z 34% wzrostem ryzyka zgonu oraz pojawienia się zwapnień przerzutowych. Wraz ze wzrostem każdego kolejnych 10 punktów wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego ryzyko to wzrasta o kolejne 11% [40].	<p>Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy.</p> <p>Na podstawie zgromadzonych w niniejszej analizie danych założono, że za klinicznie istotne uznane zostaną zmiany, w wyniku których wskaźnik uległ redukcji o co najmniej 10 punktów.</p>
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej	Oceniano średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej	Redukcja stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej jest związana z ograniczeniem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych stanowiących główną przyczynę zgonów u chorych dializowanych ze stwierdzoną WNP [55]	Nie odnaleziono danych na temat minimalnej istotnej klinicznie różnicy, jak również danych odnoszących się do zalecanych zakresów stężeń tego parametru. Na potrzeby niniejszego opracowania założono, że każda redukcja stężenia fosfatazy alkalicznej będzie traktowana jako zmiana istotna klinicznie.

Źródło: opracowanie własne

### 7.8.3. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie przeprowadzono kumulacji wyników badań w związku z czym nie przeprowadzono analizy homogeniczności włączonych badań.

## 8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu względem cynakalcetu na podstawie badania randomizowanego

W poniższych podrozdziałach szczegółowo przedstawiono wyniki analizy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu w podaniu dożylnym względem cynakalcetu w podaniu doustnym w okresie obserwacji wynoszącym od 21 do 28 tygodni.

Oceny dokonano na podstawie wyników z badania randomizowanego *IMPACT SHPT* (publikacje *Cozzolino 2014* [57] oraz *Ketteler 2012b* [61]).

### 8.1. Ocena skuteczności

W ramach oceny skuteczności PAR i.v. względem CIN p.o. na podstawie wyników z badania *IMPACT SHPT* analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zmiana stężenia PTH w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia wapnia w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia fosforu w surowicy;
- ⊗ zmiana wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego;
- ⊗ zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia FGF-23.

Dla dychotomicznych punktów końcowych obliczano parametr OR i RD, a gdy parametr RD był istotny statystycznie również NNT lub NNH. Dla zmiennych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD). Każdy z parametrów przedstawiano z 95% przedziałem ufności.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. redukcja stężenia iPTH o co najmniej 30%), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego redukcja stężenia iPTH o co najmniej 30% parametr OR wyniósł 5,73 (95% CI: 2,24; 14,65), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych PAR jest 5,73 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,36 (95% CI: 0,19; 0,53), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 36% większe w grupie leczonej PAR niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 3 (95% CI: 2; 6), co oznacza, że należy poddać 3 chorych leczeniu PAR zamiast zastosować leczenie CIN, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek redukcji stężenia iPTH o co najmniej 30% w czasie od 21 do 28 tygodni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

Szczegółowy opis sposobu interpretacji parametrów MD, OR, RD, NNT i NNH zamieszczono w rozdziale 7.6

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **8.1.1. PTH**

W ramach badania *IMPACT SHPT* wyniki dotyczące średniej zmiany stężenia iPTH w surowicy oceniono dla okresu obserwacji wynoszącego 28 tygodni.

Różnica średnich wyniosła -165,80 (95% CI: -266,69; -64,91) i była statystycznie istotna na korzyść PAR i.v.

W ocenie analityków uzyskaną redukcję stężenia iPTH można uznać za klinicznie istotną.

Szczegółowe zestawienie danych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 12.**  
**Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>28 tygodni</b>							
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	<b>Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]</b>	-244,2 (281,95)	60	-78,4 (281,95)	60	-165,80 (-266,69; -64,91)	TAK

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *IMPACT SHPT* przedstawiono również wyniki dotyczące odsetków chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH 150–300 pg/ml lub redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21 do 28 tygodni.

Wykazano, iż znamienna statystycznie przewaga PAR i.v. nastąpiła w przypadku wszystkich wspomnianych wyżej punktów końcowych. Dodatkowo, niskie wartości uzyskanych parametrów NNT wskazują, na dużą siłę ocenianej interwencji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 13.**  
**Odsetki chorych z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml oraz z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21 do 28 tygodnia na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Od 21 do 28 tygodni</b>									
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	<b>iPTH w zakresie od 150 do 300 [pg/ml]</b>	30 (57,7)	52	16 (32,7)	49	2,81 (1,25; 6,33)	0,25 (0,06; 0,44)	4 (3; 17)	TAK
	<b>Redukcja iPTH ≥ 30%</b>	44 (84,6)	52	24 (49,0)	49	5,73 (2,24; 14,65)	0,36 (0,19; 0,53)	3 (2; 6)	TAK
	<b>Redukcja iPTH ≥ 50%</b>	34 (65,4)	52	11 (22,4)	49	6,53 (2,70; 15,75)	0,43 (0,26; 0,60)	3 (2; 4)	TAK

Źródło: opracowanie własne

## 8.1.2. Wapń

Na podstawie badania *IMPACT SHPT* analizowano zmianę skorygowanego stężenia wapnia w okresie obserwacji wynoszącym 28 tygodni. Ustalono, że różnica zmiany pomiędzy PAR i.v. oraz CIN p.o. była znamienna statystycznie na korzyść cynakalcezu.

W opinii analityków uzyskane wyniki świadczą o braku klinicznie istotnej zmiany stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania *IMPACT SHPT* (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>28 tygodni</b>							
<i>IMPACT SHPT</i> (Ketteler 2012b)	Zmiana skorygowanego stężenia wapnia [mg/dl]	0,5 (0,77)	60	-0,7 (0,78)	61	1,20 (0,92; 1,48)	TAK

Źródło: opracowanie własne

Analizowano również wyniki dotyczące częstości występowania hipokalcemii oraz hiperkalcemii wśród uczestników badania *IMPACT SHPT* w czasie 21-28 tygodni obserwacji.

W odniesieniu do wyników hipokalcemii odnotowano istotną statystycznie przewagę PAR i.v. w porównaniu do CIN p.o. Należy zauważyć, że niska wartość uzyskanego parametru NNT wskazuje, na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku występowania hiperkalcemii nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15.**  
**Odsetki chorych z hipokalcemią lub hiperkalcemią w czasie od 21 do 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Od 21 do 28 tygodni									
IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)	Hipokalcemia*	0 (0,0)	52	23 (46,9)	49	0,07 (0,03; 0,18)	-0,47 (-0,61; -0,33)	3 (2; 4)	TAK
	Hiperkalcemia**	4 (7,7)	52	0 (0,0)	49	7,41 (1,01; 54,23)	0,08 (-0,003; 0,16)	n/d	NIE

\*zdefiniowana jako średnia wartość wapnia < 8,4 mg/dl (2,09 mmol/l);

\*\*zdefiniowana jako średnia wartość wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l);

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.3. Fosfor

W przypadku oceny wyników średniej zmiany stężenia fosforu w surowicy odnotowanych w czasie 28 tygodni obserwacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PAR i.v. oraz CIN p.o.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 16.**  
**Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
28 tygodni							
IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)	Zmiana stężenia fosforu [mg/dl]	0,2 (1,55)	60	-0,2 (1,55)	60	0,40 (-0,15; 0,95)	NIE

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy

Analizowano także wyniki dotyczące średniej zmiany wyników skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 28 tygodni obserwacji.

Odnotowano istotną statystycznie przewagę CIN p.o. w porównaniu do PAR i.v.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17.**  
**Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>28 tygodni</b>							
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	Zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowy [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	4,1 (12,39)	60	-5,0 (12,39)	60	9,10 (4,67; 13,53)	TAK

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.5. Fosfataza alkaliczna

Ocena średnich zmian stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni wykazała obecność istotnych statystycznie różnic na korzyść parykalcytolu i.v. W ocenie analityków uzyskaną redukcję stężenia fosfatazy alkalicznej można uznać za klinicznie istotną.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
**Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Ketteler 2012b)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>28 tygodni</b>							
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	-19,1 (46,67)	50	30,5 (46,42)	51	-49,60 (-67,76; -31,44)	TAK
	Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	-9,3 (25,46)	50	21,2 (25,46)	50	-30,50 (-40,48; -20,52)	TAK

\*wyniki jako średnie najmniejszych kwadratów zmiany w porównaniu z wartością wyjściową;

Źródło: opracowanie własne

### 8.1.6. FGF-23

Badanie *IMPACT SHPT* obejmowało również ocenę wyników dotyczących zmiany stężenia czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23) w czasie 28 tygodni obserwacji.

W grupie PAR i.v. nastąpił wzrost stężenia tego białka, natomiast w grupie CIN p.o. odnotowano jego spadek. Z powodu braku danych przedstawiających miary rozrzutu oraz liczebność badanych grup obliczenie wskaźnika różnicy średnich nie było możliwe, dlatego do oceny istotności statystycznej wykorzystano p-wartość przedstawioną w badaniu. Wskazała ona na znamiennej statystycznie ( $p < 0,001$ ) różnicę na korzyść cynakalcetu p.o. w porównaniu do parykalcytolu i.v..

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacja Cozzolino 2014)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		MD (90% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
28 tygodni							
IMPACT SHPT (Cozzolino 2014)	Zmiana stężenia FGF-23* [log pg/ml]	0,9 (b/d)	b/d	-0,5 (b/d)	b/d	1,4 (b/d)	TAK $p < 0,001$

\*czynnik wzrostu fibroblastów 23, ang. *fibroblast growth factor 23* (marker upośledzenia filtracji kłębuszkowej) [8];

Źródło: opracowanie własne

## 8.2. Podsumowanie oceny skuteczności

Ocenę skuteczności parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o. przeprowadzono na podstawie badania IMPACT SHPT (publikacje Cozzolino 2014 oraz Ketteler 2012b).

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniono według zaleceń GRADE [12].

Badanie IMPACT SHPT to badanie randomizowane, w którym nie zastosowano zaślepienia. Utrata chorych z badania została dobrze udokumentowana, jednak ze względu na brak opisu randomizacji oraz brak zaślepienia jakość badania oceniono jako średnią.

Wagę punktów końcowych analizowanych w badaniu IMPACT SHPT, z uwagi na fakt, że stanowią one surogaty oceniono wyjściowo jako średnią. Ze względu na fakt, że wskazano na istnienie zależności pomiędzy ocenianymi punktami końcowymi a częstością występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych ostatecznie wagę punktów końcowych ocenianych na podstawie badania RCT oceniono jako wysoką. Jedynym



---

punktem końcowym, dla którego nie wykazano takiego związku jest zmiana stężenia FGF-23, w związku z czym jego wagę oceniono jako średnią.

Wyniki analizy w odniesieniu do większości punktów końcowych dotyczących ocenianych parametrów biochemicznych wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o. w czasie 28 tygodni obserwacji.

Warto podkreślić, iż wykazano istotną statystycznie przewagę parykalcytolu i.v. w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim był odsetek chorych, którzy osiągnęli pożądane stężenie iPTH 150–300 pg/ml. Ponadto skuteczność PAR i.v. została potwierdzona istotnie statystycznie wyższym odsetkiem chorych, u których osiągnięto redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21 do 28 tygodni. Niskie wartości uzyskanych parametrów NNT obliczonych dla wyżej wymienionych punktów wskazują, na dużą siłę ocenianej interwencji.

Jedynie wyniki dotyczące zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 w okresie obserwacji wynoszącym 28 tygodni wskazują przewagę cynakalcetu p.o.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych analizowanych w ramach oceny skuteczności PAR i.v. względem CIN p.o. oraz ich ocenę w skali GRADE przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela

20.

Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	MD/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	MD/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	MD/RD (95% CI)		
<b>PTH</b>							
Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]	MD=-165,80 (-266,69; -64,91)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
iPTH w zakresie od 150 do 300 [pg/ml]	RD=0,25 (0,06; 0,44)	4 (3; 17)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Redukcja iPTH ≥ 30%	RD=0,36 (0,19; 0,53)	3 (2; 6)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Redukcja iPTH ≥ 50%	RD=0,43 (0,26; 0,60)	3 (2; 4)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>Wapń</b>							
Zmiana skorygowanego stężenie wapnia [mg/dl]	n/d	n/d	MD=1,20 (0,92; 1,48)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Hipokalcemia	RD=-0,47 (-0,61; -0,33)	3 (2; 4)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	MD/RD (95% CI)	NNT (95% CI)	MD/RD (95% CI)	NNH (95% CI)	MD/RD (95% CI)		
Hiperkalcemia	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,08 (-0,003; 0,16)	Średnia	Wysoka
<b>Fosfor</b>							
Zmiana stężenia fosforu [mg/dl]	n/d	n/d	n/d	n/d	MD=0,40 (-0,15; 0,95)	Średnia	Wysoka
<b>Iloczyn wapniowo-fosforanowy</b>							
Zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowy [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	n/d	n/d	MD=9,10 (4,67; 13,53)	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>Fosfataza alkaliczna</b>							
Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	MD=-49,60 (-67,76; -31,44)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	MD=-30,50 (-40,48; -20,52)	n/d	n/d	n/d	n/d	Średnia	Wysoka
<b>FGF-23</b>							
Zmiana stężenia FGF-23 [log pg/ml]	n/d	n/d	MD=1,4 (b/d) p<0,001	n/d	n/d	Średnia	Wysoka

Źródło: opracowanie własne

## 8.3. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa PAR i.v. względem CIN p.o. został porównany na podstawie wyników z badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012b*) względem następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ częstość występowania zgonów;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w tym:
  - ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;
  - ⊗ zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem;
  - ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
  - ⊗ poważne zaburzenia serca ogółem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.3.1. Zgony

Analiza wyników badania *IMPACT SHPT* nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 28 tygodni obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 28 tygodni na podstawie badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012b*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
<b>28 tygodni</b>								
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	<b>Zgony</b>	1 (1,6)*	62	0 (0,0)	64	3,15 (0,13; 78,72)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

\*zgon z powodu zatrzymania akcji serca, niezwiązany z leczeniem;

Źródło: opracowanie własne

### 8.3.2. Zdarzenia niepożądane

W odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych w następujących kategoriach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w czasie 28 tygodni obserwacji:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem;
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zaburzenia serca ogółem;

Ponadto w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem jedynie w zakresie częstości występowania nudności, hiperkalcemii oraz hipokalcemii wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami. Przy czym różnice te wskazały na korzyść PAR i.v. w przypadku częstości występowania nudności oraz hipokalcemii oraz na korzyść CIN p.o. w ramach częstości występowania hiperkalcemii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 28 tygodni na podstawie badania *IMPACT SHPT* (publikacja *Ketteler 2012b*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>28 tygodni</b>									
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>									
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	<b>Ogółem</b>	50 (80,6)	62	54 (84,6)	64	0,77 (0,31; 1,94)	-0,04 (-0,17; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie lub prawdopodobnie związane z leczeniem</b>									
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	<b>Ogółem</b>	8 (12,9)	62	17 (26,6)	64	0,41 (0,16; 1,03)	-0,14 (-0,27; 0,0001)	n/d	NIE
	<b>Zaparcia</b>	0 (0,0)	62	2 (2,9)	64	0,14 (0,01; 2,22)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
	<b>Nudności</b>	0 (0,0)	62	5 (7,8)	64	0,13 (0,02; 0,78)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNT= 13 (7;100)	TAK *

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		CIN p.o.		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
	Wymioty	0 (0,0)	62	4 (6,3)	64	0,13 (0,02; 0,97)	-0,06 (-0,13; 0,003)	n/d	NIE	
	Hiperkalcemia	5 (8,1)	62	0 (0,0)	64	8,16 (1,37; 48,49)	0,08 (0,01; 0,15)	NNH= 12 (6; 100)	TAK	
	Hiperfosfatemia	0 (0,0)	62	0 (0,0)	64	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
	Hipokalcemia	0 (0,0)	62	9 (14,1)	64	0,12 (0,03; 0,47)	-0,14 (-0,23; -0,05)	NNT= 8 (5; 20)	TAK	
	Skurcz mięśni	0 (0,0)	62	2 (3,1)	64	0,14 (0,01; 2,22)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE	
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>										
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	Ogółem	11 (17,7)	62	15 (23,4)	64	0,70 (0,29; 1,68)	-0,06 (-0,20; 0,08)	n/d	NIE	
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	Ogółem	22 (35,5)	62	28 (43,8)	64	0,71 (0,35; 1,45)	-0,08 (-0,25; 0,09)	n/d	NIE	
<b>Poważne zaburzenia serca</b>										
<i>IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)</i>	Ogółem	6 (9,7)	62	2 (3,1)	64	3,32 (0,64; 17,13)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE	

\*w badaniu nie wykazano, iż różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie;  
Źródło: opracowanie własne

## 8.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o. porównano na podstawie wyników jednego badania randomizowanego – *IMPACT SHPT (Ketteler 2012b)* w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 28 tygodni.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [12].

Szczegółowy opis metodyki badania zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 8.2).

---

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zgony, zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa analizowanego leku.

Uzyskane wyniki wskazują, że w odniesieniu do częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach analizowanego badania, profil bezpieczeństwa PAR i.v. oraz CIN p.o. jest porównywalny.

Istotne statystycznie różnice na korzyść parykalcytolu i.v. wykazano w odniesieniu do częstości występowania nudności oraz hipokalcemii. Natomiast istotną statystycznie przewagę cynakalsetu p.o. odnotowano jedynie w zakresie częstości występowania hiperkalcemii.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa PAR i.v. względem CIN p.o.

---

Tabela

23.

Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o.

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
<b>Zgony</b>							
Częstość występowania zgonów	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,02 (-0,03; 0,06)	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane</b>							
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,04 (-0,17; 0,10)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,14 (-0,27; 0,0001)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: zaparcia	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	Średnia	Krytyczna



Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: nudności	RD=-0,08 (-0,15; -0,01)	13 (7;100)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: wymioty	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,06 (-0,13; 0,003)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: hiperkalcemia	n/d	n/d	RD=0,08 (0,01; 0,15)	12 (6; 100)	n/d	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: hiperfosfatemia	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,00 (-0,03; 0,03)	Średnia	Krytyczna
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: hipokalcemia	RD=-0,14 (-0,23; -0,05)	8 (5; 20)	n/d	n/d	n/d	Średnia	Krytyczna

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)		Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)		Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RD/MD (95% CI)	NNT (95% CI)	RD/MD (95% CI)	NNH (95% CI)			
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przypuszczalnie lub prawdopodobnie związanych z leczeniem: skurcz mięśni	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,03 (-0,08; 0,02)	Średnia	Krytyczna
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>							
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,06 (-0,20; 0,08)	Średnia	Krytyczna
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>							
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=-0,08 (-0,25; 0,09)	Średnia	Krytyczna
<b>Poważne zaburzenia serca</b>							
Częstość występowania poważnych zaburzeń serca	n/d	n/d	n/d	n/d	RD=0,07 (-0,02; 0,15)	Średnia	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

## 9. Ocena skuteczności praktycznej parykalcytolu względem cynakalcetu

Ocena skuteczności praktycznej PAR i.v. względem CIN p.o. została przeprowadzona na podstawie wyników z badań z grupą kontrolną *Brancaccio 2011* [56] oraz *Schumock 2011* [66] w odniesieniu do okresów obserwacji odpowiednio 18 oraz około 14,5-17,5 miesięcy, względem następujących kategorii klinicznie istotnych punktów końcowych:

- prawdopodobieństwo zgonów;
- częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach;
- czas do przeprowadzenia paratyroidektomii.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 9.1. Zgony

W ramach badania *Brancaccio 2011* dokonano oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie 18 miesięcy. Przedstawione w badaniu p-wartości wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do prawdopodobieństwa zgonu w obu wyżej wymienionych przypadkach pomiędzy parykalcytolem i.v. oraz cynakalcetem p.o.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 24.**  
**Prawdopodobieństwo zgonu w czasie 18 mies. na podstawie badania *Brancaccio 2011***

Badanie	Punkt końcowy	IS dla PAR i.v. vs CIN p.o.*^
18 miesięcy		
<i>Brancaccio 2011</i>	Prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	NIE (p=0,39)
	Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	NIE (p=0,60)

\*cynakalcet z lub bez aktywatorów receptora witaminy D;

^ze względu na niepewność liczebności analizowanych grup przedstawionych w badaniu, zdecydowano o przedstawieniu wyników wyłącznie za pomocą p-wartości;

Źródło: opracowanie własne

## 9.2. Paratyroidektomia

W badaniu *Schumock 2011* analizowane dane dotyczące częstości przeprowadzania oraz czasu do przeprowadzenia paratyroidektomii.

Wykazano, że częstość przeprowadzania tego zabiegu operacyjnego jest istotnie statystycznie niższa w grupie PAR i.v w porównaniu do grupy CIN p.o.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 25.**  
**Częstość przeprowadzania paratyroidektomii na podstawie badania *Schumock 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	CIN p.o.	RR*** (95% CI)	IS
		Wskaźnik częstości/liczba pacjentolat	Wskaźnik częstości/liczba pacjentolat		
<i>Schumock 2011</i>	Częstość przeprowadzania paratyroidektomii	0,58/100*	2,24/100**	0,26 (0,12; 0,52)	TAK

\*przeprowadzono 11 paratyroidektomii w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 689,128 dni;

\*\* przeprowadzono 34 paratyroidektomie w całkowitym okresie obserwacji wynoszącym 553,293 dni;

\*\*\*unadjusted rate ratio;

Źródło: opracowanie własne

Dodatkowo, w badaniu tym analizowano czas do przeprowadzenia paratyroidektomii. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 26.**  
**Czas do przeprowadzenia paratyroidektomii na podstawie badania *Schumock 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	CIN p.o.	IS
		Liczba dni (95% CI)	Liczba dni (95% CI)	
<i>Schumock 2011</i>	Czas do przeprowadzania paratyroidektomii	535 (259; 810)	443 (355; 531)	NIE (p=0,377)

Źródło: opracowanie własne

Ponadto, częstość przeprowadzania paratyroidektomii analizowano ogółem oraz w podgrupach. Uzyskane parametry HR ogółem oraz w podgrupie po uwzględnieniu wieku wskazały na istotną statystycznie przewagę PAR i.v.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach dla porównania PAR względem CIN na podstawie badania Schumock 2011**

Badanie	Punkt końcowy	HR (95% CI)*	IS
Schumock 2011	Ogółem	0,214 (0,0996; 0,4584)	TAK (p<0,001)
	Płeć męska	0,705 (0,3865; 1,2865)	NIE (p=0,255)
	Wiek	0,951 (0,9253; 0,9764)	TAK (p<0,001)
	Anemia	0,607 (0,2813; 1,3097)	NIE (p=0,203)
	Zaburzenia lękowe	0,653 (0,0879; 4,8516)	NIE (p=0,677)
	Niepowikłana cukrzyca	1,080 (0,4636; 2,5139)	NIE (p=0,859)
	Cukrzyca z powikłaniami	0,661 (0,2716; 1,6083)	NIE (p=0,361)
	Zaburzenia płynów i elektrolitów	0,812 (0,4304; 1,5300)	NIE (p=0,519)
	Choroba serca	1,452 (0,7303; 2,8861)	NIE (p=0,288)
	Nadciśnienie	1,440 (0,6673; 3,1061)	NIE (p=0,353)
	Zaburzenia metabolizmu lipidów	1,246 (0,5934; 2,6167)	NIE (p=0,561)
	Zaburzenia dolnego odcinka przewodu pokarmowego	0,566 (0,2005; 1,5967)	NIE (p=0,282)
	Otyłość	2,601 (0,9048; 7,4746)	NIE (p=0,076)
	Niewydolność oddechowa	1,648 (0,6198; 4,3837)	NIE (p=0,317)
	Infekcja dróg oddechowych	1,213 (0,6205; 2,3704)	NIE (p=0,573)
Infekcja wirusowa	0,910 (0,3858; 2,1479)	NIE (p=0,830)	
Liczba dni dializoterapii	1,000 (0,9992; 1,0006)	NIE (p=0,814)	

\*wyniki uzyskane na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa;  
Źródło: opracowanie własne

## 10. Podsumowanie skuteczności praktycznej parykalcytolu względem cynakalcetu

Ocenę skuteczności praktycznej parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o. oparto o wyniki dwóch badań obserwacyjnych z grupą kontrolną *Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011* w odniesieniu do okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy (*Brancaccio 2011*) lub około 14-17 miesięcy (*Schumock 2011*).

Jakość i wagę danych opublikowanych w wyżej wymienionych badaniach oceniono według zaleceń GRADE [12].

Ze względu na metodykę badania te mają szereg ograniczeń. W badaniu *Schumock 2011* nie przedstawiono danych na temat drogi podania i schematu dawkowania PAR i CIN, a różnice

---

między grupami dla większości danych charakteryzujących populację były istotne statystycznie. Z kolei w badaniu *Brancaccio 2009* dane odnośnie sposobu dawkowania interwencji były bardzo ograniczone, dodatkowo średnie stężenie PTH były stosunkowo niskie (307pg/ml ± 288). Na podstawie analizy metodyki tych badań ich jakość określono jako niską.

Waga ocenianych na podstawie badań *Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011* punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, gdyż są to klinicznie istotne punkty końcowe, na podstawie których możliwe jest bezpośrednie wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji.

Podsumowując, w zakresie oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie 18 miesięcy wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy parykalcytolem i.v. oraz cynakalcetem p.o.

Ponadto wykazano, że częstość przeprowadzania paratyreidektomii jest istotnie statystycznie niższa w grupie PAR i.v. w porównaniu do grupy CIN p.o., natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono zbiorcze zestawienie wyników dotyczących porównania bezpieczeństwa PAR i.v. względem CIN p.o. Ze względu na fakt, iż w badaniach raportowano wiele punktów końcowych, a jednocześnie dla większości z nich nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, dla zachowania przejrzystości tabeli część nieistotnych statystycznie wyników określono jedynie opisowo.

Tabela

28.

Podsumowanie oceny skuteczności praktycznej dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o.

