

Parykalcytol (Paricalcitol Teva<sup>®</sup>)  
w leczeniu wtórnej nadczynności  
przystalczyc związanej z przewlekłą  
niewydolnością nerek w stadium 3 i 4  
oraz z przewlekłą niewydolnością  
nerek w stadium 5 u pacjentów  
poddawanych hemodializom lub  
dializom otrzewnowym, po  
nieskuteczności terapii alfakalcydołem  
– analiza efektywności klinicznej

Institut Arcana  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, wrzesień 2015



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....</b>	<b>6</b>
<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>13</b>
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	13
2.2. Pytanie kliniczne.....	14
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu .....	15
2.4. Metody identyfikacji badań.....	16
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych .....	16
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych .....	17
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	18
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych .....	18
2.6. Ocena jakości danych .....	18
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	18
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	20
2.7. Analiza ilościowa .....	20
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	20
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	20
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych .....	21
<b>3. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Wynik wyszukiwania.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej parykalcytolu z placebo/BSC w populacji pacjentów z WNP związaną z PCHN w stadium 3-4.....</b>	<b>24</b>
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji .....	24
5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	25
5.3. Charakterystyka interwencji .....	28
5.4. Skuteczność kliniczna .....	28
5.4.1. Zmiany stężenia iPTH .....	29
5.4.1.1. Redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej .....	29
5.4.1.2. Odsetek chorych, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml.....	30
5.4.1.3. Zmiany stężenia iPTH w surowicy .....	30
5.4.2. Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy.....	31
5.4.2.1. Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej .....	31
5.4.2.2. Stężenie osteokalcyny .....	31
5.4.3. Zmiana stężenia markerów resorpcji kości w moczu .....	31
5.4.3.1. Stężenie dezoksyperydynoliny .....	31
5.4.3.2. Stężenie pirydynoliny .....	32
5.5. Ocena bezpieczeństwa.....	32
5.5.1. Zgony.....	33
5.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem .....	33

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

5.5.3.	Zdarzenia niepożądane pojawiające lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAE)	33
5.5.4.	Zdarzenia niepożądane pojawiające lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z leczeniem	34
5.5.5.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	34
5.5.6.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	34
5.5.7.	Hiperkalcemia, hiperfosfatemia i zwiększony iloczyn Ca x P	35
5.5.8.	Białkomoc	35
5.5.9.	Zmiana stężenia wapnia w surowicy	36
5.5.10.	Zmiana stężenia fosforu w surowicy	36
5.5.11.	Zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego	36
5.5.1.	Zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiórce moczu	37
5.5.2.	Zmiana stężenia fosforu w dobowej zbiórce moczu	37
5.5.3.	Zmiana wartości eGFR (przesączania kłębuszkowego)	37
5.5.1.	Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy	37
<b>6.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej parykalcytolu z placebo w leczeniu pacjentów z Wtórna nadczynnością przytarczyc związaną z Przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym</b>	<b>39</b>
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	39
6.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	41
6.3.	Charakterystyka interwencji	43
6.4.	Skuteczność kliniczna	43
6.4.1.	Zmiana stężenia iPTH	44
6.4.1.1.	Redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej	44
6.4.1.2.	Stężenie iPTH w surowicy	44
6.4.1.	Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy	45
6.4.1.1.	Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej	45
6.4.1.2.	Stężenie osteokalcyny	45
6.4.1.1.	Stężenie CTx	45
6.4.1.2.	Stężenie TRAP-5b	46
6.5.	Ocena bezpieczeństwa	46
6.5.1.	Zdarzenia niepożądane	46
6.5.2.	Hiperkalcemia	46
6.5.3.	Pozostałe parametry laboratoryjne	47
6.5.3.1.	Zmiana wartości iloczynu Ca x P	47
<b>7.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej parykalcytolu z cynakalcetem w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN stadium 5, poddawanych hemodializom</b>	<b>48</b>
7.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	48
7.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	50
7.3.	Charakterystyka interwencji	52
7.4.	Skuteczność kliniczna PAR vs CIN	53
7.4.1.	Zmiana stężenia iPTH	54
7.4.1.1.	Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml	54
7.4.1.2.	Zmiany stężenia iPTH w surowicy	54
7.4.1.3.	Redukcja stężenia iPTH o 30% oraz o 50%	55
7.4.2.	Zmiany stężenia wapnia w surowicy	55
7.4.2.1.	Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy	55
7.4.2.2.	Hipokalcemia i hiperkalcemia	55
7.4.3.	Zmiany stężenia fosforu w surowicy	56
7.4.4.	Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy	56

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

7.4.4.1.	Stężenie fosfatazy alkalicznej .....	56
7.4.4.2.	Stężenie specyficznej fosfatazy alkalicznej .....	56
7.4.5.	<b>Zmiana stężenia FGF-23</b> .....	57
7.5.	<b>Ocena bezpieczeństwa stosowania PAR vs CIN</b> .....	57
7.5.1.	<b>Zgony</b> .....	58
7.5.1.1.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia ogółem .....	58
7.5.1.2.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia przypuszczalnie związane z leczeniem .....	58
7.5.1.3.	Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	59
7.5.1.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	60
7.5.1.5.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania badania .....	60
7.5.1.6.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania leczenia .....	61
7.5.1.7.	Zdarzenia niepożądane kardiologiczne pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	61
7.6.	<b>Porównawcza ocena skuteczności klinicznej PAR podawanego doustnie vs PAR podawanego dożylnie w leczeniu pacjentów z WNP związanej z PChN poddawanych hemodializom</b> .....	61
7.6.1.	<b>Zmiany stężenia iPTH</b> .....	62
7.6.1.1.	Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml .....	63
7.6.1.2.	Zmiany stężenia iPTH w surowicy .....	63
7.6.1.3.	Redukcja stężenia iPTH o 30% oraz o 50% .....	63
7.6.2.	<b>Zmiany stężenia wapnia w surowicy</b> .....	64
7.6.2.1.	Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy .....	64
7.6.2.2.	Hipokalcemia i hiperkalcemia .....	64
7.6.3.	<b>Zmiany stężenia fosforu w surowicy</b> .....	64
7.6.4.	<b>Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy</b> .....	65
7.6.4.1.	Stężenie fosfatazy alkalicznej .....	65
7.6.4.2.	Stężenie specyficznej fosfatazy alkalicznej .....	65
7.6.5.	<b>Zmiana stężenia FGF-23</b> .....	65
7.7.	<b>Ocena bezpieczeństwa</b> .....	65
7.7.1.	<b>Zgony</b> .....	66
7.7.2.	<b>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs)</b> .....	66
7.7.2.1.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia ogółem .....	66
7.7.2.2.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia przypuszczalnie związane z leczeniem .....	67
7.7.2.3.	Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	68
7.7.2.4.	Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	68
7.7.2.5.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania badania .....	68
7.7.2.6.	Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania leczenia .....	69
7.7.2.7.	Zdarzenia niepożądane kardiologiczne pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia .....	69
8.	<b>Poszerzona ocena skuteczności</b> .....	70
8.1.	Badanie obserwacyjne <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> .....	70
8.2.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	70
8.3.	Charakterystyka interwencji .....	71
8.4.	Skuteczność .....	72
8.5.	Bezpieczeństwo .....	72
8.6.	Badanie obserwacyjne <i>Hadjiyannakos 2013</i> .....	73
8.7.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	73
8.8.	Charakterystyka interwencji .....	74