Punkt końcowy	Parametr istotnie statystycznie korzystny dla PAR i.v. (przewaga PAR i.v.)	Parametr istotnie statystycznie niekorzystny dla PAR i.v. (przewaga CIN p.o.)	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE
	RR/HR (95% CI)	RR/HR (95% CI)			
<b>Zgony</b>					
Prawdopodobieństwo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic p=0,39	Niska	Krytyczna
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic p=0,60	Niska	Krytyczna
<b>Paratyroidektomia</b>					
Częstość przeprowadzania paratyroidektomii	RR=0,26 (0,12; 0,52)	n/d	n/d	Niska	Krytyczna
Czas do przeprowadzania paratyroidektomii	n/d	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic p=0,377	Niska	Krytyczna
Częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach	Wynik ogółem HR=0,214 (0,0996; 0,4584) p<0,001 Wynik w podgrupie po uwzględnieniu wieku HR= 0,951 (0,9253; 0,9764) p<0,001	n/d	Brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych zdarzeń w obrębie kategorii	Niska	Krytyczna

Źródło: opracowanie własne

## 11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych

### 11.1. Ocena skuteczności

Ocena skuteczności parykalcytolu i.v. została wykonana na podstawie wyników z 7 jednoramiennych badań obserwacyjnych: *Barton Pai 2003* [54], *Biggar 2014* [55], *Fernstrom 2011* [58], *Izquierdo 2012* [59], *Lindberg 2001* [62], *Llach 2001* [63], *Tonbul 2012* [67] dla okresów obserwacji wynoszących od 3 do 18,3 miesięcy.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zmiana stężenia PTH w surowicy (ogółem i w podgrupach);
- ⊗ zmiana stężenia wapnia w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia fosforu w surowicy;
- ⊗ zmiana wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego;
- ⊗ zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 11.1.1. PTH

Wyniki dotyczące zmiany stężenia PTH lub iPTH analizowano we wszystkich badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

W badaniu *Izquierdo 2012* obliczona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotną statystycznie redukcję średniego stężenia PTH w czasie 3 miesięcy obserwacji.

W czasie 6 miesięcy obserwacji istotną statystycznie redukcję średniego stężenia PTH na podstawie przedstawionych p-wartości odnotowano w badaniach *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011* oraz *Llach 2001*.



Znamienną statystycznie redukcję stężenia PTH stwierdzoną również na podstawie p-wartości w czasie 12 miesięcy terapii PAR i.v. wykazano w badaniach *Llach 2001* oraz *Tonbul 2012*. Ponadto w badaniu *Llach 2001* odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia tego hormonu również w czasie 16 miesięcy.

Redukcję tego punktu końcowego odnotowano również w podgrupach w badaniach *Biggar 2014* (uprzednio stosujący i niestosujący CIN) i *Fernstrom 2011* (chorzy z wyjściowym stężeniem iPTH < 300 pg/ml lub ≥ 300 pg/ml) oraz ogółem w badaniu *Lindberg 2001*, jednak nie przedstawiono w nich danych odnośnie istotności statystycznej zmiany wyników.

Natomiast statystycznych różnic pomiędzy wyjściowym i końcowym stężeniem PTH nie odnotowano w uśrednionym czasie 18,3 miesięcy obserwacji w badaniu *Barton Pai 2003*.

W ramach większości analizowanych wyników wydaje się być uzasadnione wnioskowanie o wystąpieniu istotnej klinicznie redukcji stężenia PTH.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Zmiany stężenia PTH w czasie 3, 6, 12, 16 oraz 18,3 mies. na podstawie badań *Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001* oraz *Tonbul 2012***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS	
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)				
<b>Zmiana stężenia iPTH</b>							
<b>3 miesiące</b>							
<i>Izquierdo 2012</i>	Zmiana stężenia PTH [pg/ml]	441,0 (221,0)	205,0 (172,0)	19	-236,0 (213,82)	TAK p=0,00014	
<b>6 miesięcy</b>							
<i>Biggar 2014</i>	Zmiana stężenia PTH [pg/ml]	Ogółem	518,9 (368,82; 1309,68)	264,0 (158,1; 700,0)	1 308	-254,9 (b/d)^	TAK p<0,0001
		Stosujący uprzednio CIN	595,3 (b/d)	287,0 (b/d)	b/d	-308,3 (b/d)^	b/d
		Niestosujący uprzednio CIN	503,0 (b/d)	261,1 (b/d)	b/d	-241,9 (b/d)^	b/d
<i>Fernstrom 2011</i>	Zmiana stężenia	Ogółem	510,0 (346; 753)	283,0 (212; 437)	72	-227 (b/d)^	TAK p<0,0001

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
			Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
<i>Fernstrom 2011</i>	iPTH [pg/ml]	Chorzy z wyjściowym iPTH >300	584,0 (440; 757)	323,0 (205; 466)	57	-261 (b/d)^	TAK p<0,0001
<i>Fernstrom 2011</i>		Chorzy z wyjściowym iPTH ≤300	226,0 (163; 267)	206,0 (124; 248)	15	-20 (b/d)^	NIE p = 0,715
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia PTH [pg/ml]		628,3 (354,09)	330,9 (352,36)	109*	-297,4 (b/d)	b/d
<i>Llach 2001</i>			901,0 (352,80)	428,75 (491,91)	37	-472,25 (b/d)	TAK p<0,001
<b>12 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]		901,0 (352,80)	184,26 (373,72)	37	-716,74 (b/d)	TAK p<0,001
<i>Tonbul 2012</i>			747,9 (465; 861)	307,3 (81; 392)	43	-440,6 (b/d)^	TAK p<0,001
<b>13 miesięcy</b>							
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]		668,4 (390,11)	259,1 (279,37)	67	-409,1 (286,57)	b/d
<b>16 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]		901,0 (352,80)	165,0 (145,99)	37	-736 (b/d)	TAK p<0,001
<b>18,3 miesięcy**</b>							
<i>Barton Pai 2003</i>	Zmiana stężenia PTH [pg/ml]		705,0 (423,0)	821,0 (480,0)	16	116 (502,04)	NIE p= 0,37

^wyniki przedstawiono jako mediany (rozstęp międzykwartyłowy);

\* dla wyniku wyjściowego N=164;

\*\*uśredniony czas obserwacji, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Lindberg 2001* analizowano również zmianę stężenia iPTH w podgrupach chorych z hipokalcemią oraz hiperfosfatemią w czasie 13 miesięcy obserwacji.

W obu podgrupach wykazano redukcję stężenia iPTH, jednak w badaniu nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej zanotowanej zmiany.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**  
**Zmiana stężenia iPTH w podgrupie chorych z wyjściową hipokalcemią i hiperfosfatemią w czasie 13 mies. na podstawie badania Lindberg 2001**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N	IS
		Średnia (SD)		
13 miesięcy				
Lindberg 2001	Zmiana stężenia iPTH u chorych z wyjściową hipokalcemią [pg/ml]	-443,0 (477,32)	34	b/d
	Zmiana stężenia iPTH u chorych z wyjściową hiperfosfatemią [pg/ml]	-515,0 (611,19)	35	b/d

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011* oraz *Tonbul 2012* analizowano odsetki chorych, u których stężenie iPTH mieściło się w zakresie wyznaczonym przez wytyczne KDOQI (zakres od  $\geq 150$  do  $< 300$  pg/ml PTH) lub KDIGO (zakres od  $\geq 120$  do  $< 600$  pg/ml). Przedstawiono również odsetki chorych, u których stężenie iPTH przekraczało ten zakres lub znajdowało się poniżej niego.

W badaniu *Biggar 2014* odsetek chorych ze stężeniem iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi KDOQI wzrósł z 9,7 wyjściowo do 27,2 po 6 miesiącach obserwacji, natomiast odsetek chorych, u których stężenie iPTH przekraczało ten zakres spadł z 84,2 do 33,4. W badaniu tym odnotowano również, że odsetek chorych ze stężeniem iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi KDIGO, nieznacznie spadł z 56,3 wyjściowo do 55,3 po 6 miesiącach obserwacji, jednocześnie odsetek chorych, u których stężenie iPTH przekraczało zakres zawarty w wytycznych spadł z 38,4 do 10,7.

Na podstawie badania *Fernstrom 2011* odnotowano odsetek chorych ze stężeniem iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi KDOQI w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem iPTH  $> 300$  pg/ml oraz z wyjściowym stężeniem iPTH  $\leq 300$  pg/ml, które wyniosły odpowiednio 38,6 oraz 44,4.

W ramach badania *Tonbul 2012* po 3 miesiącach obserwacji u większości chorych (97,5%) stężenie iPTH przekraczało zakres zgodny z wytycznymi KDOQI, natomiast u 2,5% stężenie iPTH znajdowało się w zakresie zgodnym z wytycznymi. Po 6 miesiącach odsetki te wyniosły

odpowiednio 92,5 oraz 15,0 oraz po 12 miesiącach 30,0 oraz 27,5. U pozostałych chorych wykazano stężenie iPTH poniżej zakresu wytycznych, odpowiednio 2,5%<sup>10</sup> oraz 42,5%

Dokładne dane zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 31.**  
**Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH w odniesieniu do wytycznych KDOQI w czasie 3, 6 i 12 mies. oraz do wytycznych KDIGO w czasie 12 mies. na podstawie badań Biggar 2014, Fernstrom 2011 oraz Tonbul 2012**

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.		N
			Wyjściowe n (%)	Końcowe n (%)	
<b>3 miesiące</b>					
Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH zgodnym z wytycznymi KDOQI* (zakres od $\geq 150$ do $< 300$ pg/ml)					
<i>Tonbul 2012</i>	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi		n/d	1 (2,5)	40
	iPTH poniżej zakresu zgodnego z wytycznymi		n/d	0 (0,0)	40
	iPTH powyżej zakresu zgodnego z wytycznymi		n/d	39 (97,5)	40
<b>6 miesięcy</b>					
Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH zgodnym z wytycznymi KDOQI* (zakres od $\geq 150$ do $< 300$ pg/ml)					
<i>Biggar 2014</i>	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi		127 (9,7)	356 (27,2)	1 308
<i>Tonbul 2012</i>			n/d	6 (15,0)	40
<i>Biggar 2014</i>	iPTH poniżej zakresu zgodnego z wytycznymi		30 (2,3)	222 (17,0)	1 308
<i>Tonbul 2012</i>			n/d	1 (2,5)	40
<i>Biggar 2014</i>	iPTH powyżej zakresu zgodnego z wytycznymi		1 101 (84,2)	437 (33,4)	1 308
<i>Tonbul 2012</i>			n/d	37 (92,5)	40
<i>Fernstrom 2011</i>	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi	Populacja ITT	n/d	29 (39,2)	74
		Populacja PP	n/d	22 (38,6)	57
	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi u chorych z wyjściowym iPTH $\leq 300$		n/d	8 (44,4)	18
	iPTH poniżej zakresu zgodnego z wytycznymi		u chorych z wyjściowym iPTH $> 300$	n/d	5 (6,8)

<sup>10</sup> Dane odczytano z wykresu, stąd obciążone są niepewnością, w szczególności w odniesieniu do danych dla 6 miesięcy, gdyż suma ich przekracza 100% chorych

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.		N
			Wyjściowe n (%)	Końcowe n (%)	
		u chorych z wyjściowym iPTH ≤300	n/d	8 (44,4)	18
Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH zgodnym z wytycznymi KDIGO** (zakres od ≥120 do <600 pg/ml)					
Biggar 2014	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi		738 (56,3)	723 (55,3)	1 308
	iPTH poniżej zakresu zgodnego z wytycznymi		20 (1,5)	152 (11,6)	1 308
	iPTH powyżej zakresu zgodnego z wytycznymi		502 (38,4)	140 (10,7)	1 308
12 miesięcy					
Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH zgodnym z wytycznymi KDOQI* (zakres od ≥150 do <300 pg/ml)					
Tonbul 2012	iPTH w zakresie zgodnym z wytycznymi		n/d	11 (27,5)	40
	iPTH poniżej zakresu zgodnego z wytycznymi		n/d	17 (42,5)	40
	iPTH powyżej zakresu zgodnego z wytycznymi		n/d	12 (30,0)	40

\*pożądaný zakres stężenia iPTH wskazany przez wytyczne amerykańskiej Narodowej Fundacji Nefrologicznej (ang. *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, NKF-KDOQI);

\*\*pożądaný zakres stężenia iPTH wskazany przez wytyczne amerykańskiej fundacji zajmującej się wydawaniem oraz wdrażaniem globalnych wytycznych praktyki klinicznej w zakresie nefrologii (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO);

Źródło: opracowanie własne

Również w badaniu *Lindberg 2001* przedstawiono odsetek chorych, którzy osiągnęli rekomendowane stężenie iPTH w czasie 13 miesięcy okresu obserwacji. Wynik wskazał, że u ponad połowy (52,2%) chorych osiągnięto zalecane stężenie parathormonu.

Dokładne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 32.**  
**Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem iPTH po 13 mies. na podstawie badania Lindberg 2001**

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.	N
			n (%)	
13 miesięcy				
<i>Lindberg 2001</i>	Osiągnięcie rekomendowanego stężenia iPTH*		35 (52,2)	67

\*zdefiniowano jako stężenie iPTH w zakresie od 100 do 300 pg/ml;

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Biggar 2014* dodatkowo przedstawiono odsetki chorych ze stężeniem iPTH w podziale na zakresy co 100 pg/ml. Wyjściowo najwięcej chorych (13,4%) znajdowało się w zakresie stężenia iPTH od 301 do 400 pg/ml, natomiast po 6 miesiącach obserwacji najwięcej chorych (18,7%) znalazło się w zakresie stężenia iPTH 101-200 pg/ml.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela** **33.**  
**Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH w podziale na w zakresy w czasie 6 mies. na podstawie badania *Biggar 2014***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	
		Wyjściowe n (%)	Końcowe n (%)		
Odsetki chorych ze stężeniem iPTH w zakresach od 0 do powyżej 1 000 pg/ml					
6 miesięcy					
<i>Biggar 2014</i>	iPTH (zakres) [pg/ml]	0 do 100	10 (0,8)	106 (8,1)	1 308
		101 do 200	36 (2,8)	245 (18,7)	
		201 do 300	84 (6,4)	218 (16,7)	
		301 do 400	175 (13,4)	151 (11,5)	
		401 do 500	171 (13,1)	89 (6,8)	
		501 do 600	142 (10,9)	53 (4,1)	
		601 do 700	96 (7,3)	31 (2,4)	
		701 do 800	77 (5,9)	36 (2,8)	
		801 do 900	48 (3,7)	14 (1,1)	
		901 do 1 000	31 (2,4)	12 (0,9)	
	powyżej 1 000	130 (9,9)	46 (3,5)		

Źródło: opracowanie własne

W badaniach *Biggar 2014* oraz *Fernstrom 2011* zarejestrowano również częstość redukcji stężenia iPTH o co najmniej 30% i 60% w czasie 6 miesięcy obserwacji.

W badaniu *Biggar 2014* odnotowano redukcję stężenia iPTH o co najmniej 30% u 63,0% chorych oraz o co najmniej 60% u 35,9% chorych.

Natomiast w badaniu *Fernstrom 2011* w podgrupach chorych z wyjściowym stężeniem iPTH >300 pg/ml oraz ≤ 300 pg/ml redukcję o co najmniej 30% odnotowano odpowiednio u 62,2% oraz 22,2% chorych.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 34.**  
**Redukcja stężenia iPTH o co najmniej 30% i 60% w czasie 6 mies. na podstawie badań Biggar 2014 oraz Fernstrom 2011**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
<b>6 miesięcy</b>				
<i>Biggar 2014</i>	Redukcja iPTH	≥ 30%	824 (63,0)	1 308
		≥ 60%	470 (35,9)	1 308
<i>Fernstrom 2011</i>	Redukcja iPTH ≥ 30%	Chorzy z wyjściowym iPTH >300 pg/ml	42 (62,2)	74
		Chorzy z wyjściowym iPTH ≤300 pg/ml	4 (22,2)	18

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Llach 2001* u dwóch chorych (5,4%) zarejestrowano brak skuteczności leczenia, rozumiany jako utrzymujące się stężenie iPTH powyżej 900 pg/ml w czasie 16 miesięcy obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 35.**  
**Odsetek chorych z brakiem skuteczności leczenia w czasie 16 mies. na podstawie badania Llach 2001**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
<b>16 miesięcy</b>				
<i>Llach 2001</i>	Brak skuteczności leczenia jako stężenie iPTH powyżej 900 pg/ml	2 (5,4)*		37

\*w przypadku obu chorych wykonano paratyroidektomię (zabieg usunięcia przytarczyc);

Źródło: opracowanie własne

### 11.1.2. Wapń

Wyniki dotyczące zmiany stężenia wapnia w surowicy analizowano w badaniach *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Izquierdo 2012*, *Lindberg 2001*, *Llach 2001* oraz *Tonbul 2012*.

W badaniu *Izquierdo 2012* obliczona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w czasie 3 miesięcy obserwacji.

W czasie 6 miesięcy obserwacji istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia ogółem oraz w podgrupie chorych z wyjściowym stężeniem iPTH ponad 300 pg/ml odnotowano w badaniu *Fernstrom 2011* na podstawie przedstawionych p-wartości.

Wzrost tego punktu końcowego odnotowano również w badaniu *Biggar 2014* w czasie 6 miesięcy obserwacji, w badaniu *Lindberg* w czasie 6, 13 oraz 18,3 miesięcy, a także w badaniu *Llach 2001* w czasie 6 i 12 miesięcy obserwacji. Jednak nie przedstawiono w nich danych odnośnie istotności statystycznej zmiany wyników.

Natomiast na podstawie p-wartości brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym stężeniem wapnia w surowicy w czasie 6 miesięcy obserwacji wykazano w badaniu *Fernstrom 2011* w podgrupie chorych z wyjściowym iPTH  $\leq 300$  pg/ml oraz ogółem w czasie 12 miesięcy na podstawie badania *Tonbul 2012* i badania *Llach 2001* w czasie 16 miesięcy.

Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się być zasadne wnioskowanie o braku istotnych klinicznie różnic w odniesieniu do zmiany stężenia wapnia w surowicy, mimo że uzyskane wyniki wskazują na różnice istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 36.**  
**Zmiany stężenia wapnia w surowicy w czasie 3, 6, 12 oraz 16 mies. na podstawie badań *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Izquierdo 2012*, *Llach 2001* oraz *Tonbul 2012***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
<b>Zmiana stężenia wapnia</b>						
<b>3 miesiące</b>						
<i>Izquierdo 2012</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	8,59 (0,58)	9,44 (0,71)	19	0,85 (0,81)	TAK p=0,00026
<b>6 miesięcy</b>						
<i>Biggar 2014</i>	Zmiana stężenia wapnia całkowitego w surowicy [mmol/l]	2,27 (2,12; 2,43)	2,35 (2,23; 2,52)	1 308	0,08 (b/d)^	b/d
<i>Fernstrom 2011</i>	Zmiana skorygowana	Ogółem#	2,45 (b/d)	2,57 (b/d)	72	0,12 (b/d)^ TAK p<0,0001



Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
			Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
	nego stężenie wapnia [mmol/l]	Chorzy z wyjściowym iPTH >300	2,45 (2,32; 2,56)	2,57 (2,45; 2,68)	57	0,12 (b/d) <sup>^</sup>	TAK p=0,0001
		Chorzy z wyjściowym iPTH ≤300 <sup>#</sup>	2,41 (b/d)	2,55 (b/d)	15	0,14 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,158
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]		9,06 (1,02)	9,80 (1,15)	110*	0,74 (b/d)	b/d
<i>Llach 2001</i>			9,4 (1,22)	9,74 (1,58)	37	0,34 (bd)	b/d
<b>12 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]		9,4 (1,22)	9,84 (2,07)	37	0,44 (b/d)	b/d
<i>Tonbul 2012</i>			8,9 (0,8)	9,4(0,7)	43	0,5 (1,76)	NIE p=0,07
<b>13 miesięcy</b>							
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]		8,88 (0,82)	9,62 (0,90)	67	0,74 (b/d)	b/d
<b>16 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]		9,4 (1,22)	9,7 (1,22)	37	0,3 (10,27)	NIE p=0,86
<b>18,3 miesięcy**</b>							
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]		9,06 (1,02)	9,80 (1,15)	110*	0,74 (b/d)	b/d

<sup>^</sup>wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartylowy);

<sup>#</sup>brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu *Fernstorm 2011*;

\*dla wyniku wyjściowego N=164;

\*\*uśredniony czas obserwacji, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

Zmianę stężenia wapnia w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hipokalcemią przedstawiono w ramach badania *Lindberg 2001*. W ciągu pierwszego miesiąca obserwacji odnotowano wzrost tego parametru do stężenia prawidłowego, które utrzymywało się w zakresie 8,48-9,39 mg/dl do końca obserwacji, tj. do 13 miesiąca. Nie podano danych na temat istotności statystycznej tej zmiany.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**  
**Zmiana stężenia wapnia w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hipokalcemią w czasie 13 mies. na podstawie badania Lindberg 2001**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	IS
		Średnia (SD)			
13 miesięcy					
Lindberg 2001	Zmiana stężenia wapnia w surowicy u chorych z wyjściową hipokalcemią [mg/dl]	1,20 (1,34)		34	b/d

Źródło: opracowanie własne

Natomiast w badaniu *Biggar 2014* odnotowano redukcję hiperkalcemii o średnio 0,13 mmol/l w czasie 6 miesięcy terapii PAR i.v. Nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej zmiany wyników.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 38.**  
**Zmiana hiperkalcemii w czasie 6 miesięcy na podstawie badania Biggar 2014**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
6 miesięcy						
Biggar 2014	Hiperkalcemia* [mmol/l]	2,65 (0,13)	2,52 (0,19) <sup>#</sup>	121 <sup>^</sup>	-0,13 (b/d)	b/d

\*zdefiniowana jako stężenie wapnia w surowicy  $\geq 2,55$  mmol/l;

<sup>#</sup>wynik po 4 miesiącach terapii PAR;

<sup>^</sup>77 chorych z tej podgrupy było wcześniej leczonych aktywną witaminą D lub jej analogami, natomiast 19 chorych zwiększyło dawki lub rozpoczęło przyjmowanie CIN w czasie badania;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Biggar 2014* odsetek chorych z zalecanym stężeniem wapnia w surowicy nieznacznie spadł z 48,8% wyjściowo do 44,2% po 6 miesiącach obserwacji.

Natomiast w badaniu *Lindberg 2001* zarejestrowano, iż po 13 miesiącach terapii parykalcytolem i.v. u 98,5% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie wapnia w surowicy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**  
**Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem wapnia w surowicy lub hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		Wyjściowe n (%)	Końcowe n (%)	
<b>Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem wapnia w surowicy</b>				
<b>6 miesięcy</b>				
<i>Biggar 2014</i>	Osiągnięcie rekomendowanego stężenia wapnia w surowicy	638 (48,8)	578 (44,2)	1 308
<b>13 miesięcy</b>				
<i>Lindberg 2001</i>	Osiągnięcie rekomendowanego stężenia wapnia w surowicy*	n/d	66 (98,5)	67

\*zdefiniowano jako stężenie wapnia  $\leq 11,5$  mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

W omawianych badaniach oceniano również odsetki chorych z hiperkalcemią.

W badaniu *Llach 2001* zanotowano, iż stan hiperkalcemii obecny był u 50,0% chorych oraz lekkiej hiperkalcemii u 4,3% chorych, w czasie 6 miesięcy obserwacji.

W badaniu *Tonbul 2012* wskazano natomiast, że w czasie 12 miesięcy hiperkalcemia o zakresie stężenia wapnia 10,2-11,0 mg/dl wystąpiła u 42,5% chorych, natomiast o stężeniu powyżej 11,0 mg/dl u 27,5% uczestników badania.

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

**Tabela 40.**  
**Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem wapnia w surowicy lub hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań *Llach 2001* i *Tonbul 2012***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
<b>Hiperkalcemia</b>				
<b>6 miesięcy</b>				
<i>Llach 2001</i>	Hiperkalcemia <sup>^</sup>	7 (50,0)		14
	Lekka hiperkalcemia <sup>^^</sup>	1 (4,3)		23
<b>12 miesięcy</b>				
<i>Tonbul 2012</i>	Hiperkalcemia [mg/dl]	10,2-11,0	17 (42,5) <sup>#</sup>	40
		Powyżej 11,0	11 (27,5) <sup>##</sup>	40

<sup>^</sup>hiperkalcemię odnotowano po pierwszych 2 mies. badania (w czasie gwałtownego spadku iPTH) u chorych, u których zastosowano początkową dawkę PAR w stosunku 1:4 do uprzednio stosowanego kalcytriolu; wszystkie epizody hiperkalcemii, z wyjątkiem jednego, były bezobjawowe;

^^1 przypadek lekkiej hiperkalcemii (10,7 mg/dl) odnotowano po zmianie początkowej dawki PAR na 1:3 do uprzednio stosowanego kalcytriolu;

#34 epizody u 17 chorych;

##15 epizodów u 11 chorych;

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Lindberg 2001* zarejestrowano, iż w okresie 13 miesięcy obserwacji 70,0% epizodów hiperkalcemii nastąpiło przy stężeniu iPTH poniżej 150 pg/ml.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41.**  
**Częstość epizodów hiperkalcemii przy stężeniu iPTH poniżej 150 pg/ml w czasie 13 mies. na podstawie badania *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N epizodów
		n epizodów (%)	
13 miesięcy			
<i>Lindberg 2001</i>	Hiperkalcemia przy iPTH <150 pg/ml	101 (70,0)	144

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Barton Pai 2003*, w czasie średnio 18,3 miesięcy terapii parykalcytolem w podaniu dożylnym u 75,0% chorych odnotowano co najmniej jeden wynik skorygowanego stężenia wapnia w surowicy  $\geq 11,5$  mg/dl.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 42.**  
**Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia wapnia w surowicy o wartości co najmniej 11,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania *Barton Pai 2003***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N
		n (%)	
18,3 miesięcy*			
<i>Barton Pai 2003</i>	Co najmniej 1 wynik skorygowanego stężenia wapnia w surowicy $\geq 11,5$ mg/dl	12 (75,0)	16

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

W badaniu tym analizowano również odsetki chorych z różną częstością epizodów hiperkalcemii w czasie średnio 18,3 miesięcy obserwacji. Brak epizodów hiperkalcemii odnotowano u 25,0% chorych, natomiast u 37,5% chorych odnotowano od 3 do 5 epizodów tego stanu.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela** **43.**  
**Odsetek chorych z epizodami hiperkalcemii w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania Barton Pai 2003**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
18,3 miesięcy*				
<i>Barton Pai 2003</i>	<b>Epizody hiperkalcemii</b>	<b>0</b>	4 (25,0)	16
		<b>1-3</b>	5 (31,3)	16
		<b>3-5</b>	6 (37,5)	16
		<b>&gt;5</b>	1 (6,3)	16

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);  
Źródło: opracowanie własne

### 11.1.3. Fosfor

Wyniki dotyczące zmiany stężenia fosforu w surowicy analizowano we wszystkich badaniach włączonych do niniejszego opracowania.

W badaniu *Izquierdo 2012* przedstawiona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotny statystycznie wzrost stężenia fosforu w czasie 3 miesięcy obserwacji.

Wzrost stężenia fosforu we krwi odnotowano również w badaniu *Llach 2001* w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, a także w badaniu *Lindberg 2001* w czasie 6 i 13 miesięcy. Jednakże nie przedstawiono w nich danych odnośnie istotności statystycznej odnotowanych zmian.

Natomiast na podstawie p-wartości brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym stężeniem wapnia w surowicy w czasie 6 miesięcy obserwacji wykazano w badaniu *Fernstrom 2011* (wynik ogółem oraz w podgrupach) oraz w badaniu *Biggar 2014* (wynik ogółem). Brak istotnej statystycznie różnicy tego punktu końcowego wykazano również po 12 miesiącach na podstawie badania *Tonbul 2012*, po 16 miesiącach na podstawie badania *Llach 2001* oraz po 18,3 miesiącach obserwacji w ramach badania *Barton Pai 2003*.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela** **44.**  
**Zmiany stężenia fosforu w surowicy w czasie od 3 do 18,3 mies. na podstawie badań**

**Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Llach 2001 oraz Tonbul 2012**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS	
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)				
<b>Zmiana stężenia fosforu</b>							
<b>3 miesiące</b>							
<i>Izquierdo 2012</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	4,25 (0,71)	4,81 (1,11)	19	0,56 (0,99)	TAK p=0,0248	
<b>6 miesięcy</b>							
<i>Biggar 2014</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mmol/l]	1,92 (1,60; 2,26)	1,91 (1,62; 2,30)	1 308	-0,01 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,08	
<i>Fernstrom 2011<sup>#</sup></i>		1,76 (b/d)	1,65 (b/d)	72	-0,11 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,565	
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,73 (1,54)	6,37 (1,77)	109*	0,64 (b/d)	b/d	
<i>Llach 2001</i>		6,1 (1,22)	5,85 (1,52)	37	0,25 (b/d)	n/d	
<i>Fernstrom 2011</i>	Zmiana fosforu w surowicy [mmol/l] <sup>#</sup>	Chorzy z wyjściowym iPTH >300	1,8 (b/d)	1,7 (b/d)	57	-0,10 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,240
		Chorzy z wyjściowym iPTH ≤300	1,6 (b/d)	1,5 (b/d)	15	-0,10 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,388
<b>12 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,1 (1,22)	5,73 (2,68)	37	0,37 (b/d)	b/d	
<i>Tonbul 2012</i>		4,6 (1,1)	4,5 (0,9)	43	0,1 (1,77)	NIE p=0,713	
<b>13 miesięcy</b>							
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,52 (1,39)	6,08 (2,05)	67	0,56 (b/d)	b/d	
<b>16 miesięcy</b>							
<i>Llach 2001</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,1 (1,22)	5,8 (1,22)	37	-0,3 (6,19)	NIE p=0,77	
<b>18,3 miesięcy**</b>							
<i>Barton Pai 2003</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	6,2 (2,0)	6,4 (1,6)	16	0,2 (b/d)	NIE	

<sup>^</sup>wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy);

<sup>#</sup>brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu *Fernstrom 2011*;

\*dla wyniku wyjściowego N=164;

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Biggar 2014* odnotowano istotną statystycznie redukcję hiperfosfatemii o 14,6% w czasie 6 miesięcy leczenia parykalcytolem i.v. Ponadto autorzy badania wskazali,

że redukcja ta była w dużej mierze niezależna od dodatkowego stosowania związków wiążących fosforany przez chorych.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 45.**  
**Zmiana hiperfosfatemii w czasie 6 miesięcy na podstawie badania *Biggar 2014***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (95% CI)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
<b>6 miesięcy</b>						
<i>Biggar 2014</i>	<b>Ciężka hiperfosfatemia*</b> [mmol/l]	2,92 (b/d)	2,50 (b/d)	33 <sup>^</sup>	-0,42 (-0,81; -0,01) <sup>#</sup>	TAK p=0,0126

\*zdefiniowana jako stężenie fosforu w surowicy > 2,6 mmol/l;

<sup>^</sup>w wynikach tej podgrupy chorych oprócz ciężkiej hiperfosfatemii wykazano również stężenie iPTH ≥ 800 pg/ml;

<sup>#</sup>redukcja o 14,4% po 6 miesiącach terapii PAR, dodatkowo autorzy badania wskazali, że redukcja ta była w dużej mierze niezależna od dodatkowego stosowania związków wiążących fosforany;

Źródło: opracowanie własne

Zmianę stężenia fosforu w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hiperfosfatemią przedstawiono w ramach badania *Lindberg 2001*. W ciągu 13 miesięcy obserwacji odnotowano redukcję tego parametru o średnio 0,57 mg/dl. Nie podano informacji o istotności statystycznej tej zmiany.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 46.**  
**Zmiana stężenia fosforu w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hiperfosfatemią w czasie 13 mies. na podstawie badania *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N	IS
		Średnia (SD)		
<b>13 miesięcy</b>				
<i>Lindberg 2001</i>	<b>Zmiana stężenia fosforu w surowicy u chorych z wyjściową hiperfosfatemią [mg/dl]</b>	-0,57 (3,08)	35	b/d

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Biggar 2014* odnotowano wzrost odsetka chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy z 35,2% wyjściowo do 36,9% po 6 miesiącach obserwacji.

Natomiast w badaniu *Lindberg 2001* wskazano, iż po 13 miesięcznych terapii parykalcytolem i.v. u 62,7% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie fosforu w surowicy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 47.**  
**Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		Wyjściowe n (%)	Końcowe n (%)	
Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy				
6 miesięcy				
<i>Biggar 2014</i>	Osiągnięcie rekomendowanego stężenia fosforu w surowicy	460 (35,2)	483 (36,9)	1 308
13 miesięcy				
<i>Lindberg 2001</i>	Osiągnięcie rekomendowanego stężenia fosforu w surowicy*	b/d	42 (62,7)	67

\*zdefiniowano jako stężenie fosforu  $\leq 6,5$  mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

W dwóch badaniach analizowano również odsetki chorych ze stanem hiperfosfatemii.

W badaniu *Llach 2001* zanotowano, iż stan hiperfosfatemii obecny był u 16,2% chorych oraz w czasie 6 miesięcy obserwacji.

W badaniu *Tonbul 2012* wskazano natomiast, że w czasie 12 miesięcy hiperfosfatemia o zakresie stężenia fosforu 5,5-6,0 mg/dl wystąpiła u 57,0% chorych, natomiast o stężeniu powyżej 6,0 mg/dl u 65,0% uczestników badania.

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

**Tabela 48.**  
**Odsetek chorych z hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań *Llach 2001* i *Tonbul 2012***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
Hiperfosfatemia				
6 miesięcy				
<i>Llach 2001</i>	Hiperfosfatemia	6 (16,2) <sup>^</sup>		37
12 miesięcy				
<i>Tonbul 2012</i>	Hiperfosfatemia [mg/dl]	5,5-6,0	23 (57,0) <sup>#</sup>	40
		Powyżej 6,0	26 (65,0) <sup>##</sup>	40

<sup>^</sup>w 3 przypadkach hiperfosfatemia miała charakter przemijający, natomiast u kolejnych 3 chorych hiperfosfatemia miała charakter nawrotowy i uniemożliwiła kontynuację terapii;

<sup>#</sup>50 epizodów u 23 chorych;



##74 epizody u 26 chorych;  
Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Barton Pai 2003*, w czasie średnio 18,3 miesięcy obserwacji u 75,0% uczestników odnotowano co najmniej jeden wynik oceny stężenia fosforu w surowicy wynoszący co najmniej 6,5 mg/dl.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia fosforu w surowicy o wartości co najmniej 6,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania *Barton Pai 2003***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N
		n (%)	
18,3 miesięcy*			
<i>Barton Pai 2003</i>	Co najmniej 1 wynik stężenia fosforu w surowicy $\geq$ 6,5 mg/dl	15 (93,8)	16

\*uśredniony czas obserwacji, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

W powyższym badaniu analizowano również odsetki chorych z różną częstością epizodów hiperfosfatemii w czasie średnio 18,3 miesięcy obserwacji. Brak epizodów tego stanu odnotowano u 6,3% chorych, natomiast u największego odsetka, bo u 31,3% chorych odnotowano od 10 do 20 epizodów hiperfosfatemii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 50.**  
**Odsetek chorych z epizodami hiperfosfatemii w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania *Barton Pai 2003***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N	
		n (%)		
18,3 miesięcy*				
<i>Barton Pai 2003</i>	Epizody hiperfosfatemii	0	1 (6,3)	16
		1-5	5 (31,3)	16
		5-10	2 (12,5)	16
		10-20	5 (31,3)	16
		>20	3 (18,8)	16

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

#### 11.1.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy

Wyniki dotyczące zmiany stężenia iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy analizowano w badaniach *Barton Pai 2003*, *Fernstrom 2011*, *Lindberg 2001* oraz *Tonbul 2012*.

Na podstawie p-wartości brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6 miesięcy obserwacji wykazano w badaniu *Fernstrom 2011* (ogółem oraz w podgrupach) oraz w czasie 12 miesięcy na podstawie badania *Tonbul 2012* i badania *Llach 2001* w czasie 18,3 miesięcy terapii PAR i.v.

Natomiast wzrost tego punktu końcowego odnotowano w badaniu *Lindberg 2001* w czasie 6 oraz 13 miesięcy obserwacji, nie wskazano jednak danych odnośnie istotności statystycznej tej zmiany.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 51.**  
**Zmiana wyników iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 6, 12, 13 i 18,3 mies. na podstawie badań *Barton Pai 2003*, *Fernstrom 2011*, *Lindberg 2001* oraz *Tonbul 2012***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS	
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)				
<b>Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego</b>							
<b>6 miesięcy</b>							
<i>Fernstrom 2011</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego	Ogółem <sup>#</sup>	4,19 (b/d)	4,27 (b/d)	72	0,08 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,276
		Chorzy z wyjściowym iPTH >300 <sup>#</sup>	4,41 (b/d)	4,34 (b/d)	57	-0,07 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,757
		Chorzy z wyjściowym iPTH ≤300 <sup>#</sup>	3,57 (b/d)	3,79 (b/d)	15	0,22 (b/d) <sup>^</sup>	NIE p=0,104
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego	51,73 (13,96)	62,56 (17,64)	109*	10,83 (b/d)	b/d	
<b>12 miesięcy</b>							
<i>Tonbul 2012</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego	41,4 (11,6)	42,8 (10,3)	43	1,4 (12,67)	NIE p=0,473	
<b>13 miesięcy</b>							
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego	51,73 (13,96)	58,84 (20,22)	67*	7,11 (b/d)	b/d	
<b>18,3 miesięcy**</b>							

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
<i>Barton Pai 2003</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	65,0 (20,0)	65,0 (16,0)	0,0 (b/d)	16	NIE

^wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy);

#brak możliwości odczytania miar rozrzutu znajdujących się na wykresie przedstawionym w badaniu *Fernstorm 2011*;

\* dla wyniku wyjściowego N=164;

\*\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Lindberg 2001* dodatkowo analizowano zmianę iloczynu wapniowo-fosforanowego w 2 podgrupach:

- chorych z wyjściową hipokalcemią;
- chorych z wyjściową hiperfosfatemią.

W obu podgrupach odnotowano wzrost tego parametru, jednakże nie podano istotności statystycznej tych zmian.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela** **52.**  
**Zmiana wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w podgrupach w czasie 13 mies. na podstawie badania *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N	IS
		Średnia (SD)		
13 miesięcy				
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego u chorych z wyjściową hipokalcemią [mg/dl]	4,99 (20,70)	34	b/d
	Zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego u chorych z wyjściową hiperfosfatemią [mg/dl]	5,48 (28,99)	34	b/d

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Lindberg 2001* wskazano, iż po 13 miesięcznych terapii parykalcytolem w podaniu dożylnym u 80,6% chorych osiągnięto rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 53.**  
**Odsetek chorych z rekomendowanym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego po 13 mies. na podstawie badania Lindberg 2001**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N
		n (%)	
13 miesięcy			
<i>Lindberg 2001</i>	Osiągnięcie rekomendowanego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego*	54 (80,6)	67

\*zdefiniowano jako wynik  $\leq 75$ ;

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Barton Pai 2003*, w czasie średnio 18,3 miesięcy obserwacji u 81,3% chorych zarejestrowano co najmniej jeden wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego wynoszący co najmniej  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ .

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 54.**  
**Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego o wartości co najmniej  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania Barton Pai 2003**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	N
		n (%)	
18,3 miesięcy*			
<i>Barton Pai 2003</i>	Co najmniej 1 wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego $\geq 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^{2**}$	13 (81,3)	16

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

\*\*podwyższenie wyniku tego parametru można uznać za niekorzystne;

Źródło: opracowanie własne

We wspomnianym wyżej badaniu analizowano także odsetki chorych z różną częstością epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie średnio 18,3 miesięcy obserwacji. Brak epizodów tego stanu odnotowano u 18,8% chorych, natomiast najczęściej, bo u 31,3% chorych odnotowano od 5 do 10 epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 55.**  
**Odsetek chorych z epizodami podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania Barton Pai 2003**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N
		n (%)		
18,3 miesięcy*				
<i>Barton Pai 2003</i>	Epizody podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego	0	3 (18,8)	16
		1-5	2 (12,5)	16
		5-10	5 (31,3)	16
		10-20	3 (18,8)	16
		>20	3 (18,8)	16

\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

### 11.1.5. Fosfataza alkaliczna

Wyniki dotyczące zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy analizowano w badaniach *Barton Pai 2003*, *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001*.

Na podstawie p-wartości wykazano znamienne statystycznie różnice między wyjściowym a końcowym stężeniem fosfatazy alkalicznej w surowicy. W ramach badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001* odnotowano redukcję wartości omawianego punktu końcowego w czasie odpowiednio 6 oraz 9 miesięcy obserwacji, natomiast w badaniu *Barton Pai 2003* wykazano jego wzrost w czasie średnio 18,3 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 56.**  
**Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 6, 9 i 18,3 mies. na podstawie badań Barton Pai 2003, Biggar 2014 i Lindberg 2001**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej						
6 miesięcy						
<i>Biggar 2014</i>	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	98,0 (77,72; 136,79)	83,0 (65,29; 116,58)	1 308	-15,0 (-14,0; -9,0) <sup>^*</sup>	TAK p<0,0001
9 miesięcy						

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		N	MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	Średnia końcowa (SD)			
<i>Lindberg 2001</i>	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	b/d	b/d	80	-62,0 (154,74)**	TAK p<0,001
18,3 miesiące***						
<i>Barton Pai 2003</i>	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	105,0 (58,0)	152,0 (100,0)	16	47,0 (b/d)	TAK p<0,05

^wynik przedstawiono jako medianę (rozstęp międzykwartyłowy);

\*redukcja o 15,3% po 6 miesiącach terapii PAR;

\*\*istotną statystycznie redukcję stężenia fosfatazy alkalicznej odnotowywano w ciągu całego okresu obserwacji, w badaniu podano wynik dla 9 mies., ponieważ wtedy nastąpiła największa redukcja;

\*\*\*uśredniony okres obserwacji w miesiącach, zakres (3; 32);

Źródło: opracowanie własne

## 11.2. Podsumowanie oceny skuteczności

Ocenę skuteczności parykalcytolu i.v. oparto o wyniki z 7 jednoramiennych badań obserwacyjnych: *Barton Pai 2003*, *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Izquierdo 2012*, *Lindberg 2001*, *Llach 2001*, *Tonbul 2012* w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących od 3 do 18,3 miesiące.

Z uwagi na to, iż w ramach analizy korzystano jedynie z badań jednoramiennych podsumowanie uzyskanych wyników przedstawiono w formie opisowej.

Jakość i wagę danych opublikowanych w wyżej wymienionych badaniach oceniono według zaleceń GRADE [12].

Analiza włączonych do analizy badań wykazała, że są to badania obserwacyjne jednoramiennie, w których uczestniczyli chorzy z bardzo zróżnicowanym wyjściowym stężeniem PTH oraz w których stosowano parykalcytol w różnych dawkach. Ponadto w części badań w większości uczestniczyli chorzy rasy czarnej. W ramach leczenia stosowanego w większości analizowanych badań stosowano również leczenie towarzyszące, które teoretycznie mogło mieć wpływ na uzyskiwane przez chorych wyniki. Ponadto w odniesieniu do części wyników zaprezentowanych w omawianych badaniach brak było jednoznacznej informacji o liczebności grupy, której one dotyczyły. Ze względu na wskazane ograniczenia jakość danych z tych badań oceniono na niską.

W ramach analizy skuteczności analizowano takie kategorie punktów końcowych jak zmiana stężenia PTH, wapnia, fosforu i fosfatazy alkalicznej oraz zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego będące surogatami. Wykazano związek pomiędzy zmianami poszczególnych parametrów ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 7.8.2). Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została w związku z tym oceniona jako wysoka.

Podsumowując, w zakresie oceny zmiany stężenia PTH lub iPTH w surowicy istotną statystycznie redukcję stężenia tego hormonu odnotowano w czasie 3, 6, 12 i 16 miesięcy terapii PAR i.v. Natomiast brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy wyjściowym i końcowym stężeniem PTH odnotowano w uśrednionym czasie 18,3 miesięcy obserwacji.

Redukcję stężenia iPTH wykazano również w podgrupach chorych z hipokalcemią oraz hiperfosfatemią w czasie 13 miesięcy obserwacji (nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej zanotowanej zmiany).

Oceniono również odsetki chorych, u których stężenie iPTH mieściło się w zakresie wyznaczonym przez wytyczne KDOQI lub KDIGO. Wykazano, iż w czasie 6 miesięcy obserwacji odsetek chorych ze zgodnym z wytycznymi zakresem stężenia iPTH rósł lub pozostawał niemal bez zmian (zmiany 1%), natomiast odsetek chorych ze stężeniem iPTH przekraczającym te zakresy malał.

Ponadto w czasie 6 miesięcy obserwacji analizowano częstość redukcji stężenia iPTH o co najmniej 30% lub 60%. Wystąpiły one odpowiednio u 63,0% oraz u 35,9% chorych.

W okresie 16 miesięcy obserwacji u 5,4% chorych zarejestrowano brak skuteczności leczenia (zdefiniowany jako utrzymujące się stężenie iPTH powyżej 900 pg/ml).

Analizowano również zmiany stężenia wapnia w surowicy. Na podstawie przedstawionych w badaniach p-wartość wskazano na istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w czasie 3, 6, 13 oraz 18,3 miesięcy obserwacji.

Wykazano, iż po 13 miesiącach terapii parykalcytolem i.v. u 98,5% chorych osiągnięto rekomentowane stężenie wapnia w surowicy.

---

Rejestrowano również odsetki chorych z hiperkalcemią. Stan ten obecny był u 50,0% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji oraz u 42,5% chorych w czasie 12 miesięcy.

Następnie oceniono zmiany stężenia fosforu w surowicy. Przedstawione w części badań p-wartości wskazały na istotny statystycznie wzrost stężenia fosforu w czasie 3 miesięcy obserwacji. Wzrost ten wykazano również w czasie 6 oraz 12 i 13 miesięcy obserwacji, jednak bez wskazania istotności statystycznej odnotowanych zmian. Natomiast w ramach pozostałych badań na podstawie p-wartości wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym stężeniem fosforu w surowicy w czasie 6, 12, 16 oraz 18,3 miesięcy obserwacji.

Po 6 miesiącach obserwacji odnotowano wzrost odsetka chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy z 35,2% do 36,9%. Dodatkowo po 13 miesięcznych terapii parykalcytolem i.v. wskazano, że u 62,7% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie fosforu w surowicy. Natomiast wyniki innego badania wskazały, że stan hiperfosfatemii obecny był u 16,2% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a w czasie 12 miesięcy u 57,0% chorych.

W ramach analizowanych wyników dotyczących iloczynu wapniowo-fosforanowego odnotowano p-wartości, które wskazały na brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6, 12 oraz 18,3 miesięcy terapii PAR i.v. Natomiast wzrost wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego odnotowano w czasie 6 oraz 13 miesięcy obserwacji, przy czym nie wskazano istotności statystycznej tej zmiany.

Wskazano również, iż po 13 miesięcznych terapii parykalcytolem w podaniu dożylnym u 80,6% chorych osiągnięto rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Ostatnią kategorią badanych punktów końcowych była ocena stężenia fosfatazy alkalicznej. Na podstawie p-wartości wykazano znamiennej statystycznie różnicę między wyjściowym a końcowym stężeniem fosfatazy alkalicznej w surowicy. W w czasie 6 oraz 9 miesięcy obserwacji odnotowano redukcję tego parametru, natomiast w czasie średnio 18,3 miesięcy wykazano jego wzrost.

Podsumowując, wyniki uzyskane z badań jednoramiennych potwierdzają skuteczność parykalcytolu wykazaną w badaniu randomizowanym.

---



## 11.3. Ocena bezpieczeństwa

Ocena skuteczności parykalcytolu i.v. została wykonana na podstawie wyników z 4 jednoramiennych badań obserwacyjnych: *Biggar 2014* [55], *Fernstrom 2011* [58], *Lindberg 2001* [62], *Tonbul 2012* [67] dla okresów obserwacji wynoszących od 6 do 13 miesięcy.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊕ częstość występowania zgonów;
- ⊕ częstość występowania zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ częstość występowania działań niepożądanych.

Szczegółowe zestawienia danych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 11.3.1. Zgony

Częstość występowania zgonów analizowano na podstawie badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001*.

W badaniu *Biggar 2014*, w populacji 1 308 chorych w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy odnotowano 71 zgonów (5,4%), natomiast w badaniu *Lindberg 2001* w populacji 164 chorych po 13 miesiącach – 10 zgonów (6,1%).

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 57.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań *Biggar 2014* oraz *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	
		n (%)	N
6 miesięcy			
<i>Biggar 2014</i>	Zgony	71 (5,4)	1 308
13 miesięcy			
<i>Lindberg 2001</i>	Zgony	10 (6,1)*	164

\*z czego 1 przypadek zgonu z powodu ostrego napadu astmy u chorego w wieku 61 lat, uznano za możliwie związany z leczeniem; w badaniu nadmieniono obecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz astmy w wywiadzie;

Źródło: opracowanie własne

### 11.3.2. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniono na podstawie badań *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Lindberg 2001* oraz *Tonbul 2012*.

W ramach badania *Biggar 2014* w czasie 6 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 21,1% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem u 11,8% chorych. Najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: hospitalizacje, które wystąpiły u 8,4% chorych, przeszczep nerki u 0,8% uczestników oraz posocznica u 0,7% chorych.

Dla tego samego okresu obserwacji w badaniu *Fernstrom 2011*, wskazano, że najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była hospitalizacja z różnych przyczyn<sup>11</sup> (45,0% chorych) oraz posocznica (5,4% chorych). Dodatkowo odnotowano także ciężkie zdarzenia możliwie związane z leczeniem, wśród których wymieniono splątanie (1,1%) oraz hiperkalcemię (1,1%).

W badaniu *Tonbul 2012* o okresie obserwacji wynoszącym 12 miesięcy badacze raportowali jedynie o braku szczególnych działań niepożądanych innych niż hiperkalcemia i/lub hiperfosfatemia.

Natomiast w badaniu *Lindberg 2001* w czasie 13-miesięcznego okresu obserwacji u 26,2% chorych odnotowano zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem ogółem.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011* oraz *Lindberg 2001***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	
		n (%)	N
Zdarzenia niepożądane			
6 miesięcy			
<i>Biggar 2014</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	276 (21,1)*	1 308

<sup>11</sup> W badaniu *Fernstrom 2011* nie podano szczegółowych danych dotyczących przyczyn hospitalicji

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.	
			n (%)	N
	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		155 (11,8)	
	Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane	Hospitalizacja	110 (8,4)	
		Przeszczepienie nerki	10 (0,8)	
		Posocznica	9 (0,7)	
		Zawał mięśnia sercowego	7 (0,5)	
		Zablokowanie przetoki	7 (0,5)	
Fernstrom 2011	Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane	Posocznica	5 (5,4)	92
		Dusznicza bolesna	2 (2,2)	
		Udar mózgu	2 (2,2)	
		Ból w klatce piersiowej	2 (2,2)	
		Duszność	2 (2,2)	
		Utrudnione gojenie się rany	2 (2,2)	
		Infekcja	2 (2,2)	
		Zawał mięśnia sercowego	2 (2,2)	
		Zapalenie płuc	2 (2,2)	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	2 (2,2)	
	Ciężkie zdarzenia możliwe związane z leczeniem	Splątanie	1 (1,1)	92
		Hiperkalcemia	1 (1,1)	
	Hospitalizacja jako ciężkie zdarzenie niepożądane		41 (45,0)	92
13 miesięcy				
Lindberg 2001	Zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem ogółem		43 (26,2)	164
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**	Ogółem	25 (15,2)	164
		Hiperkalcemia	17 (10,3)	
		Hiperfosfatemia	9 (5,5)	
	Zmiany parametrów życiowych***		0 (0,0)	164
Podwyższone stężenie wapnia <sup>^</sup> u chorych z iPTH <100 pg/ml		0 (0,0)	15	

\*raportowano 507 zdarzeń u 276 chorych;

\*\*jako zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem;

\*\*\*do parametrów życiowych zaliczono: temperaturę ciała, ciśnienie skurczowe i rozkurczowe, puls oraz masę ciała;

<sup>^</sup>zdefiniowano jako stężenie wapnia > 11,5 mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

### 11.3.3. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych oceniono na podstawie badań *Biggar 2014* oraz *Fernstrom 2011*.

W ramach badania *Biggar 2014* w czasie 6 miesięcy obserwacji działania niepożądane ogółem odnotowano u 12,8% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane ogółem u 4,3% chorych. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które odnotowano u więcej niż 1% chorych były pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemia (2,2% chorych), przy czym autorzy badania wskazali te wyniki jako spodziewane zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego badanego leku.

Dla tego samego okresu obserwacji w badaniu *Fernstrom 2011* nie odnotowano żadnego działania niepożądanego wśród uczestników badania.