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej

8.9.	Skuteczność .....	74
8.10.	Bezpieczeństwo .....	74
8.11.	Badanie nieopublikowane NCT01224782 .....	75
8.12.	Charakterystyka wyjściowa pacjentów .....	75
8.13.	Charakterystyka interwencji .....	76
8.14.	Skuteczność .....	76
8.15.	Bezpieczeństwo .....	77
<b>9.</b>	<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....</b>	<b>78</b>
9.1.	Cel.....	78
9.2.	Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	78
9.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego .....	78
9.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL.....	82
9.5.	Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań obserwacyjnych.....	82
9.5.1.	Badanie Martinez-Fernandez 2015 .....	83
<b>10.</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>88</b>
<b>12.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>90</b>
12.1.	Wyszukiwanie .....	90
12.2.	Wybór komparatora .....	90
12.3.	Wiarygodność zewnętrzna .....	91
12.4.	Wiarygodność wewnętrzna.....	92
12.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami .....	93
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>94</b>
13.1.	Opis kwerend.....	94
13.2.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	96
13.3.	Ocena wiarygodności badań wg Jadad .....	98
13.4.	Formularze ekstrakcji danych.....	100
13.4.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2) .....	100
13.4.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2) .....	101
13.4.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2) .....	102
13.4.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2) .....	102
13.4.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....	103
13.4.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....	103
13.5.	Skale.....	105
13.5.1.	Skale oceny jakości badań .....	105
<b>14.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>107</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>112</b>
	<b>Spis Wykresów .....</b>	<b>116</b>

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Metodyka</li> <li>▪ Opracowanie dokumentu</li> <li>▪ Analiza wyników</li> <li>▪ Nadzór merytoryczny</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>▪ Przeszukiwanie baz danych</li> <li>▪ Selekcja badań do analizy</li> <li>▪ Metodyka</li> <li>▪ Ekstrakcja danych</li> <li>▪ Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>▪ Analiza wyników</li> <li>▪ Ocena wiarygodności badań</li> <li>▪ Ocena zgodnie z GRADE</li> <li>▪ Poszerzona analiza skuteczności praktycznej</li> <li>▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>▪ Streszczenie i wnioski</li> <li>▪ Dyskusja i ograniczenia</li> <li>▪ Opracowanie dokumentu</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> <li>▪ Koordynator prac</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

### Eksperti kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stnowisko	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Konsultacje/badanie ankietowe

Data zakończenia analizy: wrzesień 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Teva Pharmaceuticals Polska

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
BSC	Naturalny przebieg choroby (ang. <i>best supportive care</i> )
CaSR	Receptory powierzchniowe o dużym powinowactwie do jonów wapnia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIN	cynakalcet
EBM	Medycyna oparta na faktach (ang. <i>evidence based medicine</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FGF-23	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor-23</i> ) inaczej hormon fosfaturyczny; fosfatonina
GRADE	Skala oceny siły dowodów (ang. <i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Working Group</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICD-10 N 25.8	Program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” oraz „Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”
iPTH	Natywny parathormon (ang. <i>intact PTH</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
MD	Średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MedDRA	Klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	ang. <i>number needed to harm</i> ) Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	(ang. <i>number needed to treat</i> ) Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
OR	Iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
PAR	Parykalcytol (podawany doustnie)
PAR i.v.	Parykalcytol (podawany dożylnie)
PChN	Przewlekła choroba nerek
PChN-PMK	Powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTH	parathormon
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Współczynnik ryzyka ( <i>risk ratio</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WNP	Wtórna (drugorzędowa, nerkowopochodna) nadczynność przytarczyc
VDR	Receptory dla witaminy D (ang. <i>vitamin D receptor</i> )
vs	versus

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

## I. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego Paricalcitol Teva® (parykalcytol podawany doustnie) w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest parykalcytol. Analiza efektywności klinicznej została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie i stanowiącą załącznik do niniejszego przeglądu.

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Paricalcitol Teva®, lek ten miałby być finansowany w ramach refundacji aptecznej.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*.

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA (zwanymi kiedyś Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych) i *Cochrane Collaboration* (ang. *Cochrane Reviewer's Handbook*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Paricalcitol Teva®, przeglądu wskaźników epidemiologicznych oraz najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, a także rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu leczniczego. Przedstawiono również rozważania dotyczące interwencji opcjonalnych wraz z informacjami dotyczącymi ich finansowania. Mając na uwadze standardy i wytyczne (polskie i zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również opinię eksperta medycznego, formę podania leku, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, refundację leku ze środków publicznych w Polsce oraz specyfikę problemu zdrowotnego, dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań klinicznych do analizy efektywności klinicznej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono przegląd systematyczny pierwotnych badań z randomizacją bezpośrednio porównujących stosowanie parykalcytolu podawanego doustnie z komparatorem:

- naturalnym przebiegiem choroby (BSC) - w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4 oraz w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem;
- cynakalcetem (CIN) oraz parykalcytolem (PAR i.v.) w postaci roztworu do wstrzykiwań – w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5, poddawanych hemodializom, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 16 czerwca 2015 roku. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych. Na stronie *clinicaltrials.gov* przeszukano również rejestr w celu odnalezienia nieopublikowanych badań klinicznych.

W poszerzonej analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa uwzględniono badania, w których okres obserwacji wynosił  $\geq 12$  tygodni poprzez włączenie badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badania obserwacyjne, nierandomizowane).