W poniższej tabeli zestawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 6 mies. na podstawie badań *Biggar 2014* i *Fernstrom 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.	
		n (%)	N
<b>6 miesięcy</b>			
<b>Działania niepożądane</b>			
<i>Biggar 2014</i>	<b>Działania niepożądane ogółem</b>	167 (12,8)	1 308
<i>Fernstrom 2011</i>		0 (0,0)	92
<i>Biggar 2014</i>	<b>Pogorszenie hiperfosfatemii</b>	33 (2,5)	1 308
	<b>Hiperkalcemia</b>	29 (2,2)	1 308
	<b>Ciężkie działania niepożądane ogółem</b>	56 (4,3)	1 308

Źródło: opracowanie własne

## 11.4. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa

Oceny bezpieczeństwa parykalcytolu i.v. dokonano na podstawie badań *Biggar 2014*, *Fernstrom 2011*, *Lindberg 2001* oraz *Tonbul 2012* w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 6 lub 13 miesięcy.

Jakość i wagę danych opublikowanych w badaniu oceniono według zaleceń GRADE [12].

Szczegółową ocenę jakości danych z uwzględnionych badań zamieszczono w rozdziale dotyczącym podsumowania oceny skuteczności (rozdział 11.2).

Waga wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych została określona jako krytyczna (zgony, zdarzenia niepożądane), ponieważ mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Podsumowując, na podstawie dostępnych danych wykazano, iż w populacji 1 308 chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy odnotowano 71 zgonów (5,4%), natomiast w populacji 164 chorych po 13 miesiącach – 10 zgonów (6,1%).

W czasie 6 miesięcy terapii PAR i.v. zdarzenia niepożądane odnotowano u około 21% chorych, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane u około 12% chorych, wśród tych ostatnich najczęściej wstępującymi były: hospitalizacje, przeszczep nerki oraz posocznica. Natomiast w czasie 13 miesięcy obserwacji zdarzenia niepożądane o prawdopodobnym, możliwym lub pewnym związku z leczeniem odnotowano u około 26% chorych.

Analizowano również częstość występowania działań niepożądanych. W czasie 6 miesięcy obserwacji odnotowano je u około 13% chorych, natomiast ciężkie działania niepożądane ogółem u 4% chorych. Jedynymi działaniami niepożądanymi zarejestrowanymi u ponad 1% chorych były pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemia (2,2% chorych), przy czym wskazano, iż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego badanej interwencji wyniki te były spodziewane.

## **12. Ocena skuteczności parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych typu „switch”**

Ocena skuteczności parykalcytolu i.v. została wykonana na podstawie wyników z 2 jednoramiennych badań obserwacyjnych typu „switch”: *Mittman 2006* [64] (publikacja *Mittman 2010* [65]) oraz *Vulpio 2011* [68] w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 6 oraz 12 miesięcy.

W obu badaniach terapia parykalcytolem i.v. została poprzedzona terapią kalcytriolem i.v., który stosowany był przez analogiczny okres czasu. W badaniu *Mittman 2006* istotność statystyczna zmiany poszczególnych punktów końcowych odnosi się do uprzednio stosowanego leczenia

(kalcyktriolem), natomiast w badaniu *Vulpio 2011* do wyników wyjściowych w ramach terapii parykalcytolem. Stąd też wyniki z tych badań zostały przedstawione osobno.

Analizie poddano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ zmiana stężenia PTH w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia wapnia w surowicy;
- ⊗ zmiana stężenia fosforu w surowicy;
- ⊗ zmiana wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego;
- ⊗ zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 12.1. PTH

W badaniu *Mittman 2006* obliczona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotną statystycznie redukcję średniego stężenia biPTH (ang. *bio-intact parathyroid hormone* – cała bioaktywna cząsteczka parathormonu) względem wcześniejszego leczenia w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji.

Uzyskane przez chorych wyniki w obydwu okresach obserwacji zawierają się w zakresie stężeń zalecanych przez wytyczne, w związku z czym zasadne jest wnioskowanie o istotnej statystycznie redukcji stężenia biPTH.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 60.**  
**Stężenie biPTH w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*) i *Vulpio 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS*
		Średnia (SD)	N	
6 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i>	Stężenie biPTH [pg/ml]	198,0 (145,0)	73	TAK (p=0,029)
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Stężenie biPTH [pg/ml]	190 (123)	59	TAK (p=0,001)

\*porównanie CAL vs PAR przeprowadzone po dostosowaniu dawek do wartości równoważnych przy użyciu mieszanego modelu regresji;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Vulpio 2011* odnotowano wzrost stężenia iPTH w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, jednak nie przedstawiono w nim danych odnośnie istotności statystycznej wyników.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
Zmiana stężenia iPTH w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011*

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.				MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	N		
6 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]	559,9 (270,4)	30	572,0 (399,2)	26	12,10 (b/d)	b/d
12 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia iPTH [pg/ml]	559,9 (270,4)	30	414,7 (220,7)	20	145,20 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne

W ramach badania *Vulpio 2011* przedstawiono również odsetki chorych ze stężeniem iPTH w podziale na zakresy. Po 6 miesiącach obserwacji odsetek chorych, u których osiągnięto stężenie iPTH niższe niż 300 pg/ml wyniósł 15,4 po 6 miesiącach obserwacji oraz wzrósł do 30,0 po 12 miesiącach. Ponadto odsetek chorych ze stężeniem iPTH powyżej 700 pg/ml obniżył się z 19,2 do 10,0.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 62.**  
Odsetki chorych ze stężeniem iPTH w podziale na zakresy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011*

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		
		n (%)*	N	
6 miesięcy				
<i>Vulpio 2011</i>	Stężenie iPTH [pg/ml]	< 300	4 (15,4)	26
		301 do 500	12 (46,2)	26
		501 do 700	4 (15,4)	26
		> 700	5 (19,2)	26
12 miesięcy				
	Stężenie iPTH [pg/ml]	< 300	6 (30,0)	20

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.	
			n (%) <sup>*</sup>	N
Vulpio 2011	301 do 500		9 (45,0)	20
	501 do 700		2 (10,0)	20
	> 700		2 (10,0)	20

\* częstość skumulowana, dane odczytane na podstawie wykresu;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Vulpio 2011* odpowiedź na leczenie zdefiniowaną jako osiągnięcie stężenia iPTH zgodnego z wytycznymi KDOQI zarejestrowano u 16,7% chorych w czasie 6 miesięcy terapii PAR i.v. oraz u 26,7% chorych w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 63.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *Vulpio 2011***

Badanie	Punkt końcowy		PAR i.v.	
			n (%)	N
<b>6 miesięcy</b>				
Vulpio 2011	Odpowiedź na leczenie jako stężenie iPTH zgodne z wytycznymi KDOQI*		5 (16,7)**	30
<b>12 miesięcy</b>				
Vulpio 2011	Odpowiedź na leczenie jako stężenie iPTH zgodne z wytycznymi KDOQI*		8 (26,7)	30

\*odpowiedź na leczenie definiowana jako stężenie iPTH poniżej 300 pg/ml odnotowane w co najmniej dwóch ostatnich comiesięcznych pomiarach;

\*\*rozbieżność wyników: w tekście publikacji podano dodatkowo n (%) = 4 (13,8);

Źródło: opracowanie własne

## 12.2. Wapń

W ramach badania *Mittman 2006* przedstawiona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotną statystycznie redukcję średniego stężenia wapnia w surowicy względem wcześniejszego leczenia w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



**Tabela 64.**  
**Stężenie wapnia w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS*
		Średnia (SD)	N	
6 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i>	Stężenie wapnia w surowicy [mg/dl]	9,52 (0,71)	73	TAK (p=0,048)
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Stężenie skorygowanego wapnia w surowicy [mg/dl]	9,53 (0,67)	59	TAK (p=0,0003)

\*porównanie CAL vs PAR przeprowadzone po dostosowaniu dawek do wartości równoważnych przy użyciu mieszanego modelu regresji;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu tym przedstawiono również częstość występowania epizodów hiperkalcemii. Wykazano istotną statystycznie redukcję tego punktu końcowe względem wcześniejszego leczenia w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65.**  
**Częstość występowania epizodów hiperkalcemii na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR		IS
		n epizodów (%)	N	
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Hiperkalcemia*	69 (n/d)	59	TAK p=0,0005

\* hiperkalcemia definiowana jako stężenie Ca > 10,5 mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Vulpio 2011* zarejestrowano wzrost stężenia wapnia w surowicy w odniesieniu do 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, jednak nie przedstawiono w nim danych odnośnie istotności statystycznej wyników.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 66.**  
**Zmiana stężenia wapnia w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.				MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	N		
6 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,4 (0,6)	30	9,7 (0,6)	26	0,30 (b/d)	b/d
12 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia wapnia w surowicy [mg/dl]	9,4 (0,6)	30	9,7 (0,6)	20	0,30 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Vulpio 2011* zanotowano, iż stan hiperkalcemii obecny był u 6,0% oraz 6,5% chorych w czasie odpowiednio 6 i 12 miesięcy terapii parykalcytolem i.v.

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

**Tabela 67.**  
**Częstość występowania hiperkalcemii w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR		IS
		n (%)	N	
6 miesięcy				
<i>Vulpio 2011</i>	Hiperkalcemia*	b/d (6,0)	b/d	n/d
12 miesięcy				
<i>Vulpio 2011</i>	Hiperkalcemia*	b/d (6,5)	b/d	n/d

\* hiperkalcemia definiowana jako stężenie Ca > 10,5 mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

### 12.3. Fosfor

W badaniu *Mittman 2006* na podstawie obliczonej przez autorów badania p-wartości wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy między terapią PAR i.v. oraz uprzednim leczeniem w odniesieniu do stężenia fosforu w surowicy w czasie 6 miesięcy obserwacji, jednakże znamiennej statystycznie różnicę na korzyści parykalcytolu i.v. wykazano dla okresu obserwacji wynoszącego 12 miesięcy.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe wyniki.

**Tabela 68.**  
**Stężenie fosforu w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS*
		Średnia (SD)	N	
6 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i>	Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl]	4,96 (1,05)	73	NIE (p=0,094)
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Stężenie fosforu w surowicy [mg/dl]	4,79 (0,90)	59	TAK (p=0,027)

\*porównanie CAL vs PAR przeprowadzone po dostosowaniu dawek do wartości równoważnych przy użyciu mieszanego modelu regresji;

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Mittman 2006* odnotowano również istotną statystycznie redukcję częstości epizodów hiperfosfatemii względem wcześniejszego leczenia w czasie 12 miesięcy obserwacji.

Dokładne wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 69.**  
**Częstość występowania hiperfosfatemii na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR		IS
		n epizodów (%)	N	
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Hiperfosfatemia*	186(n/d)	59	TAK p=0,03

\* hiperfosfatemia definiowana jako stężenie P> 6,5 mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

Natomiast w badaniu *Vulpio 2011* zarejestrowano wzrost stężenia fosforu w surowicy w odniesieniu do 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, jednakże nie przedstawiono w nim danych odnośnie istotności statystycznej wyników.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 70.**  
**Zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011***

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.				MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	N		
6 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,0 (1,4)	30	5,8 (1,3)	26	0,80 (b/d)	b/d
12 miesięcy							
<i>Vulpio 2011</i>	Zmiana stężenia fosforu w surowicy [mg/dl]	5,0 (1,4)	30	5,4 (1,5)	20	0,40 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Vulpio 2011* odnotowano także, iż częstość hiperfosfatemii nie uległa znaczącej zmianie i obecna był u 19,2% oraz 20,0% chorych w czasie odpowiednio 6 i 12 miesięcy terapii parykalcytolem i.v.

W poniższej tabeli zestawiono dokładne wyniki.

**Tabela 71.**  
**Częstość występowania hiperfosfatemii w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Vulpio 2011***

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR		IS
		n (%)	N	
6 miesięcy				
<i>Vulpio 2011</i>	Hiperfosfatemia*	5 (19,2)	26	n/d
12 miesięcy				
<i>Vulpio 2011</i>	Hiperfosfatemia*	4 (20,0)	20	n/d

\* hiperfosfatemia definiowana jako stężenie P > 6,5 mg/dl;

Źródło: opracowanie własne

## 12.4. Iloczyn wapniowo-fosforanowy

W badaniu *Mittman 2006* oceniona przez autorów badania p-wartość wskazała na istotną statystycznie redukcję średniego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego względem

wcześniejszego leczenia w odniesieniu do okresów obserwacji wynoszących 6 oraz 12 miesięcy.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 72.**  
**Wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS*
		Średnia (SD)	N	
6 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i>	Iloczyn wapniowo-fosforanowy	47,0 (10,90)	73	TAK (p=0,014)
12 miesięcy				
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Iloczyn wapniowo-fosforanowy	45,9 (9,8)	59	TAK (p=0,003)

\*porównanie CAL vs PAR przeprowadzone po dostosowaniu dawek do wartości równoważnych przy użyciu mieszanego modelu regresji;  
 Źródło: opracowanie własne

W badaniu *Mittman 2006* wykazano także znamiennej statystycznie redukcję częstości epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego względem wcześniejszego leczenia w czasie obserwacji wynoszącej 12 miesięcy.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 73.**  
**Częstość epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 12 mies. na podstawie badania *Mittman 2006* (publikacja *Mittman 2010*)**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS	
		n epizodów (%)	N		
12 miesięcy					
<i>Mittman 2006</i> ( <i>Mittman 2010</i> )	Epizody podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego	Wynik powyżej 55	39 (n/d)	59	TAK p=0,046
		Wynik powyżej 70	164 (n/d)	59	TAK p=0,002

Źródło: opracowanie własne

## 12.5. Fosfataza alkaliczna

Obliczona przez autorów badania *Mittman 2006* p-wartość dotycząca zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy w czasie 6 oraz 12 miesięcy leczenia parykalcytolem i.v. wskazała na istotną statystycznie redukcję tego parametru względem wcześniejszej terapii.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 74.**  
**Stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania Mittman 2006 (publikacja Mittman 2010)**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.		IS*
		Średnia (SD)	N	
6 miesięcy				
Mittman 2006	Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	106,0 (54,0)	73	TAK (p=0,0002)
12 miesięcy				
Mittman 2006 (Mittman 2010)	Stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	107 (55)	59	TAK (p=0,0005)

\*porównanie CAL vs PAR przeprowadzone po dostosowaniu dawek do wartości równoważnych przy użyciu mieszanego modelu regresji;

Źródło: opracowanie własne

Natomiast w badaniu *Vulpio 2011* zarejestrowano wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, jednakże w badaniu tym nie przedstawiono danych odnośnie istotności statystycznej wyników.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 75.**  
**Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania Vulpio 2011**

Badanie	Punkt końcowy	PAR i.v.				MD (SD)	IS
		Średnia wyjściowa (SD)	N	Średnia końcowa (SD)	N		
6 miesięcy							
Vulpio 2011	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	262,0 (97,8)	30	297,8 (121,0)	26	35,80 (b/d)	b/d
12 miesięcy							
Vulpio 2011	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [j.m./l]	262,0 (97,8)	30	250,2 (111,6)	20	11,80 (b/d)	b/d

Źródło: opracowanie własne

## 13. Podsumowanie oceny skuteczności parykalcytolu na podstawie obserwacyjnych badań jednoramiennych typu „switch”

Oceny skuteczności parykalcytolu i.v. dokonano również na podstawie wyników z 2 obserwacyjnych badań jednoramiennych typu „switch”: *Mittman 2006* (oraz publikacja *Mittman 2010*) oraz *Vulpio 2011* dla okresów obserwacji wynoszących 6 oraz 12 miesięcy.

Z uwagi na to, iż w ramach analizy korzystano jedynie z wyników badań jednoramiennych podsumowanie uzyskanych danych przedstawiono w formie opisowej.

Jakość i wagę danych opublikowanych w wyżej wymienionych badaniach oceniono według zaleceń GRADE [12].

Analiza metodyki obu badań wykazała, że są to badania obserwacyjne jednoramienne. Jedno z nich jest badaniem w całości retrospektywnym a drugie zawiera dane zebrane retrospektywnie dla terapii CAL przed zmianą terapii na PAR. W badaniu *Mittman 2006* nie przedstawiono danych na temat utraty chorych z badania, jak również dokładnych danych na temat sposobu dawkowania parykalcytolu, podczas gdy w badaniu *Vulpio 2011* zaprezentowano dokładne dane zarówno odnoszące się do utraty chorych z badania, jak również szczegółowy opis sposobu dawkowania PAR i leczenia towarzyszącego. Na podstawie powyższych danych uznano, że wyniki uzyskane na podstawie badania *Vulpio 2011* są średniej a na podstawie badania *Mittman 2006* są niskiej jakości.

W ramach analizy skuteczności analizowano takie kategorie punktów końcowych jak zmiana stężenia PTH, wapnia, fosforu i fosfatazy alkalicznej oraz zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego będące surogatami. Wykazano związek pomiędzy zmianami poszczególnych parametrów ocenianych w badaniach włączonych do niniejszej analizy a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 7.8.2). Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności została w związku z tym oceniona jako wysoka.

Podsumowując, w ramach badania *Mittman 2006* na podstawie przedstawionych p-wartości wskazano na istotną statystycznie redukcję wszystkich badanych parametrów biochemicznych względem wcześniejszego leczenia w czasie 6 oraz 12 miesięcy terapii PAR i.v. tj. redukcję stężenia biPTH, stężenia wapnia, stężenia fosfatazy alkalicznej, wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego. Wyjątek stanowiło stężenie fosforu w surowicy w odniesieniu, do którego istotną statystycznie redukcję wykazano wyłącznie po 12 miesiącach obserwacji.

Znamienne statystycznie zmniejszenie względem wcześniejszego leczenia w czasie 12 miesięcy obserwacji wykazano również w odniesieniu do częstości występowania epizodów hiperkalcemii, epizodów hiperfosfatemii oraz epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Natomiast w badaniu *Vulpio 2011* odnotowano wzrost stężenia iPTH, stężenia wapnia, stężenia fosforu oraz stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji, jednak w badaniu tym nie przedstawiono istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Ponadto w badaniu tym u 16,7% chorych w czasie 6 miesięcy terapii PAR i.v. oraz u 26,7% chorych w czasie 12 miesięcy odnotowano obecność odpowiedzi na leczenie (zdefiniowaną jako osiągnięcie stężenia iPTH zgodnego z wytycznymi KDOQI).

W badaniu *Vulpio 2011* oceniono również, iż stan hiperkalcemii obecny był u 6,0% oraz 6,5% chorych, natomiast stan hiperfosfatemii u 19,2% oraz 20,0% chorych w czasie odpowiednio 6 i 12 miesięcy obserwacji.

## 14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie informacji zawartych w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®* [53].

W poniższych podrozdziałach przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności oraz częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.

### 14.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Nadmierne zahamowanie parahormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. w celu uzyskania odpowiednich



fizjologicznych wartości docelowych wymagane jest monitorowanie chorych oraz dostosowywanie dawki indywidualnie.

Jeśli wystąpi istotna klinicznie hiperkalcemia, a pacjent przyjmuje lek wiążący fosforany, zawierający wapń, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie leku wiążącego fosforany zawierającego wapń.

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy przepisywane są jednocześnie z parykalcytolem.

Należy zachować ostrożność, gdy parykalcytol podawany jest jednocześnie z ketokonazolem.

Produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius® zawiera 11% (v/v) etanolu. Jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Należy to wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak chorzy z chorobą wątroby lub z padaczką.

## 14.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem parykalcytolem, występującym u 4,7% chorych, była hiperkalcemia. Hiperkalcemia zależy od nadmiernego obniżenia stężenia PTH i można ją ograniczyć do minimum przez odpowiednie dostosowywanie dawki leku [53].

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem leku nazwa leku [53].

**Tabela** **76.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych parykalcytolem**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Sepsa, zapalenie płuc, zakażenie, zapalenie gardła, zakażenie pochwy, grypa	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak piersi	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, leukopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przytarczyc	Często
	Nadczynność przytarczyc	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia, hiperfosfatemia	Często
	Hiperkaliemia, hipokalcemia, jadłowstręt	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania, stan majaczeniowy, depersonalizacja, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, nerwowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zaburzenie smaku	Często
	Śpiączka, udar mózgowy, przemijający napad niedokrwienności, omdlenie, mioklonie, niedoczulica, parestezje, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia w obrębie oka	Jaskra, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia ucha	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc, astma, duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z odbytnicy, zapalenie okrężnicy, biegunka, zapalenie żołądka, niestrawność, utrudnione połykanie, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaburzenia żółtkowo-jelitowe	Niezbyt często
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pęcherzowe zapalenie skóry, łysienie, nadmierne owłosienie, wysypka, nadmierna potliwość	Niezbyt często

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, sztywność stawów, ból pleców, drżenia mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bóle piersi, zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia chodu, obrzęki obwodowe, dolegliwości bólowe, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból w klatce piersiowej, pogorszenie stanu ogólnego, astenia, złe samopoczucie, pragnienie	Niezbyt często
		Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®* [53]

## 15. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊗ uczestnikami większości włączonych do analizy badań klinicznych byli chorzy, u których stężenie PTH wynosiło powyżej 300 pg/ml, co stanowi rozbieżność względem zapisów zawartych w Programie lekowym;
- ⊗ wszystkie punkty końcowe poza częstością występowania zgonów oraz częstością wykonywania paratyroidektomii to surogaty;
- ⊗ większość badań dotyczyła stosunkowo krótkiego okresu obserwacji, tj. do 12 miesięcy (jedynie w 2 badaniach zaprezentowano wyniki w dłuższym okresie obserwacji);
- ⊗ w badaniu *Schumock 2011* nie przedstawiono danych na temat drogi podania i schematu dawkowania PAR i CIN;
- ⊗ w części badań (*Barton Pai 2003*, *Lindberg 2001*, *Llach 2001*, *Mittman 2006*) większość uczestników była rasy czarnej;
- ⊗ ekstrakcja części wyników z włączonych badań (wyniki przedstawione m.in. w postaci wykresów) została przeprowadzona z wykorzystaniem programu umożliwiającego odczytanie odpowiednich danych, co wiąże się z określoną niepewnością związaną z precyzją odczytu.

## 16. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu względem cynakalcezu. Dla tego porównania odnaleziono jedno badanie randomizowane - *IMPACT SHPT* o okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (28 tygodni) oraz 2 badania z grupą kontrolną - *Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011*. Poza wskazanymi badaniami nie odnaleziono badań dla bezpośredniego porównania PAR względem CIN, dlatego w analizie wykorzystano także wyniki z obserwacyjnych badań

---

jednoramiennych dla PAR w podaniu dożylnym w okresie obserwacji zbliżonym do badania *IMPACT SHPT*, a także w dłuższych okresach obserwacji (do 18,3 miesięcy).

### **Skuteczność**

Na podstawie wyników badania *IMPACT SHPT* wykazano, iż PAR skuteczniej redukuje stężenie PTH w porównaniu do CIN w czasie 6,5 miesiąca. W opinii analityków uzyskana różnica pomiędzy badanymi grupami dla tego parametru może wskazywać również na istotność kliniczną. Ponadto, w grupie PAR znamienne statystycznie częściej odnotowywano redukcję stężenia tego hormonu o co najmniej 30% lub 50%.

Należy podkreślić przewagę PAR w zakresie częstości osiągnięcia przez chorych pożądanego stężenia iPTH w zakresie 150-300 pg/ml (zgodnie z wytycznymi KDOQI), który w omawianym badaniu uznano za pierwszorzędowy punkt końcowy. Co więcej, niskie wartości uzyskanych parametrów NNT wskazały, na dużą siłę ocenianej interwencji.

Ponadto wykazano, iż PAR skuteczniej redukuje stężenie fosfatazy alkalicznej w porównaniu do CIN w czasie 6,5 miesięcy obserwacji.

Nie odnotowano natomiast różnic między badanymi grupami w zakresie zmiany stężenia fosforu w czasie 6,5 miesiąca obserwacji.

W odniesieniu do wyników zmiany skorygowanego stężenia wapnia, skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz zmiany stężenia FGF-23 w grupie PAR wykazano ich wzrost, natomiast w grupie CIN ich obniżenie w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca. Wyniki te wskazały na przewagę cynakalcetu.

Na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR i CIN w zakresie oceny prawdopodobieństwa zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w czasie 18 miesięcy.

Udowodniono istotnie statystycznie niższą częstość przeprowadzania paratyroidektomii w grupie PAR i.v w porównaniu do grupy CIN p.o., natomiast w odniesieniu do czasu do przeprowadzenia tego zabiegu nie wykazano takiej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Ocenę skuteczności parykalcytolu i.v. oparto również o wyniki z jednoramiennych badań obserwacyjnych. Ich analiza wykazała skuteczność parykalcytolu w zakresie redukcji stężenia PTH w surowicy względem wartości wyjściowych w czasie 3, 6, 12 i 16 miesięcy. Potwierdza to wyniki z badania RCT oraz uzupełnia je o dane długookresowe

---

---

(do 16 miesięcy). W odniesieniu do wyników badań jednoramiennych wnioskowano również o istotnej klinicznej zmianie w odniesieniu do redukcji stężenia PTH.

Ponadto, w jednym z badań odsetek chorych, u których osiągnięto stężenie iPTH niższe niż 300 pg/ml po 6 miesiącach obserwacji wynosił 15,4 oraz wzrósł do 30,0 po 12 miesiącach. Jednocześnie odsetek chorych ze stężeniem iPTH powyżej 700 pg/ml obniżył się z 19,2 do 10,0.

W poszczególnych badaniach wykazano także, iż w czasie 6 miesięcy obserwacji odsetek chorych ze stężeniem PTH zgodnym z wytycznymi KDOQI lub KDIGO wykazał wzrost o około 20%, natomiast odsetek chorych ze stężeniem PTH przekraczającym te zakresy obniżył się o co najmniej 28%-60% w zależności od badania.

W czasie 6 miesięcy obserwacji potwierdzono również, iż PAR skutecznie obniża stężenie PTH - jego redukcję o co najmniej 30% lub 60% wykazano u odpowiednio 63,0% oraz 35,9% chorych.

Ocena zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej przeprowadzona na podstawie p-wartości wskazała na skuteczność PAR w redukcji tego parametru w czasie 6 i 9 miesięcy obserwacji, co potwierdza wyniki badania *IMPACT SHPT*. Jednak w ramach jednego badania wykazano wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej czasie średnio 18,3 miesięcy.

Na podstawie przedstawionych w badaniach p-wartości wykazano istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia w czasie 3, 6, 13 oraz 18,3 miesięcy obserwacji. Jednak uznano, iż wzrost ten nie był istotny klinicznie. Jednocześnie wykazano, iż po 13 miesiącach terapii parykalcytolem u 98,5% chorych osiągnięto rekomendowane stężenie wapnia w surowicy.

Na podstawie badań jednoramiennych wykazano również brak znamiennej statystycznie różnicy między wyjściowym a końcowym stężeniem fosforu w surowicy w czasie 6, 12, 16 oraz 18,3 miesięcy obserwacji. Jednocześnie po 13 miesiącach terapii parykalcytolem wskazano, że u 62,7% leczonych chorych osiągnięto rekomendowane stężenie fosforu w surowicy.

Brak znamiennej statystycznie różnicy odnotowano również między wyjściowym a końcowym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6, 12 oraz 18,3 miesięcy terapii PAR. Zarazem wskazano jednak, iż po 13 miesiącach terapii parykalcytolem u 80,6% chorych osiągnięto rekomendowany wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego.

Ocena skuteczności parykalcytolu względem wcześniejszej terapii przeprowadzona na podstawie p-wartości wykazała, iż w czasie terapii PAR skuteczniej niż w okresie poprzedniego leczenia zredukowano stężenia wszystkich badanych parametrów

---

biochemicznych (PTH, wapnia, fosfatazy alkalicznej, iloczynu wapniowo-fosforanowego) w czasie 6 oraz 12 miesięcy obserwacji. Wyjątek stanowiły wyniki stężenia fosforu w surowicy, w odniesieniu do którego istotną statystycznie redukcję wykazano po tylko 12 miesiącach obserwacji.

Dodatkowo, wykazano, iż terapia PAR stosowana w czasie 12 miesięcy obserwacji skutecznie obniża częstość występowania epizodów hiperkalcemii, epizodów hiperfosfatemii oraz epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego (względem wcześniejszego leczenia).

### **Bezpieczeństwo**

Wyniki uzyskane na podstawie badania *IMPACT SHPT* wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa PAR oraz CIN w okresie obserwacji wynoszącym 6,5 miesiąca (28 tygodni). Częstości występowania większości zdarzeń niepożądanych zarejestrowanych w ramach analizowanego badania była zbliżona.

Istotne statystycznie różnice na korzyść parykalcytolu wykazano w odniesieniu do częstości występowania nudności oraz hipokalcemii. Przewagę cynakalcetu odnotowano jedynie w zakresie częstości występowania hiperkalcemii.

Ocena bezpieczeństwa parykalcytolu dokonana na podstawie badań jednoramiennych potwierdza korzystny profil ocenianej technologii, zarówno w czasie 6 miesięcy, jak i w dłuższym okresie obserwacji wynoszącym 13 miesięcy. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych utrzymywała się w zakresie od 21 do 26% chorych, a ciężkich zdarzeń niepożądanych na poziomie 12% chorych.

Działania niepożądane odnotowano u 13% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, a ciężkie działania niepożądane u 4% chorych. Wśród działań niepożądanych odnotowanych u ponad 1% chorych wskazano jedynie pogorszenie hiperfosfatemii (2,5% chorych) oraz hiperkalcemię (2,2% chorych), przy czym wskazano na zgodność częstości ich występowania z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* badanej interwencji.

Analiza częstości zgonów wykazała, że w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy zgon nastąpił u 5,4% chorych, podczas gdy po 13 miesiącach odnotowano to zdarzenie u 6,1% chorych.

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących oceny bezpieczeństwa w badaniach, na podstawie których przeprowadzono analizę główną, zdecydowano o wykonaniu uzupełniającej analizy bezpieczeństwa w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®*. Na jej podstawie można wnioskować o korzystnym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®. Wskazano w niej, że najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem parykalcytolem, była hiperkalcemia (4,7% chorych). Jednocześnie podkreślono, iż hiperkalcemia jest zależna od nadmiernego obniżenia stężenia PTH i można ją ograniczyć poprzez odpowiednie dostosowanie dawki leku. W większości ocenianych działań niepożądanych ich częstość oceniono jako zdarzenia występujące „niezbyt często” ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  chorych).

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych analiz można wnioskować o udowodnionej skuteczności parykalcytolu w populacji chorych na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek oraz o korzystnym profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

## 17. Dyskusja

Wyniki analiz przeprowadzonych na potrzeby niniejszego opracowania potwierdzają skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania PAR.

Ocena jakości i wagi danych opublikowanych w badaniach włączonych do niniejszej analizy została oceniona według zaleceń GRADE.

W badaniu *IMPACT SHPT* oceniano punkty końcowe będące surogatami, dla których wykazano związek z częstością występowania zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych (wyjątek stanowi stężenie FGF-23, dla którego nie odnaleziono danych świadczących o istnieniu takiego związku). Waga punktów końcowych ocenianych na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (*Brancaccio 2011* oraz *Schumock 2011*) oceniono jako krytyczną ze względu na fakt, że w badaniach tych oceniano klinicznie istotne punkty końcowe, na podstawie których możliwe jest bezpośrednie wnioskowanie na temat skuteczności analizowanej interwencji, tj. zgony oraz częstość wykonywania paratyroidektomii. Z kolei waga punktów końcowych, których oceny dokonano na podstawie badań obserwacyjnych, jednoramiennych została oceniona jako wysoka. Na ich podstawie oceniano, podobnie jak w badaniu randomizowanym,



---

punkty końcowe będące surogatami, dla których wykazano związek z istotnymi klinicznie efektami zdrowotnymi.

Waga punktów końcowych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa PAR na podstawie badania randomizowanego oraz na podstawie badań obserwacyjnych, jednoramiennych została oceniona jako krytyczna, gdyż mają one kluczowe znaczenie we wnioskowaniu o profilu bezpieczeństwa leku.

Z kolei jakość wyników uzyskanych na podstawie badania *IMPACT SHPT* oceniono jako średnią, gdyż mimo, iż było to badanie randomizowane, zidentyfikowano ograniczenia w postaci między innymi braku zaślepienia badania oraz różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wyjściowej charakterystyki demograficznej (w grupie CIN uczestniczyło mniej chorych na cukrzycę typu 1 oraz mniej chorych z przerostem lewej komory serca, w grupie PAR średnie rozkurczowe ciśnienie krwi było niższe niż w grupie CIN). Ponadto zidentyfikowano stosunkowo wysoki odsetek chorych utraconych z analizy skuteczności, co wynikało z przyjętego sposobu analizy wyników badania i z pewnością miało wpływ na zaburzenie prawidłowości przydziału chorych do poszczególnych grup w badaniu. Ocena badań obserwacyjnych z grupą kontrolną wykazała również szereg ograniczeń, co spowodowało obniżenie ich jakości do niskiej. Najważniejsze z nich to brak danych temat drogi podania i schematu dawkowania PAR i CIN oraz istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami dla większości cech charakteryzujących populację w badaniu *Schumock 2011* a w badaniu *Brancaccio 2009* należy wskazać na znacząco ograniczone dane dotyczące sposobu dawkowania interwencji. Jako niskiej jakości określono również badania obserwacyjne, jednoramienne włączone do niniejszej analizy. Zidentyfikowano między innymi takie ograniczenia tych badań jak zróżnicowanie pod względem wyjściowego stężenia PTH oraz dawkowania PAR, jak również zastosowanie leczenia towarzyszącego uznanego w opinii analityków za mogące mieć wpływ na uzyskiwane przez chorych efekty zdrowotne.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona została na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu randomizowanym, 2 badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną oraz 9 badaniach obserwacyjnych, jednoramiennych, które łącznie objęły stosunkowo liczną i zróżnicowaną grupę chorych, jednak ze względu na średnią ocenę jakości badania RCT oraz niską ocenę jakości badań obserwacyjnych uznano, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

---

Wiarygodność zewnętrzna niniejszej analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno badanie eksperymentalne, jak również badania obserwacyjne (zarówno z grupą kontrolną, jak i jednoramienne), na podstawie których możliwa była szeroka ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa parykalcytolu. Ponadto stwierdzono, że wyniki uzyskane w badaniach obserwacyjnych jednoramiennych w większości potwierdzają wyniki, które uzyskano w badaniu eksperymentalnym, co korzystnie wpływa na możliwość wnioskowania o ich wysokiej wiarygodności. Zasadniczo populacja uwzględniona w analizie może zostać uznana za reprezentatywną a wyniki mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej, niemniej należy zwrócić uwagę na ograniczenia wynikające z zapisów zawartych w Programie lekowym.

W większości badań poddanych analizie w ramach niniejszego opracowania uczestnikami byli chorzy, u których stężenie PTH w momencie włączenia do badania wynosiło powyżej 300 pg/ml, podczas gdy do Programu lekowego włączani są chorzy, u których stężenie to wynosi co najmniej 500 pg/ml. Wskazana rozbieżność powoduje, że niniejsza analiza oprócz chorych, u których na początku udziału w badaniach stwierdzano stężenie PTH zgodne z kryterium włączenia do Programu zawiera również grupę chorych nie spełniających tego kryterium, czyli tych, u których stężenie PTH wynosiło od 300 do 500 pg/ml. We włączonych do analizy badaniach nie przedstawiono wyników w podziale na chorych ze względu na stężenie PTH, gdzie granicą dla rozróżnienia podgrup byłoby stężenie wynoszące 500 pg/ml, dlatego też należy mieć na uwadze zaistniałą rozbieżność, jednak należy pamiętać, że zgromadzone dowody naukowe są najlepszymi aktualnie dostępnymi. Wydaje się być również zasadne zwrócenie uwagi na fakt, że do badania *IMPACT SHPT* włączano chorych, u których górny zakres dla stężenia iPTH określono na 800 pg/ml, podczas gdy w Programie nie wskazano górnej granicy dla tego parametru.

Poszukiwano informacji na temat istotności klinicznej zmian wyników dla punktów końcowych ocenianych w niniejszej analizie. Odnaleziono publikacje umożliwiające przeprowadzenie odpowiedniego wnioskowania (szczegółowy ich opis zamieszczono w rozdziale 7.8.2.). Na ich podstawie możliwe jest stwierdzenie, że istotne klinicznie zmiany wyników uzyskano na podstawie badania RCT dla porównania PAR względem CIN dla redukcji stężenia iPTH oraz redukcji stężenia fosfatazy alkalicznej, na podstawie badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w odniesieniu do częstości przeprowadzania zabiegu paratyroidektomii. Ponadto na podstawie zmian wyników analizowanych na podstawie badań jednoramiennych uznano za zasadne wnioskowanie o istotności klinicznej w odniesieniu również do redukcji stężenia PTH.

---

Z kolei wnioskowanie na temat siły zastosowanej interwencji przeprowadzono głównie na podstawie wysokości parametru NNT. Wartości parametru NNT są niskie, w związku z czym uprawnione jest wnioskowanie o dużej sile analizowanej interwencji.

W wyniku I etapu przeglądu systematycznego dotyczącego opracowań wtórnych odnaleziono łącznie 8 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, spośród których szczegółowo opisano 4 przeglądy systematyczne obejmujące wyszukiwaniem okres maksymalnie do marca 2013 roku. Odstąpiono od przeprowadzania szczegółowej analizy pozostałych publikacji ze względu na fakt, iż okres wyszukiwania nie przekraczał stycznia 2007 roku, wobec czego uznano, że nie zawierają one wyników najnowszych badań mogących stanowić uzupełnienie analizy o nowe dane.

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych nie było możliwe przeprowadzenie wnioskowania na temat porównania PAR względem CIN, ponieważ w żadnym z nich nie uwzględniono takich badań. Zaprezentowane wnioski dotyczą w związku z tym jedynie danych dotyczących porównania parykalcytolu względem placebo oraz kalcytriolu, które nie zostały wskazane w niniejszej analizie jako komparatory dla analizowanej interwencji. Istotnym wydaje się być fakt, iż w przeglądach tych w odniesieniu do bezpieczeństwa wnioskowano o porównywalnych profilach bezpieczeństwa PAR i PLC.

Dokonano również przeglądu zakończonych (nieopublikowanych), trwających i planowanych badań klinicznych. Wśród zidentyfikowanych badań 10 zostało opisanych w rejestrze jako badania zakończone. Odnalezione dane wskazują, że do tej pory ich wyniki nie zostały opublikowane. Na podstawie dostępnych informacji nie jest możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy badania te będą spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy, niemniej należy mieć je na uwadze, gdyż uwzględnienie ich może wpłynąć na zmianę wyników otrzymanych na podstawie aktualnie dostępnych danych.

---

## 18. Załączniki

### 18.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela

77.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla parykalcytolu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Phase II Study of Paricalcitol Injection Extension Long-term Safety Study of Paricalcitol Injection in Chronic Kidney Disease Subjects Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism	NCT00701805	Zakończone (nieopublikowane)	Abbott	Eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte	Ocena długookresowego bezpieczeństwa stosowania PAR i.v.	Lipiec 2008	Grudzień 2009
A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Tolerability of Paricalcitol Injection in Chronic Kidney Disease Stage 5 Subjects With Secondary Hyperparathyroidism Undergoing Hemodialysis	NCT00646932	Zakończone (nieopublikowane)	Abbott	Eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte	Ocena farmakokinetyki oraz tolerancji PAR i.v. u chorych ze stabilną przewłoką chorobą nerek poddawanych hemodializom	Październik 2005	Luty 2007

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Post-marketing Observational Study to Evaluate the Time to Achieving the Maintenance Dose of Paricalcitol i.v. in the Treatment of Chronic Kidney Disease (CKD) 5 Stage Patients With (Severe) Secondary Hyperparathyroidism in Hungary	NCT01273597	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Ocena skuteczności PAR i.v. w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium końcowym oraz ciężką nadczynnością przytarczyc	Styczeń 2011	Październik 2011
A Prospective Open Label Pilot Clinical Study Evaluating the Efficacy of Paricalcitol on Erythropoietin Consumption in Calcitriol-resistant Patients	NCT01506947	Zawieszona rekrutacja uczestników	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena skuteczności parykalcytolu na zużycie erytropoetyny u chorych opornych na kalcytriol w 5. stadium przewlekłej choroby nerek	Maj 2012	Maj 2016
Efficacy and Safety of Paricalcitol on the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Calcitriol Resistant Dialysis Subjects	NCT00664430	Badanie przerwane	Abbott	Eksperymentalne, prospektywne, jednoramienne, otwarte	Wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych hemodializowanych odpornych na kalcytriol	Styczeń 2009	Czerwiec 2009
A One-year, Multicountry, Multicenter Study of Zemplar Injections in Patients With End Stage Chronic Kidney Disease, Undergoing Hemodialysis, Not Adequately Controlled With Oral Vitamin D Receptor Activator (Calcitriol or Alfacalcidol)	NCT01084538	Zakończone (nieopublikowane)	Abbott	Obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne	Ocena skuteczności PAR i.v. w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom	Wrzesień 2007	Czerwiec 2010

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Long-Term Therapy Outcomes When Treating CKD-patients With Paricalcitol in German Clinical Practice (TOP Study)	NCT01083849	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne, kohortowe	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAR i.v. oraz PAR p.o. w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek	Październik 2008	Grudzień 2013
Effectiveness and Safety of a 6-Month Treatment With IV Zemplar in Patients on Hemodialysis and With Secondary Hyperparathyroidism Using iPTH/100 as Initial Dose	NCT00891813	Zakończone (nieopublikowane)	Abbott	Eksperymentalne, jednoramienne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAR i.v. w schemacie z niską dawką początkową stosowanego w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom	Maj 2009	Wrzesień 2010
A Two-year, Post-marketing Observational Study to Follow-up Patients With End Stage Renal Disease Undergoing Haemodialysis, Receiving Zemplar for Prevention and Treatment of Secondary Hyperparathyroidism	NCT01081665	Zakończone (nieopublikowane)	Abbott	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAR i.v. w rutynowej praktyce klinicznej w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom	Grudzień 2006	Luty 2011
A Prospective, Multicenter, Six-Month Study on the Effectiveness, Safety and Impact on Health Related Quality of Life (HRQoL) and Depression Symptoms of Paricalcitol Administered to Venezuelan Patients With Chronic Kidney Disease (Stage V) Who Are on Hemodialysis	NCT01758289	Zawieszona rekrutacja uczestników	Abbott (Wenezuela)	Obserwacyjne, kohortowe	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa oraz wpływu na jakość życia związanego ze zdrowiem i objawami depresyjnymi, PAR i.v. u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom, u których istnieje ryzyko wtórnej nadczynności przytarczyc	Styczeń 2013	Październik 2014

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Prospective, Open-label, Multicenter Effectiveness and Safety Observational Study of Zemplar in Patients With Stage 5 Chronic Kidney Disease and Hyperparathyroidism on Hemodialysis in the Russian Federation	NCT01401478	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne, otwarte	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAR i.v. w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom	Lipiec 2011	Styczeń 2013
A 18 Months, Post-marketing Observational Study to Follow-up Patients With End Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis, Receiving sVDRA's for Prevention and Treatment of Secondary Hyperparathyroidism	NCT01149291	Trwające, nierekrutujące uczestników	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa PAR i.v. w rutynowej praktyce klinicznej w leczeniu i zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializom	Lipiec 2011	Grudzień 2014
A Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy of Cinacalcet Versus Traditional Vitamin D Therapy for Management of Secondary Hyperparathyroidism Among Subjects Undergoing Hemodialysis	NCT01181531	Zakończone (nieopublikowane)	Amgen	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte	Ocena skuteczności CIN p.o. vs tradycyjne analogi wit. D (w tym PAR) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych poddawanych hemodializom	Październik 2010	Październik 2012
Quality of Life in Greek Hemodialysis Patients Receiving Zemplar i.v (QualitiZe)	NCT01368042	Zakończone (nieopublikowane)	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)	Obserwacyjne, prospektywne	Ocena jakości życia chorych z nadczynnością przytarczyc wtórną do przewlekłej choroby nerek poddawanych hemodializom, stosujących PAR i.v.	Lipiec 2011	Czerwiec 2013

Źródło: opracowanie własne

Data ostatniego wyszukiwania: 13.05.2014 r.

## 18.2. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 78. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak (rozdział 3)
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak (rozdział 3.3)
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak (rozdział 5, 6)
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak (rozdział 7.4, 7.8, 18.5)
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak (rozdział 7.7)



Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak (rozdziały 8-13)
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak (rozdział 7.4.3)
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak (rozdziały 18.3, 18.4)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak (rozdziały 7.3.3, 7.4.3, 18.6)
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak (rozdział 18.5)
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak (rozdział 18.5)
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak (rozdział 18.5)
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak (rozdział 18.5)
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak (rozdział 18.5)
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak (rozdział 18.5)
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak (rozdział 18.5)
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak (rozdział 18.5)

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak (rozdział 0)

Źródło: opracowanie własne

### 18.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela

79.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, tn, kw]
#1	(chronic OR "end stage" OR "end-stage" OR "stage 5")	980 666	66929	1 083 978
#2	("renal failure" OR "Kidney Failure" OR "Kidney Disease" OR "Renal Disease" OR "kidney insufficiency" OR "renal insufficiency")	190 883	13479	200 034
#3	#1 AND #2	117 874	8271	102 793
#4	("secondary hyperparathyroidism" OR "secondary HPT" OR "secondary hyperparathyroidisms" OR "secondary parathyroidism" OR "SHPT")	7 202	469	7 003
#5	#3 OR #4	121 810	8527	107 242
#6	(Paricalcitol OR Paracalcin OR Paracalcitol OR Zemplar OR "abt358" OR "abt 358")	448	104	702
#7	#5 AND #6	323	91	455

\*publikacje odnalezione w zakładce CENTRAL (74), w pozostałych zakładkach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 17 (Cochrane Reviews 7, Other Reviews 3, Technology Assessments 1, Economic Evaluations 6)

Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 28.04.2014 r.

## 18.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 80.  
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>I etap</b>		
<b>CRD</b> (Centre for Reviews and Dissemination) <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>	paricalcitol	12
<b>II etap</b>		
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	paricalcitol	11
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	paricalcitol	45
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>	paricalcitol	94
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	paricalcitol	0
	parykalcytol	0

\* zastosowano również zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa;  
 Źródło: opracowanie własne

Data wyszukiwania: 13.05.2014 r.

## 18.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 18.5.1. Badania z grupą kontrolną

Branaccio 2011 [56]	
METODYKA	
<p><b>Badanie ankietowe (FARO survey), prospektywne, wieloośrodkowe*</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: *            Punkt końcowy: **  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono 259 (9,8%) z 2 637 chorych, z następujących powodów: 206 (7,8%) utracono w okresie obserwacji, 41 (1,6%) chorych otrzymało terapię inną niż przewidzianą w badaniu, 12 (0,5%) z powodu zgonu przed pierwszym etapem ankiety tj. przed 6 mies. okresu obserwacji);  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIIB  <b>Sponsor:</b> b/d  <b>Liczba ośrodków:</b> 28 stacji dializ (Włochy);  <b>Okres obserwacji:</b> 18 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc przewlekle hemodializowani.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	2 378**
Średnia wieku (SD) [lata]	65 (14)
Liczba mężczyzn, n (%)	1 478 (62,2)
Rasa, n (%)	b/d
Średni czas hemodializowania (SD) [lata]	5 (6)
Średnie stężenie PTH w surowicy (SD) [pg/ml]	307,9 (288,3)
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	9,1 (0,8)
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SD) [mg/dl]	5,1 (1,4)
Średni wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego (SD) [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	45,7 (13,3)
Stosowanie erytropoetyny, n (%)	2 119 (89,1)

<b>Branaccio 2011 [56]</b>
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymywali parykalcytol w podaniu dożylnym, kalcytriol w podaniu dożylnym lub doustnym lub cynakalcet (z lub bez aktywatora receptora dla wit. D) w zależności od nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc oraz stężenia wapnia i fosforu w surowicy; nie przedstawiono szczegółowych danych dotyczących sposobu dawkowania wskazanych leków;</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> b/d.</p>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki dotyczące prawdopodobieństwa zgonu dla porównania PAR i.v. vs CIN p.o. w czasie 18 mies.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki dotyczące braku interwencji oraz CAL;</li> <li>⊕ wyniki dotyczące prawdopodobieństwa zgonu dla innych porównań w czasie 18 mies.;</li> <li>⊕ wyniki ryzyka względnego zgonu w czasie 18 mies.;</li> <li>⊕ częstość występowania zgonów w podziale na zastosowaną interwencję oraz czas od rozpoczęcia badania (brak danych na temat liczebności podgrup przyjmujących poszczególne interwencje);</li> <li>⊕ wyniki dotyczące odsetków chorych, którzy osiągnęli stężenia PTH, wapnia i fosforu w surowicy zgodne z wytycznymi KDOQI po 18 mies. (brak wyników w podziale na interwencje).</li> </ul>

\*badanie oceniało 3 interwencje zastosowane w grupie badanej: PAR i.v., CAL i.v. lub p.o. oraz CIN p.o., jednak wyniki dla CAL i.v. lub p.o. nie zostały uwzględnione w opracowaniu, ponieważ nie spełniły one zdefiniowanych kryteriów włączenia;

\*\*dla PAR i.v. wyjściowo N=288, natomiast dla CIN p.o. N=199;

Źródło: opracowanie własne

Badanie <b>IMPACT SHPT 2012</b> (publikacje <i>Cozzolino 2014, Ketteler 2012a, Ketteler 2012b</i> ) [57, 60, 61]
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> nie (podano jedynie informację o fakcie istnienia randomizacji i przeprowadzeniu analizy z zastosowaniem stratyfikacji względem drogi podania PAR (i.v. lub p.o.);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> n/d;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy PAR i.v. ogółem utracono 12 (19,4%), z czego 2 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,6%) z powodu przeszczepienia nerki oraz 9 (14,5%) z innych przyczyn;</li> <li>⊗ z grupy CIN p.o. ogółem utracono 20 (31,3%), z czego 10 (15,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (7,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (4,7%) z powodu przeszczepienia nerki oraz 6 (9,4%) z innych przyczyn.</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 2/5;</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, w ocenie bezpieczeństwa; zmodyfikowana analiza ITT w analizie skuteczności (obejmowała wyłącznie chorych, u których w okresie od 21. do 28 tygodnia dokonano co najmniej 2 pomiarów stężenia iPTH);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Abbott Laboratories Inc.</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 89 (USA, Czechy, Dania, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Portugalia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> okres leczenia 28 tyg. (6,5 mies.) + okres obserwacji 30 dni;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> <i>superiority</i>.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>⊗ chorzy z PNN w 5 stadium zaawansowania;</li> <li>⊗ chorzy po leczeniu hemodializami w okresie co najmniej 3 miesięcy, 3 razy w tyg. poprzedzającym wizytę przesiewową;</li> <li>⊗ chorzy mający kontynuować hemodializę w okresie leczenia;</li> <li>⊗ podczas wizyty przesiewowej:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie iPTH u chorych 130-700 pg/ml;</li> <li>⊗ całkowite stężenie fosfatazy alkalicznej <math>\geq 40</math> U/l;</li> <li>⊗ stężenie wapnia <math>\leq 10</math> mg/dl (2,49 mmol/l);</li> <li>⊗ iloczyn wapniowo-fosforanowy <math>\leq 75</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> dla ośrodków w USA;</li> <li>⊗ iloczyn wapniowo-fosforanowy <math>\leq 70</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> dla pozostałych ośrodków.</li> </ul> </li> <li>⊗ przed randomizacją:             <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stężenie iPTH u chorych powinien wynosić 300-800 pg/ml;</li> <li>⊗ stężenie wapnia powinno wynosić 8,4-10,0 mg/dl (2,09-2,49 mmol/l);</li> <li>⊗ stężenie P <math>\leq 6,5</math> mg/dl (2,09 mmol/l).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ reakcje alergiczne lub istotna wrażliwość na stosowane leki;</li> <li>⊗ przewidywana dzienna dawka wapnia w dawce doustnej <math>&gt; 2</math> g;</li> <li>⊗ usunięcie przytarczyc przed rekrutacją chorego do badania;</li> <li>⊗ przewlekłe zaburzenia żołądkowo-jelitowe;</li> <li>⊗ klinicznie istotne zaburzenia wątroby;</li> <li>⊗ przyjmowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A w okresie 2 tyg. przed podaniem badanego leku;</li> <li>⊗ przyjmowanie leków metabolizowanych przez cytochrom P450 2D6 w okresie 2 tyg. przed podaniem badanego leku.</li> </ul>