Dodatkowo w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa dokonano identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego, bazy EMA, URPL, FDA



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

(Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków) oraz literatury (badania obserwacyjne i nierandomizowane niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej).

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (ang. *evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu arkusza kalkulacyjnego *Microsoft Office Excel 2007*.

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego uwzględniono badania z randomizacją porównujące parykalcytol podawany doustnie z wybranymi komparatorami, we wnioskowanych populacjach.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane próby kliniczne, których wyniki zaprezentowano zbiorczo w trzech publikacjach (*Coyne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005*), w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania parykalcytolu podawanego doustnie z placebo (rozumianym jako *best supportive care*) w okresie 24-tygodni leczenia w populacji pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc (WNP) związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 3 i 4.

Dla populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym, odnaleziono jedno randomizowane badanie (*Ross 2008*), w którym porównywano skuteczność kliniczną stosowania parykalcytolu podawanego doustnie z placebo (rozumianym jako *best supportive care*) w 12-tygodniowym okresie leczenia.

Odnaleziono również jedną randomizowaną próbę kliniczną *IMPACT SHPT 2012* opublikowaną w trzech pracach: *Ketteler 2012a, Ketteler 2012b* oraz *Cozzolino 2014*, w której porównywano skuteczność kliniczną stosowania doustnego parykalcytolu z cynakalcetem oraz skuteczność kliniczną stosowania parykalcytolu podawanego w postaci iniekcji z cynakalcetem. Na podstawie danych z badania przeprowadzono porównanie skuteczności parykalcytolu stosowanego doustnie z cynakalcetem, a także z parykalcytolem podawanym w postaci iniekcji, w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych hemodializom. Efektywność kliniczna interwencji oceniana była w okresie 28 tygodni leczenia.

Pomimo, iż wymienione powyżej badania nie dotyczyły populacji po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem, w świetle braku badań RCT dotyczących bezpośrednio zastosowania doustnego parykalcytolu we wnioskowanej populacji, autorzy raportu zdecydowali się na włączenie ich do analizy. Należy zauważyć, że w kryteriach włączenia pacjentów do ww. badań znajdują się informacje, iż w sytuacji, gdy stosowali oni analogi witaminy D w ciągu pewnego okresu czasu przed rozpoczęciem badania, poddawani byli okresowi *wash-out*. Na tej podstawie można przypuszczać, że część z włączonych do badań pacjentów, była wcześniej leczona np. alfakalcydołem.

### Analiza efektywności klinicznej parykalcytolu stosowanego doustnie w porównaniu z *best supportive care* w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN stadium 3 i 4

Włączone do analizy 3 badania RCT cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną (4 pkt. w skali *Jadad* na 5 możliwych do zdobycia) oraz dużą liczebnością próby (107 pacjentów w grupie PAR oraz 113 pacjentów w grupie PL (rozumianej jako BSC). Analiza skuteczności w przypadku redukcji stężeń iPTH w surowicy, który stanowi kluczowy parametr skuteczności w przypadku WNP, wykazała, że szansa uzyskania redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej, zarówno w 2, jak i w 4 kolejnych pomiarach, jest znacznie większa w grupie PAR w stosunku do grupy BSC. Ponadto różnice średnich procentowych zmian stężeń iPTH pomiędzy grupami PAR i BSC, są istotne statystycznie na korzyść parykalcytolu ( $p < 0,0001$ ). W przypadku analizy zmian stężeń markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy, zarówno w przypadku specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej, jak i osteokalcyny obliczone różnice wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Podsumowując, przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że leczenie parykalcytołem stosowanym doustnie u pacjentów z WNP związaną z PChN w 3 i 4 stadium, jest terapią o lepszej skuteczności względem PL (rozumianym jako *best supportive care*).

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej*

Profil bezpieczeństwa nie różnił się istotnie pomiędzy PAR a BSC, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem była porównywalna w obu ramionach terapeutycznych. Ponadto wykazano, że leczenie parykalcytolem podawanym doustnie w porównaniu z BSC wiąże się z istotną statystycznie redukcją białkomoczu.

#### **Analiza efektywności klinicznej parykalcytolu stosowanego doustnie w porównaniu z best supportive care w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN stadium 5, poddawany dializom otrzewnowym**

Włączone do analizy badanie *Ross 2008* cechuje się niską wiarygodnością wewnętrzną (2 pkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia) oraz umiarkowaną liczebnością próby (88 pacjentów poddanych procesowi randomizacji, z czego 86 zostało poddanych leczeniu – 24 z tych pacjentów stanowiła populację poddawaną dializom otrzewnowym). Wyniki analizy skuteczności przeprowadzone w oparciu o wymienione badanie wskazują, że leczenie parykalcytolem stosowanym doustnie w porównaniu z BSC, pozwala na uzyskanie istotnie lepszych dla PAR wyników w zakresie: redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej zaobserwowanego w dwóch kolejnych pomiarach – wystąpiła ona u wszystkich chorych w grupie parykalcytolu podawanego doustnie, natomiast nie odnotowano wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie BSC. Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu wynosi 481 (95%CI: 8,63; 26807,80) i wskazuje na korzyść stosowania PAR. Ponadto wykazano, że leczenie parykalcytolem związane jest z istotnie większą redukcją stężenia iPTH w porównaniu z placebo ( $p = 0,0008$ ). W przypadku zmian stężeń markerów aktywności i przebudowy kości obliczone średnie różnice stężenia dla wszystkich analizowanych punktów końcowych wskazują na korzyść leczenia PAR. Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (w tym hiperkalcemii) pomiędzy PAR a BSC.

#### **Analiza efektywności klinicznej parykalcytolu stosowanego doustnie w porównaniu z cynakalcetem w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN stadium 5, poddawany hemodializom**

Włączone do analizy badanie *IMPACT SHPT 2012* cechuje się umiarkowaną wiarygodnością wewnętrzną (3 pkt w skali Jadad na 5 możliwych do zdobycia) oraz dużą liczebnością próby (272 pacjentów poddanych procesowi randomizacji, z czego 268 otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku). Wyniki analizy wskazują, że leczenie parykalcytolem stosowanym doustnie w porównaniu z cynakalcetem pozwala na uzyskanie istotnie lepszych dla PAR wyników w zakresie: średniej zmiany skorygowanego stężenia wapnia w surowicy (obliczona różnica zmian wynosi 1,00 (95% CI: 0,72; 1,28),  $p < 0,001$ ); w przypadku hipokalcemii (szansa wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych ocenianą interwencją stanowi 3% tej szansy w grupie leczonej CIN); w przypadku zmian stężenia fosfatazy alkalicznej (obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -21,1 (95% CI: -34,56; -7,64) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p < 0,0028$ ) na korzyść PAR); a także w przypadku zmian stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -16,4 (95% CI: -23,47; -9,33) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p < 0,0001$ ) na korzyść PAR).

Profil bezpieczeństwa obu produktów był zbliżony. Jedynie w przypadku hiperkalcemii odnotowano istotnie wyższą częstość jej występowania w grupie pacjentów leczonej PAR – szansa wystąpienia hiperkalcemii okazała się niespełna 14 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie CIN. Z kolei w przypadku hipokalcemii, odsetki pacjentów, u których wystąpiła, wyniosły 0% w grupie PAR i prawie 26% w grupie CIN. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 0,02 (95% CI: 0; 0,33) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PAR.

#### **Analiza efektywności klinicznej parykalcytolu stosowanego doustnie w porównaniu z parykalcytolem stosowanym w formie iniekcji w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN stadium 5, poddawany hemodializom**

W przypadku porównania leczenia parykalcytolem stosowanym doustnie z parykalcytolem podawanym w postaci iniekcji, wyniki analizy wskazują, że redukcja iPTH o co najmniej 50% wystąpiła u ponad 45% pacjentów

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

w grupie PAR oraz u ponad 65% pacjentów w grupie PAR i.v., a obliczony parametr OR (0,44 (95% CI: 0,20; 0,96)) okazał się istotny statystycznie na korzyść PAR i.v. Jednak warto zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% różnica pomiędzy pacjentami w grupie PAR i PAR i.v. jest nieistotna statystycznie, na co wskazuje wartość parametru OR - 0,39 (95% CI: 0,15; 1,01). Dla pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności nie wykazano istotnych różnic pomiędzy interwencjami.

Profil bezpieczeństwa obu produktów był zbliżony. Jedyne obserwowane różnice dotyczą częstości występowania TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem. Leczenie PAR podawanym doustnie związane jest z istotnie częstszym wystąpieniem omawianych zdarzeń w porównaniu z parykalcytołem stosowanym w postaci iniekcji. Obliczony iloraz szans wynosi 3,38 (95% CI: 1,39; 8,22).

### **Poszerzona analiza skuteczności**

Do poszerzonej analizy skuteczności włączono badania obserwacyjne o okresie badania >12 tygodni. Włączone badania potwierdziły długoterminową skuteczność parykalcytolu stosowanego doustnie, obserwowaną w ramach badań RCT, związaną z redukcją poziomu iPTH. W badaniu *Sanchez-Alvarez 2013* poza wykazaniem, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH, zauważono także brak różnic w spadku poziomu iPTH pomiędzy pacjentami przyjmującymi wcześniej doustny kalcytriol oraz pacjentami *naïve* w stosunku do leczenia kalcytriolem, co może wskazywać na fakt, że PAR jest dobrym lekiem do stosowania zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia WNP.

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

Celem dodatkowej oceny bezpieczeństwa jest prezentacja pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest preparat Paricalcitol Teva®, poprzez zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji. Na podstawie informacji zawartych w ChPL u osób leczonych preparatem Paricalcitol Teva® często obserwuje się zaburzenia metabolizmu i odżywiania, tj.: hiperkalcemia, hipokalcemia i zmniejszenie łaknienia, a także zaburzenia układu nerwowego, żołądka i jelit, skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi, a także niedoczynność przytarczyc. Ponadto, włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badania długookresowe potwierdzają profil bezpieczeństwa obserwowany w ramach badań RCT. Dodatkowo, w przypadku jednego z trzech badań włączonych do poszerzonej analizy skuteczności, wykazano pozytywny wpływ parykalcytolu na spadek poziomu białkomoczu u pacjentów.

### **Wnioski**

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu, wykazującym biologiczną aktywność witaminy D. Parykalcytol wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (VDR) w przytarczycach, ale nie aktywuje ich w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Lek aktywuje również receptory wrażliwe na wapń (CaSR) w przytarczycach. W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie parathormonu (PTH) hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH z minimalnym wpływem 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 metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Parykalcytol jest obecnie jedynym aktywatorem receptora dla witaminy D wykazującym korzystne działania w różnych patologiach towarzyszących PChN [10]. Doustne podanie parykalcytolu stanowi wygodniejszą alternatywę dla podania dożylnego, zwłaszcza w przypadku pacjentów niedializowanych lub poddawanych dializom otrzewnowym.

Istotny jest również fakt, na który zwracają uwagę wytyczne kliniczne: aktywne analogi witaminy D nowej generacji (w tym parykalcytol) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż leki starej generacji (np. alfakalcydol).

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

W prezentowanej analizie wykazano, że lek ten jest skuteczny w leczeniu WNP, ponadto cechuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do cynakalcetu i parykalcytolu podawanego na drodze iniekcji. Biorąc pod uwagę opinie eksperta medycznego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

## 2. METODYKA

### 2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznym HTA (zwanymi kiedyś Wytycznymi AOTM) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami HTA prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration*[5];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  - (S – *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji, duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
  - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
  - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
  - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [7].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 2.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest porównanie efektywności klinicznej parykalcytolu podawanego doustnie z:

- PL/BSC w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem;
- PL/BSC w leczeniu z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5 u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem;
- CIN oraz PAR *i.v.* w leczeniu pacjentów poddawanych hemodializom po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska*.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

### 2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 3 i 4 stadium po nieskuteczności terapii alfakalcydołem*
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5 stadium poddawani hemodializom lub dializom otrzewnowym po nieskuteczności terapii alfakalcydołem
<b>Interwencja</b>	Paricalcitol Teva® (parykalcytol) podawany doustnie codziennie lub trzy razy w tygodniu, co drugi dzień
<b>Komparatory</b>	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 3 i 4 stadium po nieskuteczności terapii alfakalcydołem: Naturalny przebieg choroby (BSC)
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5 stadium poddawani hemodializom po nieskuteczności terapii alfakalcydołem: cynakalcet (CIN), parykalcytol podawany dożylnie (PAR i.v.)
	Pacjenci z WNP związaną z PChN w 5 stadium poddawani dializom otrzewnowym po nieskuteczności terapii alfakalcydołem: Naturalny przebieg choroby (BSC)
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie iPTH w surowicy: zmiany stężenia, iPTH w zakresie 150-300 pg/ml, redukcja iPTH <math>\geq 30\%</math> lub <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>• Skorygowane stężenie wapnia;</li> <li>• Hipokalcemia;</li> <li>• Hiperkalcemia;</li> <li>• Stężenie fosforu;</li> <li>• Skorygowany iloczyn wapniowo-fosforanowy;</li> <li>• Stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej;</li> <li>• Zmiany poziomu czynnika FGF-23;               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bezpieczeństwo.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Czas trwania leczenia</b>	>8 tygodni
<b>Typ badań</b>	Randomizowane próby kliniczne bezpośrednio porównujące efektywność ocenianej interwencji i wybranych komparatorów*
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane w formie pełnego tekstu</li> <li>• Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim</li> </ul>