Badanie <b>IMPACT SHPT 2012</b> (publikacje <i>Cozzolino 2014, Ketteler 2012a, Ketteler 2012b</i> ) [57, 60, 61]		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	Grupa kontrolna (CIN p.o.)
Liczba chorych	62	64
Liczba mężczyzn (%)	38 (61,3)	38 (59,4)
Średni wiek (SD) [lata]	61,2 (12,7)	59,9 (12,0)
Średni czas trwania dializy (SD) [lata]	4,0 (3,6)	4,1 (4,5)
Średnie stężenie iPTH w osoczu [pg/ml] (SD)	526 (153,1)	521,1 (149,2)
Średnie skorygowane stężenie wapnia [mg/ml] (SD)	9,0 (0,6)	9,0 (0,7)
Średnie stężenie fosforu [mg/dl] (SD)	4,9 (1,1)	4,9 (1,1)
Średnie stężenie AP [U/l] (SD)	111,2 (49,4)	123,8 (51,2)
Średnie stężenie BSAP [U/l] (SD)	36,6 (15,8)	41,3 (25,4)
Średnie stężenie 25-hydroksy witaminy D [ng/ml] (SD)	22,1 (13,3)	23,2 (10,9)
Średnie stężenie kreatyniny [mg/dl] (SD)	8,2 (2,4)	8,6 (2,5)
Średnie stężenie albuminy [g/dl] (SD)	4,0 (0,3)	4,0 (0,3)
Średnie ciśnienie krwi (SD) [mmHg]	Skurczowe	140,8 (25,3)
	Rozkurczowe	72,1 (12,4)
Leczenie dodatkowe, n (%)	Inhibitory ACE	24 (38,7)
	Blokery receptora II angiotensyny	11 (17,7)
	Beta blokery	44 (71,0)
	Blokery kanału wapniowego	30 (48,4)
	Leki moczopędne	17 (27,4)
	Środki stymulujące erytropoezę	50 (80,6)
Dodatkowa terapia lekami wiążącymi fosforany, n (%)	Zawierające wapń	27 (43,5)
	Niezawierające wapnia	40 (64,5)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> dawka początkowa PAR i.v. 0,07 µg/kg. i dostosowywana co 2 tygodnie. W przypadku gdy skorygowany iloczyn iloczyn wapniowo-fosforanowy <math>\geq 75</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, zmniejszano dawkę PAR o 1 µg. W przypadku kiedy skorygowany iloczyn iloczyn wapniowo-fosforanowy <math>&lt; 75</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, oraz w zależności od stężenia Ca i iPTH, stosowano zróżnicowany schemat leczenia w którym dawkę PAR zmniejszano, zwiększano lub pozostawiano bez zmian. W okresie oceny (21-28 tyg. leczenia) średnia (SD) [µg] dawka PAR wynosiła 5,5 (3,7). W przypadku wystąpienia hiperkalcemii (Ca <math>\geq 10,5</math> mg/dl) chory otrzymywał CIN p.o. w dawce 30 mg/dobę.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> CIN p.o. 30 mg/dobę wraz z niską aktywatorem receptora witaminy D (ang. <i>vitamin D receptor activator</i>) – dokserkalcyferolu i.v. 1 µg 3 razy na tydz. (w USA), lub alfakalcydol p.o. 0,25 µg/dobę (w Rosji). Dawkowanie było zgodne z lokalnymi normami, CIN podawano gdy w dwóch kolejno przeprowadzonych analizach w osoczu poziom wapnia <math>\geq 10</math> mg/dl (2,61 mmol/l). Średnia (SD) [mg] dawka CIN w grupie PAR i.v. wynosiła 61,6 (44,8).</p>		

**Badanie *IMPACT SHPT 2012***  
**(publikacje *Cozzolino 2014, Ketteler 2012a, Ketteler 2012b*) [57, 60, 61]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia, fosforu, iloczynu wapniowo-fosforanowego, fosfatazy alkalicznej, FGF-23 po 28 tyg.;
- ⊗ odsetki chorych z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml oraz z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21 do 28 tyg.;
- ⊗ odsetki chorych z hipokalcemią lub hiperkalcemią w czasie od 21 do 28 tyg.
- ⊗ częstość występowania zgonów w czasie 28 tyg.;
- ⊗ częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 28 tyg.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ wyniki dotyczące PAR w podaniu doustnym;
- ⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH w okresie krótszym niż 28 tyg.

Źródło: opracowanie własne



### Schumock 2011 [66]

#### METODYKA

**Badanie retrospektywne, kohortowe (dwuramienne)**

**Przydział chorych do grup:** zgodnie z otrzymaną przez chorego receptą;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: \*\*

Punkt końcowy: \*\*\*

**Opis utraty chorych z badania:** w okresie trwania badania kryteria włączenia spełniło 7 768 chorych. Spośród nich 5 065 (65,2%) zostało wyeliminowanych z powodu 1 lub więcej kryteriów wykluczenia. Ostatecznie w analizie uwzględniono dane dla 2 704 chorych.

**Klasyfikacja AOTM:** IIID;

**Sponsor:** Abbott;

**Liczba ośrodków:** b/d;

**Okres obserwacji:** średni okres leczenia wynosił 255,7 dni dla PAR, 280,1 dni dla CIN, natomiast całkowity okres obserwacji dla PAR wynosił 501,9 dni oraz 427,5 dni dla CIN;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,05$ ;

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy z PNN;
- ⊗ chorzy leczeni hemodializami;
- ⊗ chorzy przyjmujący PAR lub CIN w okresie 01.01.2001 – 30.06.2007;
- ⊗ chorzy zaangażowani w plan opieki zdrowotnej w czasie co najmniej 12 mies. przed i co najmniej 30 dni po przepisaniu choremu recepty na PAR lub CIN.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ wynoszący powyżej 180 dni brak zgodności między datą rekrutacji chorego a zgłoszeniem roszczenia w związku z chęcią uzyskania dokumentów ubezpieczeniowych (spójność dokumentacji jest niezbędna w celu uzyskania poprawnych danych);
- ⊗ chorzy <18 lat oraz >64 lat;
- ⊗ chorzy biorący udział w programie ubezpieczeniowym w okresie obserwacji;
- ⊗ plan leczenia wyodrębniający usługi dializacyjne;
- ⊗ brak danych odnośnie płci, daty urodzenia, lub zmiana daty rejestracji w bazie danych.

#### Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	Grupa kontrolna (CIN p.o.)
Liczba chorych	1 387	1 317
Średnia wieku (SD) [lata]	52,7 (9,4)	52,2 (10,1)
Liczba mężczyzn (%)	789 (56,9)	694 (52,7)
Średni czas hemodializy (SD) [dni]	346,44 (401,08)	712,17 (505,85)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** PAR (nie podano danych na temat drogi podania i schematu dawkowania leku).

**Interwencja kontrolna:** CIN (nie podano danych na temat drogi podania i schematu dawkowania leku).

**Schumock 2011 [66]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ częstość przeprowadzania paratyroidektomii (ogółem i w podgrupach);
- ⊕ czas do przeprowadzenia paratyroidektomii.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki dotyczące ekonomicznych punktów końcowych.

## 18.5.2. Badania jednoramiennie

Barton Pai 2003 [54]	
METODYKA	
<p><b>Badanie retrospektywne, jednoramiennie, długookresowe, jednoośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: **  <b>Skala NICE:</b> 6 pkt.  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;  <b>Sponsor:</b> b/d  <b>Liczba ośrodków:</b> 1 (USA);  <b>Okres obserwacji:</b> średnio 18,3 mies. (zakres 3 do 32 mies.);  <b>Analiza statystyczna:</b> b/d</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dorośli (≥18 lat), przewlekle hemodializowani chorujący na wtórną nadczynność przytarczyc;</li> <li>⊕ terapia parykalcytolem przez co najmniej 3 mies.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)
Liczba chorych	16
Średnia wieku (SD) [lata]	45 (12)
Liczba mężczyzn, n (%)	9 (56,3)
Rasa, n (%)	119 (72,6)
	32 (19,5)
	8 (4,9)
	5 (3,0)
Średni czas hemodializowania (SD) [mies.]	69 (36)
Średnie stężenie iPTH w surowicy (SD) [pg/ml]	705 (423)
Średnie stężenie skorygowanego wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	10,5 (1,0)
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SD) [mg/dl]	6,2 (2,0)
Średni wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego (SD)	65 (20)
Średnie stężenie fosfatazy alkalicznej (SD) [U/l]	105 (58)
Uprzednia terapia kalcytriolem*, n (%)	14 (87,5)

<b>Barton Pai 2003 [54]</b>
<b>INTERWENCJA</b>
<p><b>Interwencja badana:</b> PAR w podaniu dożylnym, 3 razy w tygodniu, średnia <math>\pm</math> SD dawka wynosiła <math>0,13 \pm 0,12</math> <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>. W okresie obserwacji 11 (68,8%) chorych wtrzymało stosowanie PAR przez średnio 17% czasu terapii (głównie z powodu hiperkalcemii lub podwyższonego wyniku iloczyn wapniowo-fosforanowy).</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> w odniesieniu do 11 epizodów hiperkalcemii zastosowano wapniowe leki wiążące fosforany.</p>
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, fosfatazy alkalicznej wyjściowo oraz po średnio 18,3 mies.;</li> <li>⊕ odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia wapnia w surowicy o wartości co najmniej 11,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies.;</li> <li>⊕ odsetek chorych z epizodami hiperkalcemii/hiperfosfatemii/ podwyższonego wyniku iloczyn wapniowo-fosforanowy w czasie średnio 18,3 mies.;</li> <li>⊕ odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia fosforu w surowicy o wartości co najmniej 6,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies.;</li> <li>⊕ odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego o wartości co najmniej <math>70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2</math> w czasie średnio 18,3 mies.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki stężenia dwutlenku węgla w surowicy dotyczące wyjściowo oraz po średnio 18,3 mies.;</li> <li>⊕ wyniki stężenia PTH dla pojedynczych chorych w czasie okresu obserwacji (brak miar rozrzutu na wykresie).</li> </ul>

\*średnia (SD) dawka kalcytriolu wynosiła 0,04 (0,02)  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ;

Źródło: opracowanie własne

Biggar 2014 [55]		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***            Skala NICE: 6 pkt.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono 5 (0,4%) z 1 313 chorych, 1 (0,1%) chory z powodu braku przyjęcia jakiegokolwiek dawki badanej interwencji, 1 (0,1%) z powodu z powodu braku informacji odnośnie daty przyjęcia pierwszej dawki badanego leku, 3 (0,2%) z powodu rozpoczęcia terapii przed rozpoczęciem okresu obserwacji;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;  <b>Sponsor:</b> AbbVie  <b>Liczba ośrodków:</b> 169 stacji dializ (Niemcy i Austria);  <b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dorośli chorzy hemodializowani na podstawie decyzji lekarza prowadzącego, bez względu na uprzednio stosowane leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	
Liczba chorych	1 308	
Średnia wieku (SD) [lata]	61,3 (15,1)	
Liczba mężczyzn, n (%)	764 (58,4)	
Rasa, n (%)	b/d	
Średni czas hemodializy [lata] (SD)	4,3 (4,4)	
Czas hemodializy [lata]	<1 roku, n (%)	246 (20,9)
	≥1 roku, n (%)	932 (79,1)
	Brak danych, n (%)	130 (9,9)
Wyjściowe zakresy stężenia PTH w surowicy, n (%)	<150 [pg/ml] (<15,9 pmol/l)	30 (2,3)
	≥150 do <300 [pg/ml] (≥15,9 do <31,8 pmol/l)	127 (9,7)
	≥300 and <900 [pg/ml] (≥31,8 do <95,4 pmol/l)	881 (67,4)
	≥900 [pg/ml] (≥95,4 pmol/l)	220 (16,8)
	Brak danych	50 (3,8)
Mediana stężenia iPTH w surowicy (Q1; Q3)	[pg/ml]	518,9 (372,0; 773,6)
	[pmol/l]	55,0 (39,43; 82,0)

<b>Biggar 2014 [55]</b>		
Mediana stężenia całkowitego wapnia w surowicy (Q1; Q3)	[mg/dl]	9,06 (8,4; 9,6)
	[mmol/l]	2,26 (2,1; 2,4)
Mediana stężenia fosforu w surowicy (Q1; Q3)	[mg/dl]	5,9 (4,9; 6,97)
	[mmol/l]	1,90 (1,57; 2,25)
Mediana iloczynu wapniowo-fosforanowego (Q1; Q3)	[mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	65,14 (43,5; 63,4)
	[mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	4,24 (3,5; 5,1)
Upřednie leczenie nadczynności przytarczyc, n (%)*	Suplementacja wapnia	229 (17,5)
	Leki wiążące fosfor	1 054 (80,6)
	Analogi wit. D (formy aktywne i nieaktywne)	832 (63,6)
	Aktywne analogi wit. D	707 (54,1)
	Aktywne analogi wit. D w podaniu dożylnym	132 (18,7)
	Kalcymimetyki	104 (8,0)
Średnia dawka upřednio stosowanej aktywnej wit. D (SD) [μg]	Alfaklcydol	3,84 (3,2)
	Kalcytriol	2,4 (1,5)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> PAR podawany dożylnie zgodnie z zaleceniami i przeciwwskazaniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Średnia dawka inicjująca 5,0μg 3 razy w tygodniu. Mediana dawki tygodniowe zmniejszyła się z 15μg do 10μg w ostatnim miesiącu obserwacji. Ponadto 85,1% chorych otrzymywało PAR bez przerw w przebiegu terapii.</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> w czasie badania 25 (1,9%) chorych zaprzestało stosowania wapniowych leków wiążących fosforany, 567 (43,2%) pozostało przy stosowaniu tych leków; 138 (10,4%) chorych rozpoczęło stosowanie leków wiążących fosforany wolnych od wapnia, natomiast 576 (43,95) pozostała przy stosowaniu tych leków; 54 (4,1%) chorych zwiększyło dawkę stosowanego cynakalcetu, natomiast 88 (6,7%) pozostało przy tej samej dawce tego leku.</p>		

**Biggar 2014 [55]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki dotyczące zmiany stężenia iPTH, wapnia, fosforu, iloczynu wapniowo-fosforanowego oraz fosfatazy alkalicznej wyjściowo oraz po 6 mies. (ogółem i w podgrupach);
- ⊕ odsetki chorych ze stężeniem iPTH zgodnym z/niższym/wyższym w odniesieniu do wytycznych KDOQI i KDIGO wyjściowo oraz po 6 mies.;
- ⊕ odsetki chorych z wynikiem iPTH w zakresie od 0 do powyżej 1 000 pg/ml wyjściowo oraz po 6 mies.;
- ⊕ wyniki dotyczące redukcji iPTH o  $\geq 30\%$  i  $\geq 60\%$  po 6 mies.;
- ⊕ osiągnięcie rekomendowanego stężenia wapnia i fosforu w surowicy;
- ⊕ częstość występowania zgodnów oraz zdarzeń i działań niepożądanych w czasie 6 mies.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki zmiany stężenia iPTH w podgrupach podzielonych ze względu na wyjściowe stężenie zaklasyfikowane jako niskie, średnie i wysokie w czasie trwania badania (brak miary rozrzutu na wykresie);
- ⊕ zmiany odsetka chorych w stosowaniu leki wiążące fosforany zawierające wapń w czasie okresu badania;
- ⊕ zmiany odsetka chorych w stosowaniu leki wiążące fosforany wolne od wapnia w czasie okresu badania
- ⊕ zmiany odsetka chorych w stosowaniu płynu dializacyjnego zawierającego wapń w czasie 6 mies.;
- ⊕ wyniki mediany stężenia fosforu w podgrupach podzielonych ze względu na wyjściowe stężenie fosforu oraz zastosowanie leczenia towarzyszącego za pomocą produktów wiążących fosforany (brak miary rozrzutu na wykresie).

\*istniała możliwość wielokrotnego wyboru;

Źródło: opracowanie własne

Fernstrom 2011 [58]			
METODYKA			
<p><b>Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 6 pkt.  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono 17 (18,5%) z 92 chorych, 4 (4,3%) chorych z powodu zgonu, 3 (3,3%) z powodu przeszczepu nerki, 2 (2,2%) z powodu hiperkalcemii oraz 8 (8,7%) z innych powodów;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;  <b>Sponsor:</b> Abbott Scandinavia AB  <b>Liczba ośrodków:</b> 14 stacji dializ (Szwecja);  <b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> zastosowano statystykę opisową;</p>			
POPULACJA			
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dorośli chorzy hemodializowani ze zdiagnozowaną nadczynnością przytarczyc wtórną do przewlekłą chorobą nerek na podstawie decyzji lekarza prowadzącego.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ uprzednia terapia parykalcytolem w ramach badania eksperymentalnego.</li> </ul>			
Dane demograficzne			
Parametr	Grupa badana ogółem (PAR i.v.)	Podgrupa chorych ze wyjściowym stężeniem iPTH >300 pg/ml	Podgrupa chorych ze wyjściowym stężeniem iPTH ≤300 pg/ml
Liczba chorych	92	74	18
Średnia wieku (SD) [lata]	64,3 (13,8)	62,8 (14,1)	70,6 (10,6)
Liczba mężczyzn, n (%)	46 (50,0)	34 (45,9)	12 (66,7)
Rasa, n (%)	b/d		
Średnia liczba dializ w tygodniu (SD)	3,1 (0,5)	3,1 (0,5)	3,2 (0,5)
Czas hemodializy [lata]	<1, n (%) 1-5, n (%) >5, n (%)	19 (20,7) 53 (57,6) 19 (20,7)	16 (21,6) 43 (58,1) 14 (18,9)
Średni czas hemodializy [mies.] (SD)	39 (33)	39 (34)	41 (31)
Mediana stężenia iPTH w surowicy (Q1; Q3) [pg/ml]	510 (343; 752)	584 (463; 804)	226 (162; 264)
Mediana stężenia całkowitego wapnia w surowicy (Q1; Q3) [mmol/l]	2,45 (2,32; 2,56)	2,45 (2,32; 2,58)	2,40 (2,30; 2,51)
Mediana stężenia fosforu w surowicy (Q1; Q3) [mmol/l]	1,8 (1,5; 2,0)	1,8 (1,5; 2,1)	1,6 (1,2; 1,8)
Mediana iloczynu wapniowo-fosforanowego (Q1; Q3)	4,18 (3,53; 5,06)	4,40 (3,60; 5,32)	3,55 (2,80; 4,34)



<b>Fernstrom 2011 [58]</b>			
<b>Uprzednie leczenie nadczynności przytarczyc z wykorzystaniem wit. D, n (%)</b>	86 (93,5)	68 (91,9)	18 (100,0)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b> PAR podawany dożylnie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dostępną w Szwecji. Średnia dawka tygodniowa przez pierwszy miesiąc wynosiła 12,35µg natomiast w ostatnim miesiącu obserwacji 13,15 µg. Ponadto 10 chorych otrzymywało PAR z przerwami w przebiegu terapii (od 14 do 79 dni przerwy).</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> wapniowe leki wiążące fosforany stosowało wyjściowo 41 (44,6%) chorych, po 6 mies. okresu obserwacji 29 (40,3%*); glinowe leki wiążące fosforany wyjściowo oraz po 6 mies. stosowało 2 (odpowiednio 2,2% i 2,8%*) chorych; węglan lantanu wyjściowo stosowało 22 (23,9%) chorych, pod koniec terapii 21 (29,2%*) chorych; sewelamer przyjmowało wyjściowo 43 (46,7%) chorych, pod koniec terapii 40 (55,6%*); na początku badania cynakalcet przyjmowało 15 (16,3%), natomiast pod koniec 6 mies. terapii 16 (22,2%*) chorych, alfakalcydol stosowało wyjściowo 85 (92,4%) chorych, po 6 mies. 2 (2,8%*) chorych.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wyniki dotyczące zmiany stężenia iPTH, wapnia, fosforu oraz Iloczyn wapniowo-fosforanowy wyjściowo oraz po 6 mies. (ogółem i w podgrupach);</li> <li>⊕ wyniki dotyczące redukcji iPTH o ≥30% po 6 mies.;</li> <li>⊕ odsetki chorych ze stężeniem iPTH zgodnym z/nieższym/wyższym w odniesieniu do wytycznych KDOQI po 6 mies.;</li> <li>⊕ częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz działań niepożądanych w czasie 6 mies.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ uwzględniono wszystkie punkty końcowe.</li> </ul>			

\*odsetki chorych przyjmujących dane leczenie towarzyszące po 6 mies. badania obliczono na podstawie populacji per protocol N=72;

Źródło: opracowanie własne

**Izquierdo 2012 [59]**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne**

**Przydział chorych do grup:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 6 pkt.

**Opis utraty chorych z badania:** nie utracono żadnego chorego;

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** 3 miesiące;

**Analiza statystyczna:** istotność statystyczną oceniono za pomocą testu Wilcozona dla par obserwacji;

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ chorzy z chorobą nerek wymagający leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc, wcześniej nieleczeni analogami lub pochodnymi wit. D;
- ⊗ hemodializy 3 razy w tygodniu przez co najmniej 12 mies. przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ stężenie PTH  $\geq$  300 pg/ml, wapnia  $\geq$  8 mg/dl oraz fosforu  $\leq$  5,5 mg/dl.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	
Liczba chorych	19	
Średnia wieku (SD) [lata]	68 (13,5)	
Liczba mężczyzn, n (%)	15 (78,9)	
Rasa, n (%)	b/d	
Mediana czasu hemodializy (zakres) [mies.]	43,1 (12; 121)	
Średnie stężenie PTH w surowicy (SD) [pg/ml]	441 (221)	
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	8,59 (0,58)	
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SD) [mg/dl]	4,25 (0,71)	
Uprzednie leczenie nadczynności przytarczyc, n (%)	Leki chelatujące wapń	6 (31,6)
	Inne leki chelatujące	12 (63,2)
	Kalcymimetyki	1 (5,3)

**Izquierdo 2012 [59]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** PAR podawany dożylnie zależnie od stężenia wapnia, fosforu oraz PTH w surowicy. Chorzy ze stężeniem PTH  $\geq 300$  pg/ml, wapnia  $\leq 9,5$  mg/dl oraz fosforu  $\leq 4,5$  mg/dl otrzymywali 15  $\mu$ g tygodniowo, podczas 3 sesji hemodializy. Chorzy ze stężeniem PTH  $\geq 300$  pg/ml, wapnia  $> 9,5$  mg/dl oraz fosforu  $> 4,5$  mg/dl otrzymywali 7,5  $\mu$ g tygodniowo, podczas 3 sesji hemodializy.

**Leczenie towarzyszące:** wszystkie terapie otrzymywane przez chorych przed badaniem zostały utrzymane bez zmian. Wszyscy chorzy otrzymywali epoetynę alfa w średniej dawce (SD) 5842 (3610) j.m. na tydzień w podaniu podskórnym. Na 2 mies. przed rozpoczęciem badania oraz przez cały okres jego trwania 52,6% chorych otrzymywało żelazo (5 mg/tydz. W podaniu dożylnym). Ponadto 63,2% chorych stosowało statyny w terapii dyslipidemii, a 15,8% chorych stosowało Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę II lub blokery receptora angiotensyny.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki dotyczące stężenia PTH, wapnia oraz fosforu wyjściowo oraz po 3 mies.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki dotyczące stresu oksydacyjnego wyjściowo oraz po 3 mies.;
- ⊕ wyniki dotyczące markerów zapalenia wyjściowo oraz po 3 mies.

Źródło: opracowanie własne

**Lindberg 2001 [62]**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte, długookresowe, wieloośrodkowe**

**Przydział chorych do grup:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*

**Skala NICE:** 6 pkt.

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie utracono 97 (59,1%) z 164 chorych, brak dodatkowy danych dotyczących powodu przerwania udziału w badaniu;

**Klasyfikacja AOTM:** niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;

**Sponsor:** Abbott Laboratories, Abbott Park, IL

**Liczba ośrodków:** 20 (USA);

**Okres obserwacji:** 13 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p \leq 0,050$ ;

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ osoby w wieku  $\geq 18$  lat chorujące na wtórną nadczynność przytarczyc poddawane hemodializom z przewidywaną kontynuacją hemodializowania jeszcze przez co najmniej 12 mies.;
- ⊕ wyjściowe stężenie w surowicy wapnia  $< 11,5$  mg/dl, Iloczyn wapniowo-fosforanowy  $\leq 75$ , iPTH  $\geq 300$  pg/ml;
- ⊕ negatywny test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ stężenie  $< 300$  pg/ml lub Iloczyn wapniowo-fosforanowy  $> 70$  u chorzy wcześniej nieleczonych wit. D.;
- ⊕ reakcje alergiczne na kalcytriol lub inne pochodne wit. D w wywiadzie;
- ⊕ uprzednie stosowanie parykalcytolu w ramach badania klinicznego;
- ⊕ chorzy wymagający ciągłego stosowania leku wiążących fosforany zawierające aluminium;
- ⊕ chorzy wymagający przez cały okres obserwacji terapii kalcytoniną lub glukokortykoidami (doustnie lub dożylnie) lub innymi lekami zaburzającymi metabolizm wapnia ( z wyłączeniem kobiet otrzymujących stabilną terapię z zastosowaniem progestinu lub estrogenu).