\* Z powodu braku badań, które dotyczyłyby zastosowania ocenianej interwencji u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie alfakalcydołem, do analizy włączono badania dotyczące populacji bez względu na linię leczenia

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Poszerzona analiza skuteczności praktycznej:
  - badania obserwacyjne oceniające stosowanie parykalcytolu podawanego doustnie w długim okresie leczenia (dokładne kryteria włączenia/wykluczenia badań przedstawiono w odpowiednim rozdziale).
- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

- badania obserwacyjne oceniające stosowanie parykalcytolu podawanego doustnie w długim okresie leczenia (dokładne kryteria włączenia/wykluczenia badań przedstawiono w odpowiednim rozdziale)
- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z firmą zlecającą analizę.

## 2.4. Metody identyfikacji badań

### 2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy parykalcytol podawany doustnie.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 16.06.2015):

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library - bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
  - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 13.1 „Opis kwerend”.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w okresie do 16.06.2015. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).



*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (A.G.-P., B. S-L.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze konsensusu.

## 2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
  - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (A.G.-P., B. S-L.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze konsensusu. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla analizowanej interwencji przeprowadzono w okresie do 16.06.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „Opis kwerend”.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (A.G.-P. i B. S-L.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [6].

### 2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji przeszukano rejestr badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „*paricalcitol*”, „*zemplar*” oraz zawężono wyniki wyszukiwania do badań z wynikami.

W wyniku przeszukiwania ww. rejestru badań klinicznych odnaleziono łącznie 35 rekordów. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej tj. badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną parykalcytolu z wybranymi komparatorami we wnioskowanych populacjach.

Zidentyfikowano jednak jedną pracę, spełniającą kryteria włączenia do dodatkowej oceny skuteczności. Praca została opisana w rozdziale 8.11.

## 2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 2.6. Ocena jakości danych

### 2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej*

prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [5]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano na drodze konsensusu.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji badanie eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad [8].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [7] i zamieszczono w podsumowaniu.

### **2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna**

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii obserwowanego w badaniach obserwacyjnych.

## **2.7. Analiza ilościowa**

### **2.7.1. Parametry efektywności klinicznej**

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2007, gdzie wszystkie formuły do obliczania parametrów statystycznych wprowadzono w sposób ścisły zgodnie z metodyką opracowaną przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* zawartą w [9, 5] (metaanalizy dla porównań bezpośrednich, heterogeniczność statystyczna).

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8.

### **2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych**

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [5], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB– *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*.

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano o cenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [5].

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH– *number needed to harm*.

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą Der Simoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [5]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brana była wyłącznie metoda Peto. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

### 2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means* w przypadku pojedynczego badania – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej).

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej*

### 3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi HTA należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów:

- Sprecyzowane pytanie kliniczne;
- Pełna strategia wyszukiwania;
- Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych;
- *Critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań;
- Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library - bazy Cochrane Reviews, Other Reviews oraz Technology Assessment;
  - CRD (Center for Reviews and Dissemination), złożoną z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 16.06.2015 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W związku z powyższym, w ramach niniejszego rozdziału odnaleziono jeden przegląd systematyczny, spełniający kryteria PICOS: Cheng 2012 [11]. Autorzy niniejszej analizy nie omówili wyników i wniosków ww. przeglądu, ponieważ przeprowadzono w nim meta-analizy wyników dla pacjentów z PChN w stadiach 2-5 łącznie. Ponadto, w przypadku punktu końcowego dotyczącego zmian stężenia iPTH (a dokładniej 2 kolejnych redukcji stężenia iPTH o 30% względem wartości wyjściowej) autorzy przeglądu Cheng 2012 [11] nie wykazali się wystarczającą spostrzegawczością i przeprowadzili meta-analizę wyników dla danych zaczerpniętych m.in. jednocześnie z badania Coyne 2006 [13] oraz Agarwal 2005 [12], nie zważając na fakt, iż obie prace opisują te same trzy RCTs, a więc zduplikowali oni wyniki.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 4. WYNIK WYSZUKIWANIA

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań, porównujących efektywność kliniczną parykalcytolu z wybranymi komparatorami we wnioskowanych populacjach.

Ze względu na brak badań w docelowej populacji tj u pacjentów po nieskutecznym leczeniu alfacalcydolem, do analizy włączono badania dotyczące populacji ogółem. Podobne podejście z powodzeniem zastosowali autorzy analiz dla produktu leczniczego Mimpara® oraz Frasenius®, przedstawiając dowody naukowe z badania *IMPACT SHPT 2012*, podczas gdy wnioskowane wskazanie dotyczyło II linii leczenia po niepowodzeniu alfacalcydolem.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie pięć randomizowanych, opublikowanych w formie pełnego tekstu prób klinicznych z grupami równoległymi (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną parykalcytolu podawanego doustnie z wybranymi komparatorami.

Na podstawie odnalezionych prób (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- Analizy porównawczej efektywności klinicznej parykalcytolu podawanego doustnie (PAR) z naturalnym przebiegiem choroby (BSC) u pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 3 i 4.; 3 RCTs opisane w pracach *Coyne 2006* [13], *Abboud 2006* [14] oraz *Agarwal 2005* [12];
- Analizy porównawczej efektywności klinicznej parykalcytolu podawanego doustnie (PAR) z naturalnym przebiegiem choroby (BSC) u pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym: badanie *Ross 2008* [15];
- Analizy porównawczej efektywności klinicznej parykalcytolu podawanego doustnie (PAR) z cynakalcetem (CIN) oraz parykalcytolem podawanym w postaci infuzji (PAR i.v.) u pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych hemodializom: badanie *IMPACT SHPT 2012* [16, 17, 18].