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	
Liczba chorych	164	
Średnia wieku (SD) [lata]	56,7 (1,04)	
Liczba mężczyzn, n (%)	85 (51,8)	
Rasa, n (%)	Afroamerykańska	119 (72,6)
	Biała	32 (19,5)
	Latynoska	8 (4,9)
	Inna	5 (3,0)
Czas hemodializowania, n (%) [lata]	<1	27 (16,5)
	1 do < 5	90 (54,9)
	5 do < 10	37 (22,6)
	$\geq 10$	10 (6,1)

<b>Lindberg 2001 [62]</b>		
Średnie stężenie iPTH w surowicy (SE) [pg/ml]	628,3 (27,65)	
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SE) [mg/dl]	9,06 (0,08)	
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SE) [mg/dl]	5,73 (0,12)	
Średni wynik iloczyn wapniowo-fosforanowy (SE)	51,73 (1,09)	
Uprzednio stosowane terapią wit. D*, n (%)	Kalcytriol dożylnie	134 (81,7)
	Kalcytriol doustnie	18 (11,0)
	Dihydrotachysterol doustnie	1 (0,6)
	Inne analogi wit. D	1 (0,6)
	Brak zastosowania analogów wit. D	20 (12,2)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> PAR w podaniu dożylnym, 2 do 3 razy w tygodniu w ciągu 30 min. po zakończeniu sesji hemodializy. Rekomendowana dawka początkowa zamieszczona w protokole badania wynosiła 0,04±024µg/kg, przy czym ostatecznie była zależna od decyzji badacza i wynosiła 0,04–0,393µg/kg. Dawkę początkową utrzymywano przez co najmniej 1 tydzień. Dawki zwiększające wynosiły 0,04 µg/kg tygodniowo, aż do osiągnięcia pożądanego stężenia iPTH. Średnia dawka w czasie obserwacji wynosiła 7,5µg (0,10µg/kg). Jeśli przed rozpoczęciem badania chory stosował kalcytriol, dihydrotachysterol, alfakalcydol lub kalcytoninę musiał przejść 2-tygodniowy okres wymycia.</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> dozwolone było zastosowanie krótkotrwałego (2 razy w ciągu 6 mies. każdorazowo przez nie dłużej niż 3 mies.) przyjmowania glinowych leków wiążących fosforany.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego wyjściowo oraz po 6 i 13 mies.;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia fosfatazy alkalicznej po 9 mies.;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego wyjściowo oraz po 13 mies. w podgrupie chorych z hipokalcemią oraz hiperfosfatemią;</li> <li>⊗ odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem iPTH, wapnia, fosforu i iloczynu wapniowo-fosforanowego po 13 mies.;</li> <li>⊗ częstość występowania hiperkalcemii i hiperfosfatemii w czasie okresu obserwacji;</li> <li>⊗ częstość występowania zgonów oraz zdarzeń niepożądanych w czasie 13 mies.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia oraz fosforu wyjściowo oraz po 1 do 5 oraz 7 do 12 mies. dla chorych, którzy ukończyli cały okres obserwacji;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia iloczynu wapniowo-fosforanowego wyjściowo oraz po 1 do 13 mies. dla chorych, którzy ukończyli cały okres obserwacji (brak przedstawienia miar rozrzutu).</li> </ul>		

\*chory mógł przyjmować jedną, więcej niż jedną lub żadnej z wymienionych terapii;

Źródło: opracowanie własne

Llach 2001 [63]	
METODYKA	
<p><b>Badanie prospektywne, jednoramiennie, otwarte</b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: **  <b>Skala NICE:</b> 6 pkt.  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> łącznie utracono 4 (10,8) z 37 chorych, brak dodatkowy danych dotyczących powodu przerwania udziału w badaniu;  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> niemożliwe jest zaklasyfikowanie tego badania wg klasyfikacji AOTM;  <b>Sponsor:</b> w części wsparte przez Abbott Laboratories, Abbott Park, IL  <b>Liczba ośrodków:</b> 3 stacje dializ w 2 ośrodkach medycznych (USA);  <b>Okres obserwacji:</b> 16 miesięcy;  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy z utrzymującą się co najmniej 6 mies. umiarkowaną lub ciężką wtórną nadczynnością przytarczyc (stężenie iPTH <math>\geq 600</math> pg/ml), pomimo leczenia kalcytriolem w podaniu dożylnym.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)
Liczba chorych	37
Średnia wieku (SD) [lata]	56 (10)
Liczba mężczyzn, n (%)	17 (45,9)
Rasa, n (%)	10 (27,0)
	27 (72,9)
Zakres czasu hemodializy [lata]	2 – 7
Średnie stężenie iPTH w surowicy (SD) [pg/ml]	901 (58)
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	9,4 (0,2)
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SD) [mg/dl]	6,1 (0,2)
Uprzednie leczenie kalcytriolem, n (%)	37 (100,0)
Ostatnia średnia dawka kalcytriolu [μg/dializę]	3,2 (1,6)
INTERWENCJA	
<p><b>Interwencja badana:</b> leczenie rozpoczęto zamianą kalcytriolu i.v. na parykalcytol i.v. przy zastosowaniu dawki w stosunku 1:4 (CAL-PAR) u pierwszych 14 chorych, średnia dawka początkowa wynosiła <math>16 \pm 3 \mu\text{g}</math>. Uznano jednak, że dawka ta jest za wysoka i u kolejnych 23 chorych zastosowano dawkę początkową w stosunku 1:3, w tej grupie średnia dawka początkowa wynosiła <math>7 \pm 4 \mu\text{g}</math>. Dawkę początkową utrzymywano co najmniej 4 tygodnie. Kolejne dawki zależne były od stężenia iPTH, wapnia i fosforu w surowicy. Dawki podtrzymujące były ustalane przez lekarza prowadzącego współmiernie do wyników stężenia iPTH.            Terapię PAR i.v. rozpoczynano gdy stężenie fosforu w surowicy chorych wynosiło mniej niż 6,5 mg/dl.  <b>Leczenie towarzyszące:</b> u chorych z podwyższonym stężeniem fosforu stosowano leki wiążące fosforany (octan wapnia oraz węglan magnezu, które u 18 chorych zamieniono na sewelamer).</p>	

**Llach 2001 [63]**

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ wyniki dotyczące stężenia PTH, wapnia oraz fosforu wyjściowo oraz po 6, 12 i 16 mies.;
- ⊕ odseteki chorych z hiperkalcemią i hiperfosfatemią w czasie okresu obserwacji.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊕ związek stężenia iPTH oraz wapnia u chorych, u których wytworzyła się hiperkalcemia w czasie pierwszych 2 mies. terapii (stosunek dawki 1:4);
- ⊕ zmiana stężenie iPTH u chorych po 2 mies. terapii (stosunek dawki 1:3);
- ⊕ zmiana stężenia iPTH u chorych z wyjściowym iPTH > 800 pg/ml lub w zakresie od 600 do 800 pg/ml (brak miar rozrzutu na przedstawionym wykresie).

Źródło: opracowanie własne

Badanie <i>Mittman 2006</i> [64] oraz publikacja <i>Mittman 2010</i> [65]		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe, typu <i>switch</i></b>  <b>Przydział chorych do grup:</b> zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;  <b>Skala NOS:</b>            Dobór próby: ***            Porównywalność: n/d            Punkt końcowy: ***  <b>Skala NICE:</b> 5 pkt.  <b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d  <b>Klasyfikacja AOTM:</b> IVC  <b>Sponsor:</b> Kidney and Urology Foundation of America oraz Nephrology Foundation of Brooklyn;  <b>Liczba ośrodków:</b> 1 (USA)  <b>Okres obserwacji:</b> 6 lub 12 miesięcy terapii CAL, a następnie zmiana terapii na PAR – kolejne 6 i 12 miesięcy;*  <b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math>;</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dorośli chorzy;</li> <li>⊕ hemodializowani;</li> <li>⊕ stwierdzona wtórna nadciężność przytarczyc;</li> <li>⊕ terapia CAL i.v. przez co najmniej 6/12 miesięcy.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ terapia kalcymimetykami.</li> </ul>		
Dane demograficzne		
Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	
	Okres obserwacji 6 mies.	Okres obserwacji 12 mies.
Liczba chorych	73	59
Średnia wieku (SD) [lata]	61 (14)	63 (12)
Liczba mężczyzn, n (%)	31 (42,5)	24 (40,7)
Rasa, n (%)	Afroamerykanie	58 (79,5)
	Biała	4 (5,5)
	Latynoska	7 (9,6)
	Inne	4 (5,5)
Średni czas hemodializy [mies.] (SD)	58,1 (59,2)	67 ( 61)
Średnie stężenie iPTH w surowicy [pg/ml] (SD)	b/d	b/d
Średnie stężenie wapnia w surowicy [mg/dl] (SD)	b/d	b/d
Średnie stężenie fosforu w surowicy [mg/dl] (SD)	b/d	b/d
Mediana iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	b/d	b/d
Uprzednie leczenie nadciężności przytarczyc, n (%)	b/d	b/d



Badanie <i>Mittman 2006</i> [64] oraz publikacja <i>Mittman 2010</i> [65]		
Brak stosowania kalcymimetyków przed badaniem oraz w jego trakcie, n (%)	73 (100,0)	59 (100,0)
<b>INTERWENCJA</b>		
<b>Interwencja badana:</b> PAR i.v. (brak precyzyjnych danych na temat sposobu dawkowania leku); <b>Leczenie towarzyszące:</b> b/d.		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<b>Uwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia biPTH, wapnia, fosforu, iloczony wapniowo-fosforanowego oraz fosfatazy alkalicznej po 6, 12 mies.;</li> <li>⊗ częstość występowania epizodów hiperkalcemii, hiperfosfatemii oraz podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 12 mies..</li> </ul>		
<b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszystkie wyniki dotyczące terapii CAL w czasie 6 i 12 mies.;</li> <li>⊗ liczba opuszczonych dawek PAR w czasie 6 i 12 mies.</li> </ul>		

\*w publikacji *Mittman 2006* przedstawiono wyniki po 6 mies., natomiast w publikacji *Mittman 2010* po 12 mies.;

Źródło: opracowanie własne

**Tonbul 2012 [67]**

**METODYKA**

**Badanie prospektywne, jednoramienne, otwarte**

**Przydział chorych do grup:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 6 pkt.

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie utracono 3 (7,0%) z 43 chorych, z czego 1 (2,3%) z powodu zgonu, a 2 (4,7%) z powodu utraty w okresie obserwacji;

**Klasyfikacja AOTM:** IVC

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** 2 stacje dializ (Turcja);

**Okres obserwacji:** 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** istotność statystyczną oceniono za pomocą testu Wilcozona dla par obserwacji;

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ dorośli chorzy poddawani hemodializom podtrzymującym co najmniej od roku;
- ⊕ utrzymująca się co najmniej 6 mies. wtórna nadczynność przytarczyc (stężenie iPTH > 300 pg/ml), pomimo leczenia kalcytriolem w podaniu dożylnym (z powodu nietolerancji lub braku skuteczności leczenia pomimo zastosowania maksymalnie dopuszczalnej dawki leku tj. do 9µg/tydz. przez co najmniej 6 mies., a także wprowadzenia zmian żywieniowych obniżających stężenie fosforu oraz zastosowania leków wiążących fosforany);

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)	
Liczba chorych	40	
Średnia wieku (SD) [lata]	53 (17)	
Liczba mężczyzn, n (%)	22 (55,0)	
Rasa, n (%)	b/d	
Średni czas hemodializy [mies.]	72 (52)	
Średnie stężenie iPTH w surowicy (SD) [pg/ml]	747 (497)	
Średnie stężenie wapnia w surowicy (SD) [mg/dl]	8,9 (0,8)	
Średnie stężenie fosforu w surowicy (SD) [mg/dl]	4,6 (1,1)	
Średni wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego (SD)	41,1 (11,6)	
Stosowanie doustnych leków wiążących fosforany, n (%)	Ogółem	40 (100,0)
	Zawierających wapń	26 (65,0)
	Sewelamer	8 (20,0)
	Sewelamer + leki zawierające wapń	6 (15,0)

**Tonbul 2012 [67]**

**INTERWENCJA**

**Interwencja badana:** leczenie rozpoczęto zamianą kalcytriolu i.v. na parykalcytol i.v. przy zastosowaniu dawki w stosunku 1:3 (CAL:PAR), po 4 tygodniach okresu wymycia. Średnia dawka początkowa wynosiła  $23 \pm 7 \mu\text{g}/\text{tydzień}$ . Dawkę początkową utrzymywano co najmniej 4 tygodnie. Średnia dawka podtrzymująca wynosiła  $11 \pm 4 \mu\text{g}/\text{tydzień}$ . Ponadto 32 (80,0%) chorych otrzymywało PAR z przerwami w przebiegu terapii (mediana przerwy w leczeniu wyniosła 4 mies., mediana liczby przerw wniosła 2).

**Leczenie towarzyszące:** wszystkie terapie (w tym leki wiążące fosforany) otrzymywane przez chorych przed badaniem zostały utrzymane bez zmian.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Uwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH, wapnia, fosforu oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego wyjściowo oraz po 12 mies.;
- ⊗ odsetki chorych ze stężeniem iPTH zgodnym z/nieższym/wyższym w odniesieniu do wytycznych KDOQI po 3, 6 i 12 mies.;
- ⊗ częstość występowania hiperkalcemii i hiperfosfatemii w czasie okresu obserwacji.

**Nieuwzględnione punkty końcowe:**

- ⊗ wyniki dotyczące stężenia iPTH po 1 do 11 mies. (brak możliwości odczytania wyników z wykresu);
- ⊗ wyniki dotyczące stężenia wapnia oraz fosforu po 3, 6 i 9 mies. (brak miar rozrzutu na wykresie);
- ⊗ odsetek chorych ze stężeniem iPTH zgodnym z/nieższym/wyższym w odniesieniu do wytycznych KDOQI po 9 mies.

Źródło: opracowanie własne

**Vulpio 2011 [68]**

**METODYKA**

**Badanie obserwacyjne, prospektywne (z uwzględnieniem danych zebranych retrospektywnie dla terapii CAL przed zmianą terapii na PAR), jednoramienne, typu *switch***

**Przydział chorych do grup:** zgodnie z kryteriami włączenia, brak dodatkowych danych;

**Skala NOS:**

Dobór próby: \*\*

Porównywalność: n/d

Punkt końcowy: \*\*\*

**Skala NICE:** 6 pkt.

**Opis utraty chorych z badania:** łącznie z badania utracono 10 chorych (33,3%), z czego 4 w czasie pierwszych 6 miesięcy trwania badania (2 z powodu niepowodzenia terapii i zmiany terapii na inną, 1 z powodu braku tolerancji PAR objawiającej się zawrotami głowy, nudnościami i wymiotami, 1 z powodu utraty z okresu obserwacji na skutek zabiegu przeszczepienia nerki po miesiącu od rozpoczęcia terapii) oraz 6 w czasie kolejnych 6 miesięcy terapii z powodu jej niepowodzenia (u 3 chorych przeprowadzono paratyroidektomię oraz u 3 dokonano zmiany terapii na CIN);

**Klasyfikacja AOTM:** IVC

**Sponsor:** b/d

**Liczba ośrodków:** b/d

**Okres obserwacji:** 6 miesięcy terapii CAL, a następnie zmiana terapii na PAR – 12 miesięcy;

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ ;

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ dorośli chorzy;
- ⊕ hemodializowani;
- ⊕ stwierdzona wtórna nadczynność przytarczyc;
- ⊕ terapia CAL i.v. przez co najmniej 6 miesięcy;
- ⊕ stężenie iPTH przed leczeniem powyżej 300 pg/ml;
- ⊕ stężenie wapnia w surowicy w zakresie od 8,0 do 15,0 mg/dl;
- ⊕ iloczyn iloczyn wapniowo-fosforanowy poniżej 70.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ b/d.

**Dane demograficzne**

Parametr	Grupa badana (PAR i.v.)
Liczba chorych	30
Średnia wieku (SD) [lata]	63,4 (15,1)
Liczba mężczyzn, n (%)	11 (36,7)
Rasa, n (%)	b/d
Średni czas hemodializy [lata] (SD)	3,6 ( 2,4)
Średnie stężenie iPTH w surowicy [pg/ml] (SD)	559,9 (270,4)
Średnie stężenie wapnia w surowicy [mg/dl] (SD)	9,4 (0,6)
Średnie stężenie fosforu w surowicy [mg/dl] (SD)	5,0 (1,4)
Mediana iloczynu wapniowo-fosforanowego [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]	b/d
Uprzednie leczenie nadczynności przytarczyc, n (%)	b/d

Vulpio 2011 [68]
INTERWENCJA
<p><b>Interwencja badana:</b> PAR podawany dożylnie; dawka tygodniowa leku była zwiększana bądź redukowana o 0,04 µg/kg co 4 tygodnie. Dawka leku była dostosowywana: jeżeli stężenie wapnia wynosiło poniżej 10,5 mg/dl a iloczyn iloczyn wapniowo-fosforanowy wynosił poniżej 70 to dawka leku była:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększana jeśli spadek stężenia iPTH był niższy niż 30% względem wartości początkowej lub</li> <li>• zmniejszana, jeśli stężenie iPTH uległo redukcji powyżej 60% względem wartości początkowej lub</li> <li>• nie zmieniano dawki leku jeżeli stężenie iPTH uległo redukcji w przedziale 30% do 60% (w stosunku do wartości początkowej).</li> </ul> <p>Średnia (SD) dawka początkowa wynosiła 10(5) µg/tydz. Natomiast kolejne dawki w 6 mies. wynosiły średnio (SD) 12(7) µg/tydz., a w 12 mies. 10,5(4) µg/tydz.</p> <p><b>Leczenie towarzyszące:</b> suplementacja wapniem z użyciem leków wapniowych wiążących fosforany była przerywana jeśli stężenie Ca w surowicy wynosił powyżej 10,1 mg/dl; jeżeli stężenie fosforu w surowicy wynosiło powyżej 5,5 mg/dl chorzy otrzymywali sewelamer; jeżeli pomimo stosowania maksymalnych dawek sewelameru i węglanu wapnia stężenie fosforu w surowicy utrzymywało się na poziomie powyżej 8,0 mg/dl chorym podawano krótkotrwale niskie dawki leków wiążących fosforany (zawierających glin).</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p><b>Uwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia PTH, wapnia, fosforu oraz fosfatazy alkalicznej wyjściowo oraz po 6, 12 mies.;</li> <li>⊗ odsetki chorych ze stężeniem iPTH w podziale na zakresy w czasie 6 i 12 mies.;</li> <li>⊗ częstość występowania odpowiedzi na leczenie w czasie 6 i 12 mies.;</li> <li>⊗ częstość występowania hiperkalcemii i hiperfosfatemii w czasie 6 i 12 mies.</li> </ul> <p><b>Nieuwzględnione punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wszystkie wyniki w podgrupach wyznaczonych ze względu na wielkość przytarczyc;</li> <li>⊗ wszystkie wyniki dotyczące terapii CAL;</li> <li>⊗ wyniki dotyczące stężenia PTH, wapnia, fosforu oraz fosfatazy alkalicznej po 1-5. oraz 7-11 mies. (brak możliwości odczytu wyników).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne

## 18.6. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 81.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Cozzolino 2008 [77]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego
<i>Cozzolino 2008b [78]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego
<i>de Borst 2013 [79]</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący parakalcytolu podawanego drogą doustną
<i>Drueke 2005 [80]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Dyer 2013 [81]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego
<i>Rosery 2006 [82]</i>	Niewłaściwa metodyka	Analiza ekonomiczna
<i>Tentori 2007 [83]</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 82.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap**

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Agarwal 2011</i> [84]	Niewłaściwa populacja	PNN w 3-4 stadium zaawansowania
<i>Beaubrun 2013</i> [85]	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym punkty końcowe dotyczyły spożycia różnych form analogów witaminy D
<i>Blanco-García 2012</i> [86]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych z PNN w 4-5 stadium zaawansowania odnoszące się do oceny redukcji albuminurii
<i>Capuano 2009</i> [87]	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych leczonych różnymi metodami dializy (spośród 12 tylko 4 hemodializa, 5 hemodiafiltracja, 2 biofiltracja i 1 hemofiltracja)
<i>Cozzolino 2008a</i> [88]	Niewłaściwa metodyka	Opis przypadku
<i>Donate-Correa 2014</i> [89]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym PAR podawany był doustnie chorym z PNN w 3-4 stadium zaawansowania
<i>Douthat 2013</i> [90]	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym stosowano różne rodzaje analogów witaminy D; wyniki nie zostały przedstawione w podziale ze względu na zastosowaną interwencję
<i>Fusaro 2011</i> [91]	Niewłaściwa metodyka	Badanie dotyczące porównania PAR vs CIN, w którym w każdej z grup uczestniczyło 5 chorych. Ponadto dodatkowo chorzy otrzymywali EPO. Głównym celem badania była ocena wpływu leczenia wtórej nadczynności u chorych dializowanych z anemią
<i>Hung 2013</i> [92]	Niewłaściwa metodyka	Badanie randomizowane, pilotażowe dotyczące porównania PAR vs CIN, w którym uczestniczyło po 5 chorych w grupie.
<i>Lazar 2007</i> [93]	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym zastosowano terapię PAR i CIN. Brak prezentacji wyników w podziale ze względu na interwencję
<i>Mazzaferro 2011</i> [94]	Niewłaściwy komparator	Badanie, w ramach którego w badaniu ankietowym w grupach kontrolnych stosowano kalcytriol i kalcymimetyki. Oceniano częstość stosowania poszczególnych leków oraz wpływ leczenia na KDOQI
<i>Mitsopoulos 2006</i> [95]	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania 2 różnych sposobów dawkowania PAR

<b>Badanie</b>	<b>Powód wykluczenia</b>	<b>Komentarz</b>
<i>Moe 2013 [96]</i>	Niewłaściwy komparator	Publikacja zawierająca dane na temat badania dotyczącego porównania PAR względem placebo oraz badania porównującego CIN względem PLC u chorych z PNN w 3-4 stopniu zaawansowania.
<i>Saab 2007 [97]</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie dotyczące terapii z zastosowaniem ergokalcyferolu
<i>Shinaberger 2008 [98]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania parykalcytolu względem braku leczenia
<i>Shuja 2003 [99]</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie dotyczące chorych poddawanych dializie otrzewnowej
<i>Staniforth 2005 [100]</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym analizowano inny niż zalecany w CHPL schemat dawkowania PAR
<i>Ureña-Torres 2013 [101]</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie, w którym oceniano cynakalcet w skojarzeniu z witaminą D wśród chorych stosujących się do zaleceń leczenia i chorych niestosujących się do zaleceń leczenia
<i>Yan 2014 [102]</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie dotyczące porównania dwóch sposobów dawkowania PAR

Źródło: opracowanie własne



## 18.7. Charakterystyka Programu lekowego

Tabela

83.

**Program lekowy Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)**

ZAKRES SWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
SWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) wtórna nadczynność przytarczyc;            2) długotrwałe leczenie hemodializa z powodu schyłkowej niewydolności nerek;            3) przeciwwskazania do zastosowania innych opcji terapeutycznych (np. dla paratyroidektomii);            4) stężenie iPTH &gt; 500pg/ml.</p>	<p>Zalecana dawka początkowa cynakalcetu u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę cynakalcetu można zwiększać co 2-4 tygodnie aż do maksymalnej dawki 180 mg raz na dobę w celu osiągnięcia pożądanego stężenia hormonu przytarczyc (PTH) u dializowanych pacjentów, czyli 150-300pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH).</p>	<p><b>1. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) stężenie iPTH - przez 1-4 tygodnie od rozpoczęcia leczenia następnie kontrola co 1-3 miesiące;            2) stężenie w surowicy lloczyn wapniowo-fosforanowy;            3) stężenie wapnia w surowicy;            4) stężenie fosforu w surowicy.</p>
<p><b>2. Kryteria wyłączenia</b></p> <p>1) osiągnięcie normalizacji wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej zgodnie z aktualnymi wytycznymi KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative - US National Kidney Foundation);            2) przeszczepienie nerki;            3) nadwrażliwość na lek lub substancje pomocnicze;            4) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia.</p>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [26]

## 18.8. Skale oceny jakości badań

**Tabela**  
**Kryteria Cook**

84.

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

85.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

86.