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PARYKALCYTOLU Z PLACEBO/BSC W POPULACJI PACJENTÓW Z WNP ZWIĄZANĄ Z PCHN W STADIUM 3-4

### 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy międzynarodowe, wieloośrodkowe, pierwotne badania z randomizacją (podtyp II A), porównujące parykalcytol podawany doustnie z placebo w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 3 i 4. Wyniki wszystkich trzech badań zostały opisane łącznie w trzech publikacjach: Coyne 2006 [13], Abboud 2006 [14], Agarwal 2005 [12], które włączono do analizy.

W badaniach bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną parykalcytolu (podawanego doustnie) z placebo, w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 3 i 4 w 24-tygodniowym okresie leczenia.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę trzech wymienionych powyżej badań. Wszystkie informacje przedstawione w analizie wraz z wynikami pochodzą z pracy Coyne 2006, chyba że oznaczono inaczej.

Tabela 2. Charakterystyka badań Coyne 2006

Badania	Coyne 2006 (II A)
Ocena w skali Jadad	4/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 46 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Polsce
typ badań	RCT (podtyp II A)
randomizacja	Randomizacja prosta, generowana komputerowo. Każdy z pacjentów otrzymał 4-cyfrowy numer i w zależności od niego przydzielony był do grupy PAR lub PL.
zaślepienie	Podwójne zaślepienie. Informacja o przydzielonej interwencji była dostarczana do badaczy w osobnej dla każdego pacjenta, zapieczętowanej kopercie. Placebo podawano w postaci identycznej jak lek. Leki były dostarczane do ośrodków w zaślepionej postaci w formie przesyłki. Po zakończeniu badania, wszystkie koperty zwracane były do firmy sponsorującej badanie.
hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości PAR nad PL w ocenie skuteczności.
Oceniane w badaniach punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w dwóch kolejnych pomiarach iPTH);</li> <li>• Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w czterech kolejnych pomiarach iPTH);</li> <li>• Odsetek chorych, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący &lt;110 pg/ml;</li> </ul>
	<u>Drugorzędowe (skuteczność):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy;</li> <li>• zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej;</li> <li>• zmiana stężenia osteokalcyny.</li> <li>• zmiana stężenia w moczu markerów resorpcji kości:</li> <li>• zmiana stężenia dezoksyperydynoliny;</li> <li>• zmiana stężenia pirydynoliny.</li> </ul>
	<u>Bezpieczeństwo:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem i poszczególne;</li> <li>• Parametry laboratoryjne i życiowe.</li> </ul>



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badania	Coyne 2006 (II A)
Utrata pacjentów z badania	Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione pobieżnie, bez podania przyczyn przerwania badania dla każdego z pacjentów
Analiza ITT	Nie zachowana mlTT*
Źródła finansowania	Abbott Laboratories
Akronim badania	Brak danych
Publikacje do badań/Inne źródła danych	Coyne 2006 [13], Abboud 2006 [14], Agarwal 2005 [12]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; <sup>A</sup>Badanie uzyskało 4 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje wysoka wiarygodność; \* populację dla której dokonano oceny skuteczności (poza I-rzędowym punktem końcowym) i bezpieczeństwa stanowili chorzy przydzieleni do poszczególnych ramion, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, 3 wymienione badania Coyne 2006 [13] stanowią wysoce wiarygodne źródło danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (4 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja; podwójne, dokładnie opisane zaślepienie). Skala utraty pacjentów z badań była zrównoważona w porównywanych grupach (w grupie PAR wynosiła 23%, a w grupie PL 17%).

Analiza ITT zarówno w przypadku skuteczności, jak i bezpieczeństwa, nie została zachowana. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego brano pod uwagę dane dla pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy mieli wykonane, co najmniej dwa pomiary stężenia iPTH podczas leczenia. W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych oraz bezpieczeństwa brano pod uwagę pacjentów poddanych procesowi randomizacji i leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów we włączonych badaniach.

Tabela 3. Przepływ pacjentów w badaniach Coyne 2006

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Coyne 2006 (II A)	
	PAR, n (%)	PL, n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	107 (100*)	113 (100*)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i> )	82* (77)	94* (83)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

## 5.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badań.

Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań Coyne 2006

Badanie	Coyne 2006 (II A)
Kryteria włączenia*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek pacjentów: <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>Zdiagnozowane przynajmniej dwa miesiące wcześniej PChN;</li> <li>Brak terapii aktywną witaminą D w okresie poprzednich 4 tygodni</li> </ul>
Kryteria wyłączenia*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wystąpienie ostrej niewydolności nerek w okresie ostatnich 12 tygodni;</li> <li>Przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego;</li> <li>Poważna choroba wątroby;</li> <li>Obecność zmian nowotworowych;</li> </ul>

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Coyne 2006 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przewlekła choroba ziarniniakowa (gruźlica, sarkoidoza);</li> <li>Ciąża;</li> <li>Stwierdzona w wywiadzie nadwrażliwość na witaminę D;</li> <li>Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu &gt;0,2;</li> <li>Wcześniejsze wystąpienie kamieni nerkowych;</li> <li>Przyjmowanie leków, które mogły wpływać na poziom wapnia w organizmie lub na metabolizm kości, tj.: kalcytonina lub bisfosfoniany;</li> <li>Stosowanie glikokortykosteroidów przez więcej niż 14 dni w okresie ostatnich 6 miesięcy.</li> </ul>

\*Osoby przyjmujące związki wiążące fosforany musiały przyjmować stałą dawkę leków przez przynajmniej 4 tygodnie przed screeningiem; związki wiążące fosforany zawierające aluminium mogły być stosowane maksymalnie przez 3 tygodnie podczas badania.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań zostały precyzyjnie określone. 220 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do 2 ramion terapeutycznych: PAR (107 osób) oraz PL (113 osób).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań Coyne 2006

Cecha populacji/parametr	Coyne 2006 (II A)		
	PAR	PL	
Liczebność, N	107	113	
Wiek, średnia w latach (SD)	63,6 (13,2)	61,8 (12,4)	
Płeć męska, n (%)	73 (68)	76 (67)	
Rasa	Biała, n (%)	74 (69)	83 (73)
	Czarna, n (%)	28 (26)	29 (26)
	Inne, n (%)	5 (5)	1 (1)
Czas od momentu diagnozy PChN (w latach)*	Średnia (SD)	5,37 (6,50)	6,09 (7,51)
	Mediana	3,50	3,65
	Zakres	0,2-51,4	0,2-38,7
Wyjściowa wartość eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Średnia (SD)	23,1 (8,1)	23 (7,8)
	Mediana	20,9	20,4
	Zakres	10-55,1	13-49
Liczba osób z cukrzycą, n (%)	64 (60)	65 (58)	
Wyjściowa masa ciała [kg]**	Średnia (SD)	92,7 (2,11)	89,8 (2,33)
	Mediana	91,2	85,3
	Zakres	44,5-152	40,8-172,4
Wyjściowe stężenie iPTH w surowicy*** [pg/ml]	Średnia (SD)	265 (109)	280 (123)
	Zakres	145-856	147-697,5
Wyjściowe stężenie wapnia [mg/dl]^	Średnia (SD)	9,28 (0,41)	9,39 (0,36)
	Zakres	8,2-10,1	8-10
Wyjściowe stężenie fosforu [mg/dl]^	Średnia (SD)	3,99 (0,55)	3,97 (0,55)
	Zakres	2,5-5,2	2,3-5,6
Wyjściowy iloczyn Ca x P [mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> ]^	Średnia (SD)	36,7 (5,36)	36,9 (5,20)
	Zakres	22,2-46,9	20,8-48,9
Wyjściowy stosunek wapnia	Średnia (SD)	0,02 (0,05)	0,02 (0,04)

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

Cecha populacji/parametr	Coyne 2006 (II A)	
	PAR	PL
do kreatyniny w moczu <sup>^^</sup>		
<b>Zakres</b>	0-0,3	0-0,2

\*Dane dla 106 osób w grupie PAR oraz 112 osób w grupie PL; \*\*dane dla 107 osób w grupie PAR oraz 112 osób w grupie PL; \*\*\*dane dla 105 osób z grupie PAR oraz 111 osób w grupie PL; ^dane dla 106 osób z grupie PAR oraz 111 osób w grupie PL; ^^ dane dla 102 osób z grupie PAR oraz 107 osób w grupie PL

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Na podstawie powyższej charakterystyki oraz analizy porównawczej przeprowadzonej przez autorów badania osób włączonych do badań Coyne 2006 [13] można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

### 5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniach Coyne 2006 [13]. Istotny jest fakt, że w dwóch badaniach lek stosowany był trzy razy tygodniowo (TIV), natomiast w jednym badaniu lek podawano codziennie (QD).

Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu Coyne 2006

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
Coyne 2006 (II A)	PAR	Dawka początkowa PAR była określona na podstawie wyjściowego poziomu iPTH. W obu badaniach, w których stosowano lek 3 razy w tygodniu, dawkowanie w przypadku pacjentów z wyjściowym poziomem iPTH $\leq 500$ pg/ml rozpoczynano dawką 2 $\mu$ g; a w przypadku początkowego poziomu iPTH $>500$ pg/ml leczenie rozpoczynano dawką 4 $\mu$ g. W trzecim badaniu, gdzie PAR podawano raz dziennie, początkowa dawka leku wynosiła odpowiednio: 1 $\mu$ g w przypadku pacjentów z wyjściowym poziomem iPTH $\leq 500$ pg/ml oraz 2 $\mu$ g w przypadku początkowego poziomu iPTH $>500$ pg/ml.	p.o.	24 tygodnie
	PL	Schemat dawkowania jak w przypadku PAR (w celu utrzymania idei zaślepienia)	p.o.	

**Rozpoczęcie leczenia:** pacjenci rozpoczynali leczenie od przyjmowania wyjściowej, opisanej w powyższej tabeli, dawki, natomiast dalsze dopasowywanie dawki PAR uzależnione było od wyników pomiaru stężenia iPTH, wapnia oraz fosforu w surowicy. Dawka PAR mogła być zwiększana co 4 tygodnie do momentu osiągnięcia 30% spadku w poziomie iPTH. Zmniejszanie dawki dozwolone było co dwa tygodnie lub częściej, w sytuacjach, gdy poziom iPTH obniżał się o 60% w stosunku do wartości wyjściowej, poziom wapnia w surowicy był podwyższony lub gdy poziom fosforu w surowicy był przewlekłe podniesiony. Stosowanie PAR mogło być czasowo wstrzymane w przypadku, gdy poziom wapnia w surowicy wynosił  $>11$  mg/dl ( $>2,74$  mmol/l) i przywrócone w mniejszych dawkach, kiedy poziom wapnia w surowicy powrócił do prawidłowej wartości.

**Leczenie dodatkowe:** Pacjenci stosujący związki wiążące fosforany w trakcie trwania badania nie mogli zmieniać dawek parykalcytolu jak również stosować innych leków zawierających tą samą substancję czynną.

### 5.4. Skuteczność kliniczna

W analizowanym badaniu skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia PTH w surowicy:
  - Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w dwóch kolejnych pomiarach iPTH);
  - Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w czterech kolejnych pomiarach iPTH);
  - Odsetek chorych, którzy w czasie trwania badania uzyskali poziom iPTH  $<110$  pg/ml;
  - Zmiana stężenia iPTH w stosunku do wartości wyjściowej.
- zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy:
  - zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej;

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

- o zmiana stężenia osteokalcyny.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie Coyne 2006

Punkt końcowy	Coyne 2006 (II A)	
	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana stężenia PTH	Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w dwóch kolejnych pomiarach iPTH); Odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w czterech kolejnych pomiarach iPTH); Odsetek chorych, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml (istotny punkt końcowy według wytycznych KDOQI); Zmiany stężenia iPTH w czasie leczenia.	OR (95% CI)
Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy	Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej oraz osteokalcyny.	MD (95% CI)
Zmiana stężenia markerów resorpcji kości w moczu	Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia dezoksyperydynoliny oraz pirydynoliny.	MD (95% CI)

Analiza skuteczności nie była przeprowadzana na populacji zgodnej z regułą ITT (patrz rozdział: 6.1.).

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

#### 5.4.1. Zmiany stężenia iPTH

Poniżej w tabelach zebrano wyniki dla ocenianych punktów końcowych związanych ze zmianami stężenia iPTH w surowicy.