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela** **87.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych**

**SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KAHORTOWE**

Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

**Dobór próby**

1) Reprezentatywność kohorty narażonej

- a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ (proszę wypisać) w danej społeczności \*
- b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego \_\_\_\_\_ w danej społeczności \*
- c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
- d) nie określono metody doboru kohorty

2) Dobór kohorty bez narażenia

- a) z tej samej co narażona kohorta \*
- b) z innego środowiska (z innej populacji)
- c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia

3) Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) \*
- b) ustrukturyzowany wywiad \*
- c) raportowane przez chorego w formie pisemnej
- d) nie określono

4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania

- a) tak \*
- b) nie

**Porównywalność**

1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono \_\_\_\_\_ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) \*
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) \*

**Punkt końcowy**

1) Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem \*
- b) odwołanie do dokumentacji \*
- c) raportowane przez chorego
- d) nie określono

2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) \*
- b) nie

3) Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych \*
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > \_\_\_\_ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych \*
- c) < \_\_\_\_% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych
- d) nie określono

**Tabela**

**88.**

**Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE**

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie z randomizacją = jakość wysoka</li> <li>– badanie obserwacyjne = jakość niska</li> <li>– jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska</li> </ul>
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania</li> <li>– ważna niezgodność wyników (–1)</li> <li>– umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych</li> <li>– nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1)</li> <li>– duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)</li> </ul>
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> <li>– silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;2 (albo &lt;0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników <math>\geq 2</math> badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1)</li> <li>– bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne &gt;5 (albo &lt;0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2)</li> <li>– wykazanie zależności efektu od dawki (+1)</li> <li>– wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)</li> </ul>

**Tabela**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

**89.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

<sup>4</sup> Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

## 19. Spis tabel

Tabela 1. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), poddawanych hemodializie .....	26
Tabela 2. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom .....	31
Tabela 3. Podsumowanie polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą chorobą nerek, poddawanych dializie .....	35
Tabela 4. Podsumowanie polskich rekomendacji, dotyczących finansowania leków stosowanych w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom .....	38
Tabela 5. Szczegóły dotyczące finansowania cynakalcetu ze środków publicznych w Polsce .....	46
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	59
Tabela 7. Wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	62
Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	68
Tabela 9. Punkty końcowe oceniane w badaniach z grupą kontrolną .....	74
Tabela 10. Punkty końcowe oceniane w badaniach jednoramiennych .....	75
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej .....	80
Tabela 12. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	84

---

Tabela 13. Odsetki chorych z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml oraz z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w czasie od 21 do 28 tygodnia na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ).....	84
Tabela 14. Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	85
Tabela 15. Odsetki chorych z hipokalcemią lub hiperkalcemią w czasie od 21 do 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	86
Tabela 16. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	86
Tabela 17. Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	87
Tabela 18. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	87
Tabela 19. Średnia zmiana stężenia FGF-23 w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Cozzolino 2014</i> ) .....	88
Tabela 20. Podsumowanie oceny skuteczności dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalctu p.o.....	90
Tabela 21. Częstość występowania zgonów w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ).....	92
Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 28 tygodni na podstawie badania <i>IMPACT SHPT</i> (publikacja <i>Ketteler 2012b</i> ) .....	93
Tabela 23. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalctu p.o.....	96
Tabela 24. Prawdopodobieństwo zgonu w czasie 18 mies. na podstawie badania <i>Branaccio 2011</i> .....	99

---

---

Tabela 25. Częstość przeprowadzania paratyroidektomii na podstawie badania <i>Schumock 2011</i> .....	100
Tabela 26. Czas do przeprowadzenia paratyroidektomii na podstawie badania <i>Schumock 2011</i> .....	100
Tabela 27. Częstość przeprowadzania paratyroidektomii ogółem oraz w podgrupach dla porównania PAR względem CIN na podstawie badania <i>Schumock 2011</i> .....	101
Tabela 28. Podsumowanie oceny skuteczności praktycznej dla porównania parykalcytolu i.v. względem cynakalcetu p.o.....	103
Tabela 29. Zmiany stężenia PTH w czasie 3, 6, 12, 16 oraz 18,3 mies. na podstawie badań <i>Barton Pai 2003, Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Lindberg 2001, Llach 2001</i> oraz <i>Tonbul 2012</i> .....	105
Tabela 30. Zmiana stężenia iPTH w podgrupie chorych z wyjściową hipokalcemią i hiperfosfatemią w czasie 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	107
Tabela 31. Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH w odniesieniu do wytycznych KDOQI w czasie 3, 6 i 12 mies. oraz do wytycznych KDIGO w czasie 12 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014, Fernstrom 2011</i> oraz <i>Tonbul 2012</i> .....	108
Tabela 32. Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem iPTH po 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	109
Tabela 33. Odsetek chorych z wynikiem stężenia iPTH w podziale na w zakresy w czasie 6 mies. na podstawie badania <i>Biggar 2014</i> .....	110
Tabela 34. Redukcja stężenia iPTH o co najmniej 30% i 60% w czasie 6 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> oraz <i>Fernstrom 2011</i> .....	111
Tabela 35. Odsetek chorych z brakiem skuteczności leczenia w czasie 16 mies. na podstawie badania <i>Llach 2001</i> .....	111
Tabela 36. Zmiany stężenia wapnia w surowicy w czasie 3, 6, 12 oraz 16 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014, Fernstrom 2011, Izquierdo 2012, Llach 2001</i> oraz <i>Tonbul 2012</i> .....	112

---



---

Tabela 37. Zmiana stężenia wapnia w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hipokalcemią w czasie 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	114
Tabela 38. Zmiana hiperkalcemii w czasie 6 miesięcy na podstawie badania <i>Biggar 2014</i>	114
Tabela 39. Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem wapnia w surowicy lub hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> oraz <i>Lindberg 2001</i> .....	115
Tabela 40. Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem wapnia w surowicy lub hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań <i>Llach 2001</i> i <i>Tonbul 2012</i> .....	115
Tabela 41. Częstość epizodów hiperkalcemii przy stężeniu iPTH poniżej 150 pg/ml w czasie 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	116
Tabela 42. Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia wapnia w surowicy o wartości co najmniej 11,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	116
Tabela 43. Odsetek chorych z epizodami hiperkalcemii w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	117
Tabela 44. Zmiany stężenia fosforu w surowicy w czasie od 3 do 18,3 mies. na podstawie badań <i>Barton Pai 2003</i> , <i>Biggar 2014</i> , <i>Fernstrom 2011</i> , <i>Izquierdo 2012</i> , <i>Llach 2001</i> oraz <i>Tonbul 2012</i> .....	118
Tabela 45. Zmiana hiperfosfatemii w czasie 6 miesięcy na podstawie badania <i>Biggar 2014</i> .....	119
Tabela 46. Zmiana stężenia fosforu w surowicy w podgrupie chorych z wyjściową hiperfosfatemią w czasie 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	119
Tabela 47. Odsetek chorych z rekomendowanym stężeniem fosforu w surowicy w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> oraz <i>Lindberg 2001</i> .....	120
Tabela 48. Odsetek chorych z hiperkalcemią w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badań <i>Llach 2001</i> i <i>Tonbul 2012</i> .....	120

---

---

Tabela 49. Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem stężenia fosforu w surowicy o wartości co najmniej 6,5 mg/dl w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	121
Tabela 50. Odsetek chorych z epizodami hiperfosfatemii w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	121
Tabela 51. Zmiana wyników iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 6, 12, 13 i 18,3 mies. na podstawie badań <i>Barton Pai 2003</i> , <i>Fernstrom 2011</i> , <i>Lindberg 2001</i> oraz <i>Tonbul 2012</i> .....	122
Tabela 52. Zmiana wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w podgrupach w czasie 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	123
Tabela 53. Odsetek chorych z rekomendowanym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego po 13 mies. na podstawie badania <i>Lindberg 2001</i> .....	124
Tabela 54. Odsetek chorych z co najmniej jednym wynikiem iloczynu wapniowo-fosforanowego o wartości co najmniej 70 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	124
Tabela 55. Odsetek chorych z epizodami podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie średnio 18,3 mies. na podstawie badania <i>Barton Pai 2003</i> .....	125
Tabela 56. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 6, 9 i 18,3 mies. na podstawie badań <i>Barton Pai 2003</i> , <i>Biggar 2014</i> i <i>Lindberg 2001</i> .....	126
Tabela 57. Częstość występowania zgonów w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> oraz <i>Lindberg 2001</i> .....	130
Tabela 58. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 6 i 13 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> , <i>Fernstrom 2011</i> oraz <i>Lindberg 2001</i> .....	131
Tabela 59. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 6 mies. na podstawie badań <i>Biggar 2014</i> i <i>Fernstrom 2011</i> .....	132

---

---

Tabela 60. Stężenie biPTH w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ) i <i>Vulpio 2011</i> .....	135
Tabela 61. Zmiana stężenia iPTH w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	136
Tabela 62. Odsetki chorych ze stężeniem iPTH w podziale na zakresy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	136
Tabela 63. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	137
Tabela 64. Stężenie wapnia w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ).....	137
Tabela 65. Częstość występowania epizodów hiperkalcemii na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ).....	138
Tabela 66. Zmiana stężenia wapnia w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	138
Tabela 67. Częstość występowania hiperkalcemii w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	139
Tabela 68. Stężenie fosforu w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ).....	139
Tabela 69. Częstość występowania hiperfosfatemii na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ).....	140
Tabela 70. Zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	140
Tabela 71. Częstość występowania hiperfosfatemii w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	141
Tabela 72. Wynik iloczynu wapniowo-fosforanowego w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ) .....	141

---

---

Tabela 73. Częstość epizodów podwyższonego wyniku iloczynu wapniowo-fosforanowego w czasie 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ) .....	142
Tabela 74. Stężenie fosfatazy alkalicznej w surowicy w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Mittman 2006</i> (publikacja <i>Mittman 2010</i> ) .....	142
Tabela 75. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 6 i 12 mies. na podstawie badania <i>Vulpio 2011</i> .....	143
Tabela 76. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych parykalcytolem.....	146
Tabela 77. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla parykalcytolu w populacji docelowej.....	156
Tabela 78. Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ... 160	
Tabela 79. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap .....	162
Tabela 80. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	163
Tabela 81. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap.....	189
Tabela 82. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap.....	191
Tabela 83. Program lekowy <i>Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)</i> .....	193
Tabela 84. Kryteria Cook.....	194
Tabela 85. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	194
Tabela 86. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	194

---

---

Tabela 87. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych .....	195
Tabela 88. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	196
Tabela 89. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	197

---

---

## 20. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – I etap .....51
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych do przeglądu systematycznego – II etap .....57
-

---

## 21. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Rekomendacja nr 117/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”*,  
[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/071/REK/RP\\_109\\_2012\\_Zemplar.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/REK/RP_109_2012_Zemplar.pdf)  
(data dostępu: 30.04.2014 r.)
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko nr 9/03/2009 roku w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek, leczonych długotrwale dializą*,  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko\\_rk\\_aotm\\_9\\_03\\_2009\\_cynakalcet\\_Mimpara.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_9_03_2009_cynakalcet_Mimpara.pdf) (data dostępu: 30.04.2014 r.)
  3. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 127/2012 z dnia 19 listopada 2012 roku w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Zeplar (paricalcitol) we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializom*,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/071/SRP/071\\_SRP\\_U\\_31\\_353\\_121119\\_stanowisko\\_127\\_Zemplar.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/SRP/071_SRP_U_31_353_121119_stanowisko_127_Zemplar.pdf) (data dostępu: 30.04.2014 r.)
  4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Uchwała nr 38/10/2008 z dnia 2008 roku w sprawie finansowania cynakalcetu (Mimpara®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek leczonych długotrwale dializą*,  
[http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_38\\_10\\_2008\\_cynakalcet\\_Mimpara.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_38_10_2008_cynakalcet_Mimpara.pdf) (data dostępu: 30.04.2014 r.)
  5. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wniosek o objęcie refundacją leku Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom*,  
*Analiza weryfikacyjna*,  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/071/AWA/071\\_AWA\\_DS\\_433\\_07\\_Zemplar\\_WNP\\_2012.09.13.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/AWA/071_AWA_DS_433_07_Zemplar_WNP_2012.09.13.pdf) (data dostępu: 30.04.2014 r.)
-

- 
6. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
  7. All Wales Medicines Strategy Group, *Final Appraisal Report: Paricalcitol (Zemplar®) capsules for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency*, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=File%2F369> (data dostępu 26.04.2014 r.)
  8. Bożentowicz-Wikarek M., Kocelak P., Chudek J., *FGF-23 jako marker upośledzenia filtracji kłębuszkowej*, *Nefrol Dial Pol* 2011, 15, 53-56; [http://wple.net/nefrologia/nef\\_numery-2011/a-nefro-1-2011/53-56.pdf](http://wple.net/nefrologia/nef_numery-2011/a-nefro-1-2011/53-56.pdf) (data dostępu 26.04.2014 r.)
  9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfadiol® (alfakalcydol)
  10. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
  11. Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012*, *Medycyna Praktyczna 2012*, IVC (3.2.) str. 1215 oraz VC (2.) str. 1407
  12. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
  13. Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK), *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2010, 14(1): 1-5
  14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 20.04.2014)
  15. Ho Ch. P., Au Y. F., *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease – recent paradigm shift in clinical management*, *The Hong Kong Medical Association CME Bulletin* marzec 2009
  16. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
-



- 
17. Japanese Society for Dialysis Therapy, *Clinical Practice Guideline for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Dialysis Patients*, Therapeutic Apheresis and Dialysis 2008, 12(6):514–525
  18. Kidney Disease Improving Global Outcomes, *KDIGO Clinical Practice Guideline 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, August 2009, volume 76, supplement 113
  19. Kołcz M., Bała M., Jaeschke R., *Jaki jest związek stężeń fosforu, parathormonu i wapnia w surowicy z ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych na przewlekłą chorobą nerek?*, <http://www.mp.pl/artykuly/59773.html> (data dostępu: 20.05. 2014 r.)
  20. Myśliwiec M., Drabczyk R., Grenda R., *Przewlekła niewydolność nerek*, <http://nefrologia.mp.pl/choroby/chorobyudoroslych/show.html?id=51919> (data dostępu: 22.04.2014 r.)
  21. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy*, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11608/33857/33857.pdf> (data dostępu: 21.04.2014 r.)
  22. National Kidney Foundation, *KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease*, [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_pedbone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/index.htm) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
  23. National Kidney Foundation, *KDOQI: Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease*, [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/index.htm) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
  24. National Kidney Foundation, *Parathyroid Hormone and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease Stage 5D*, [http://www.kidney.org/professionals/tools/pdf/02-10-4899\\_GB\\_SHPT-PTH\\_v8.pdf](http://www.kidney.org/professionals/tools/pdf/02-10-4899_GB_SHPT-PTH_v8.pdf) (data dostępu: 20.05 2014 r.)
  25. Nowicki M., *Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc*, Forum Nefrologiczne 2009, tom 2, nr 4, 222–226
  26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.
-

- 
27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Paricalcitol, capsule, 1 microgram and 2 micrograms, Zemplar®  
[https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B76AF75E649D0839CA257BF0001C9693/\\$File/Paricalcitol%20ZEMPLAR%20Abbott%207-2%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B76AF75E649D0839CA257BF0001C9693/$File/Paricalcitol%20ZEMPLAR%20Abbott%207-2%202011-03%20PSD%20FINAL.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Paricalcitol, injection, 2 micrograms in 1 ml and 5 micrograms in 1 ml; capsules, 1 microgram, 2 micrograms, Zemplar® [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6C3F09DFF7643582CA257BF0002179C2/\\$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6C3F09DFF7643582CA257BF0002179C2/$File/Paricalcitol%20Abbott%20PSD%207-6%202009-03%20Final.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
29. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Paricalcitol, capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar® [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ED92C34645AAE40DCA257BF0001C1D4F/\\$File/pbac-psd-paricalcitol-mar08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ED92C34645AAE40DCA257BF0001C1D4F/$File/pbac-psd-paricalcitol-mar08.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
30. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Paricalcitol, injection, 5 micrograms in 1 ml and 10 micrograms in 2ml; capsules, 1 microgram, 2 micrograms and 4 micrograms, Zemplar®  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/300A4C3DE89F984FCA257BF000191698/\\$File/Paricalcitol%20Zemplar%20PSD%205.9%20&%205.17%20Abbott%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/300A4C3DE89F984FCA257BF000191698/$File/Paricalcitol%20Zemplar%20PSD%205.9%20&%205.17%20Abbott%20FINAL.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
31. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Cinacalcet hydrochloride, tablets, 30 mg, 60 mg and 90 mg, Sensipar®,  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/08DE8007E8766F85CA257BF000199D1B/\\$File/Cinacalcet%20SENSIPAR%20Amgen%207.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/08DE8007E8766F85CA257BF000199D1B/$File/Cinacalcet%20SENSIPAR%20Amgen%207.1%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
32. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Cinacalcet hydrochloride, tablets, 30 mg, 60 mg and 90 mg, Sensipar®,  
[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/162CE3524A87152FCA257BF0001F9708/\\$File/Cinacalcet.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/162CE3524A87152FCA257BF0001F9708/$File/Cinacalcet.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
33. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Cinacalcet hydrochloride, tablets, 30 mg, 60 mg and 90 mg, Sensipar®,
-

- 
- [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4906B626CC49D48ECA257BF000204595/\\$File/cinacalcet.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/4906B626CC49D48ECA257BF000204595/$File/cinacalcet.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
34. Pietkiewicz M., Nienartowicz E., Sokołowska-Dąbek D. i in., *Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne*, Postępy Hig Med Dosw (online) 2010; 64:555 – 567
35. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 19.04.2014 r.)
36. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf) (data dostępu 22.04.2014 r.)
37. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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
38. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R. i in., *Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009*, Gdańsk 2012
39. Rutkowski B. (red.), *Dializa pozaustrojowa - 2014*, Biblioteka pisma Forum Nefrologiczne
40. Saliba W., El-Haddad B., *Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment*, <https://ssl.wum.edu.pl/content/22/5/DanaInfo=.awxyCnfhmuly2s+574> (data dostępu: 21.04.2014 r.)
41. Scottish Medicines Consortium, *Cinacalcet 30mg, 60mg and 90mg tablets (Mimpara®)*, [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet\\_Mimpara\\_Resubmissio\\_\\_169-05\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet_Mimpara_Resubmissio__169-05_.pdf) (data dostępu: 18.04.2014 r.)
42. Scottish Medicines Consortium, Paricalcitol 5mcg/ml and 10mcg/2ml solution for Injection (Zemplar®), [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol\\_Zemplar\\_288\\_06.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol_Zemplar_288_06.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
43. Scottish Medicines Consortium, Paricalcitol, capsules 1,2 and 4 micrograms (Zemplar®), [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol\\_capsules\\_\\_Zemplar\\_\\_\\_FINAL\\_JUN E\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol_capsules__Zemplar___FINAL_JUN E_2008.doc_for_website.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
-

- 
44. Scottish Medicines Consortium, Re-Submission: paricalcitol, 5 micrograms/ml and 10 micrograms/ml solution for injection (Zemplar®)  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol\\_IV\\_\\_Zemplar\\_\\_\\_Resubmission\\_FIN\\_AL\\_JUNE\\_2008\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/paricalcitol_IV__Zemplar___Resubmission_FIN_AL_JUNE_2008_for_website.pdf) (data dostępu: 20.04.2014 r.)
  45. Scottish Medicines Consortium, Cinacalcet 30mg, 60mg and 90mg tablets (Mimpara®),  
[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet\\_\\_Mimpara\\_\\_\\_169-05.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cinacalcet__Mimpara___169-05.pdf) (data dostępu: 20.04.2014 r.)
  46. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Charakterystyka produktu leczniczego Mimpara® 30, 60, 90 mg tabletki powlekane,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000570/WC500028900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000570/WC500028900.pdf) (data dostępu: 20.05.2014 r.)
  47. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Charakterystyka Produktu Leczniczego: Paricalcitol Fresenius, 2 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań, Paricalcitol Fresenius, 5 mikrogramow/ml, roztwór do wstrzykiwań,  
[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-04-12\\_paricalcitol\\_fresenius\\_chpl.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-04-12_paricalcitol_fresenius_chpl.pdf) (data dostępu: 21.04.2014 r.)
  48. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Wykaz Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w lutym 2012 r.  
[http://urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/3155/original/Biuletyn\\_2012-02\\_EAN.pdf?1334145128](http://urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/3155/original/Biuletyn_2012-02_EAN.pdf?1334145128) (data dostępu: 18.04.2014 r.)
  49. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  50. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696
  51. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*,  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/nosgen.pdf](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf) (data dostępu 08.02.2014)
  52. Wood C., Gonzalez A.E., Martin K.J., Challenges in the Therapy of Secondary Hyperparathyroidism, Therapeutic Apheresis and Dialysis 9(1):4–8
-

---

**Badania włączone do analizy:**

53. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Paricalcitol Fresenius®*
54. Barton Pai A., Lin S., Arruda J.A.L., i in., *Long-term therapy with paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients*. International Journal of Artificial Organs. 26 (6) (pp 484-490), 2003
55. Biggar P., Kovarik J., Klauser-Braun R., i in., *Paricalcitol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: A German-Austrian, single-arm, open-label, prospective, noninterventional, observational study*. Nephron - Clinical Practice. 126 (1) (pp 39-50), 2014
56. Brancaccio D., Cozzolino M., Cannella G., i in., *Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality*. Blood Purif. 2011;32(2):124-32.
57. Cozzolino M., Ketteler M., Martin K.J., i in., *Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: Results of the IMPACT-SHPT study*. Nephrology Dialysis Transplantation. 29 (4) (pp 899-905), 2014
58. Fernstrom A. Giaever J. Granroth B., i in., *Achievement of recommended treatment targets for bone and mineral metabolism in haemodialysis patients using paricalcitol: An observational study*. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology. 45 (3) (pp 196-205), 2011
59. Izquierdo M.J., Cavia M., Muñiz P., i in., *Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients*. BMC Nephrol. 2012 Nov 27;13:159.
60. Ketteler M., Martin K.J., Cozzolino M., i in., *Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 27 (5) (pp 1942-1949), 2012
61. Ketteler M., Martin K.J., Wolf M. i in., *Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: Results of the IMPACT SHPT study*. Nephrology Dialysis Transplantation. 27 (8) (pp 3270-3278), 2012
-

- 
62. Lindberg J., Martin K.J., González E.A., i in., *A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease*, Clin Nephrol. 2001 Oct;56(4):315-23.
63. Llach F., Yudd M. *Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism*. American Journal of Kidney Diseases. 38 (5 SUPPL. 5) (pp S45-S50), 2001
64. Mittman N., Khanna R., Rani S. i in., *Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: A single-center crossover study*. Kidney International. 70 (SUPPL. 104) (pp S64-S67), 2006
65. Mittman N., Desiraju B., Meyer K.B., i in., *Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study*, Kidney Int 2010; 78 (Suppl 117): S33–S36.
66. Schumock G.T., Walton S.M., Lee T.A., i in., *Comparative effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis*. Nephron - Clinical Practice. 117 (2) (pp c151-c159), 2011
67. Tonbul H.Z., Solak Y., Atalay H., i in., *Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study*. Renal failure YR: 2012 VL: 34 NO: 3 PG: 297-303
68. Vulpio C., Maresca G., Distasio E., i in., *Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: Responsiveness is related to parathyroid gland size*. Hemodial Int. 2011 Jan 12
69. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Li X., Chen J. *Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis*. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Mar;7(3):391-400
70. Dennis V.C., Albertson G.L. *Doxercalciferol treatment of secondary hyperparathyroidism*. Annals of Pharmacotherapy. 40 (11) (pp 1955-1965), 2006
71. Han T., Rong G., Quan D., Shu Y., i in., *Meta-analysis: the efficacy and safety of paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism and proteinuria in chronic kidney disease*. Biomed Res Int. 2013;2013:320560
72. Hudson J.Q. *Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Focus on clinical consequences and vitamin D therapies*. Annals of Pharmacotherapy. 40 (9) (pp 1584-1593), 2006
-

- 
73. Joy M.S., Karagiannis P.C., Peyerl F.W. *Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment*. Journal of Managed Care Pharmacy. 13 (5) (pp 397-411), 2007
74. Palmer S.C., McGregor D.O., Craig J.C., i in., *Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews. (4) , 2009
75. Robinson D.M. Scott L.J. *Paricalcitol: A review of its use in the management of secondary hyperparathyroidism*. Drugs. 65 (4) (pp 559-576), 2005
76. Zheng Z., Shi H., Jia J., Li D., Lin S. *Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies*. BMC Nephrol. 2013 Sep 25;14:199

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap I)**

77. Cozzolino M., Brancaccio D., *Emerging role for the vitamin D receptor activator (VDRA), paricalcitol, in the treatment of secondary hyperparathyroidism*, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 9 (6) (pp 947-954), 2008
78. Cozzolino M., Galassi A., Gallieni M., Brancaccio D., *Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: the role of paricalcitol*, Curr Vasc Pharmacol. 2008 Apr;6(2):148-53.
79. de Borst M.H., Hajhosseiny R., Tamez H., i in., *Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review*, J Am Soc Nephrol. 2013 Nov;24(11):1863-71.
80. Drueke T.B., *Which vitamin D derivative to prescribe for renal patients*, Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 14 (4) (pp 343-349), 2005
81. Dyer C.A., *Safety and tolerability of paricalcitol in patients with chronic kidney disease*, Expert Opin Drug Saf. 2013 Sep;12(5):717-28.
82. Rosery H., Bergemann R., Marx S.E., i in., *Health-economic comparison of paricalcitol, calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism during haemodialysis*, Clin Drug Investig. 2006;26(11):629-38.
83. Tentori F., *Focus on vitamin D therapy in chronic kidney disease*, Journal of Nephrology. 20 (5) (pp 511-514), 2007

#### **Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (Etap II)**

---

- 
84. Agarwal R., Hynson J.E., Hecht T.J., i in., *Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate*, *Kidney Int.* 2011 Nov;80(10):1073-9
85. Beaubrun A.C., Brookhart M.A., Sleath B., i in., *Trends and variations in intravenous vitamin D use among hemodialysis patients in the United States*, *Ren Fail* 2013;35(1):1-8.
86. Blanco-García R., Bravo-López J.J., Moreiras-Plaza M., i in., *Microalbuminuria, another use for paricalcitol? Our experience in advanced chronic kidney disease*, *Nefrologia.* 2012 May 14;32(3):401-2
87. Capuano A., Serio V., Pota A. i in., *Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients.* *Journal of Nephrology.* 22 (1) (pp 59-68), 2009
88. Cozzolino M., Galassi A., Gallieni M., i in., *Successful use of low-dose intravenous paricalcitol in the treatment of severe secondary hyperparathyroidism in a haemodialysis patient*, *NDT Plus.* 1 (3) (pp 148-150), 2008
89. Donate-Correa J., Domínguez-Pimentel V., i in., *Selective vitamin D receptor activation as anti-inflammatory target in chronic kidney disease.* *ediators Inflamm,* 2014;2014:670475
90. Douthat W.G., Castellano M., Berenguer L., i in., *High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina*, *Nefrologia.* 2013;33(5):657-66.
91. Fusaro M., D'Angelo A., Naso A., i in., *Treatment with calcimimetic (cinacalcet) alters epoetin dosage requirements in dialysis patients: preliminary report*, *Ren Fail.* 2011;33(7):732-5.
92. Hung A.M., Sundell M.B., Plotnikova N.E., i in., *A pilot study of active vitamin D administration and insulin resistance in African American patients undergoing chronic hemodialysis*, *J Ren Nutr.* 2013 May;23(3):185-93.
93. Lazar E., Hebert K., Poma T., i in., *Long-term outcomes of cinacalcet and paricalcitol titration protocol for treatment of secondary hyperparathyroidism*, *American Journal of Nephrology.* 27 (3) (pp 274-278), 2007
94. Mazzaferro S., Brancaccio D., Messa P., i in., *Management of secondary hyperparathyroidism in Italy: results of the Italian FARO survey*, *J Nephrol.* 2011 Mar-Apr;24(2):225-35.
-



- 
95. Mitsopoulos E., Zanos S., Ginikopoulou E., i in., *Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism*, Am J Kidney Dis. 2006 Jul;48(1):114-21.
  96. Moe S.M., Thadhani R., *What have we learned about chronic kidney disease-mineral bone disorder from the EVOLVE and PRIMO trials?* Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Nov;22(6):651-5
  97. Saab G., Young D.O., Gincherman Y., i in., *Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients*, Nephron Clin Pract. 2007;105(3):c132-8.
  98. Shinaberger C.S., Kopple J.D., Kovesdy C.P i in., *Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients*, Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3(6):1769-76
  99. Shuja S.B., Raja R.M., *Severe hyperparathyroidism despite paricalcitol therapy: one-year follow-up*. Adv Perit Dial, 2003;19:231-5.
  100. Staniforth M.E., Cheng S.C., Coyne D.W., *Once-weekly intravenous paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients*, Clinical Nephrology. 63 (6) (pp 454-460), 2005
  101. Ureña-Torres P.A., Floege J., Hawley C.M., i in., *Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study*, Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):146-52.
  102. Yan Y, Qian J, Chen N, i in., *Efficacy and initial dose determination of paricalcitol for treatment of secondary hyperparathyroidism in Chinese subjects*, Clin Nephrol. 2014 Jan;81(1):20-9.
-