##### 5.4.1.1. Redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej

Tabela 8. Odsetki pacjentów, u których uzyskano, co najmniej 30% redukcję iPTH względem wartości wyjściowej: PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% (w dwóch kolejnych pomiarach)</b>							
Coyne 2006 (II A)	PAR	101	92* (91)	68,63 (28,32; 166,36)	7,03 (4,29; 11,50)	2 (2; 2)	wysoka
	PL	108	14* (13)				
<b>redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% (w czterech kolejnych pomiarach)</b>							
Coyne 2006 (II A)	PAR	101	75* (74)	618,25 (37,10; 10302,58)	161,36 (10,13; 2569,68)	2 (2;2)	wysoka
	PL	108	0* (0)				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla obu analizowanych punktów końcowych wartości uzyskanych ilorazów szans wskazują na istotnie większą szansę uzyskania ocenianego punktu końcowego w grupie chorych przyjmujących parykalcytol doustnie w porównaniu z placebo ( $P < 0,001$ ).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

W badaniu oceniano również czas do uzyskania co najmniej 30% redukcji iPTH względem wartości wyjściowej w ramach pierwszego pomiaru. Łącznie 28% pacjentów przyjmujących parykalcytol uzyskało w ramach pierwszego pomiaru co najmniej 30% redukcje stężenia iPTH w czasie pierwszych pięciu tygodni trwania badania., 68% chorych uzyskało wymaganą redukcję w czasie pierwszych 9 tygodni trwania badania a 77% uzyskało wymaganą redukcję do 11 tygodnia trwania badania.

W publikacji *Abboud 2006* dla punktu końcowego jakim jest redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej w dwóch kolejnych pomiarach podano oddzielne wyniki dla schematu dawkowania PAR trzy razy tygodniowo oraz codziennie. Wniosły one odpowiednio dla schematu TIV: 91% w grupie PAR vs. 14% w grupie PL oraz dla schematu QD: 91% w grupie PAR vs. 11% w grupie PL. Jak wynika z powyższych danych, ogólny efekt był zachowany dla poszczególnych sposobów dawkowania. Ze względu na fakt, że analiza sytuacji w subpopulacjach o różnym schemacie dawkowania PAR nie była celem niniejszej analizy, autorzy uznali za niekonieczne wprowadzanie dodatkowych danych i obliczeń, nie mających wpływu na wynik analizy.

#### 5.4.1.2. Odsetek chorych, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml

Tabela 9. Odsetki pacjentów, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml; PAR vs PL (*Coyne 2006*)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% (w dwóch kolejnych pomiarach)</b>							
<i>Coyne 2006</i> (II A)	PAR	101	76* (75)	22,22 (10,65; 46,33)	6,25 (3,71; 10,54)	2 (2; 2)	wysoka
	PL	108	13* (12)				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla analizowanego punktu końcowego wartość uzyskanego ilorazu szans wskazuje na istotnie większą szansę uzyskania ocenianego punktu końcowego w grupie chorych przyjmujących parykalcytol doustnie w porównaniu z placebo ( $P < 0,0001$ ). Dodatkowo parametr NNT wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku.

#### 5.4.1.3. Zmiany stężenia iPTH w surowicy

Tabela 10. Średnia % zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (*Abboud 2006*)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia % zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej (TIW)</b>						
<i>Abboud 2006</i> (II A)	PAR	69	-33 (3,6)	-40 (-49,98; -30,02)	<0,0001	wysoka
	PL	71	7 (3,6)			
<b>Średnia % zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej (QD)</b>						
<i>Abboud 2006</i> (II A)	PAR	35	-50 (5)	-71 (-84,45; -57,55)	<0,0001	wysoka
	PL	39	21 (4,7)			

Autorzy badania *Coyne 2006* podali, iż maksymalna średnia procentowa redukcja poziomu iPTH wyniosła w grupie chorych poddanych terapii PAR podawanym doustnie -45,2% podczas gdy w grupie PL obserwowano wzrost stężenia iPTH do wartości maksymalnej wynoszącej 13,9%.

Różnica dla średniej procentowej zmiany stężenia iPTH pomiędzy grupą PAR a PL wynosi -40 (95% CI: -49,98; -30,02) i jest istotna statystycznie na korzyść PAR ( $p < 0,0001$ ) w przypadku gdy PAR podawano dwa razy w tygodniu oraz -71 (95% CI: -84,45; -57,55) i również jest istotna statystycznie na korzyść PAR w badaniu gdzie interwencję podawano raz dziennie.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 5.4.2. Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy

### 5.4.2.1. Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej

Tabela 11. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [µg/l]						
Coyne 2006 (II A)	PAR	101	-7,89 (0,76)	-6,45 (-8,53; -4,37)	<0,0001	wysoka
	PL	107	-1,44 (0,74)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -6,45 (95% CI: -8,53; -4,37) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p < 0,0001$ ) na korzyść PAR. W publikacji *Abboud 2006* podano oddzielne wyniki dla schematu dawkowania PAR trzy razy tygodniowo oraz codziennie, jednakże ze względu na fakt, że wyniki zarówno dla populacji łącznej jak i dla subpopulacji pacjentów z odmiennymi schematami dawkowania PAR, były podobne i nie wykazano między nimi rozbieżności, w niniejszej analizie podano wyniki dla wszystkich pacjentów stosujących PAR łącznie. Analiza sytuacji w subpopulacjach o różnym schemacie dawkowania PAR nie była celem niniejszej analizy, stąd też autorzy uznali za niekonieczne wprowadzanie dodatkowych danych, nie mających wpływu na wynik analizy.

### 5.4.2.2. Stężenie osteokalcyny

Tabela 12. Średnia zmiana stężenia osteokalcyny; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Średnia zmiana stężenia osteokalcyny [ng/ml]						
Coyne 2006 (II A)	PAR	100	-21,6 (2,71)	-32,30 (-39,73; -24,87)	<0,0001	wysoka
	PL	104	10,7 (2,65)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -32,30 (95% CI: -39,73; -24,87) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść parykalcytolu ( $p < 0,0001$ ). W publikacji *Abboud 2006* podano oddzielne wyniki dla schematu dawkowania PAR trzy razy tygodniowo oraz codziennie, jednakże ze względu na fakt, że wyniki zarówno dla populacji łącznej jak i dla subpopulacji pacjentów z odmiennymi schematami dawkowania PAR, były podobne i nie wykazano między nimi rozbieżności, w niniejszej analizie podano wyniki dla wszystkich pacjentów stosujących PAR łącznie.

## 5.4.3. Zmiana stężenia markerów resorpcji kości w moczu

### 5.4.3.1. Stężenie dezoksyperydynoliny

Tabela 13. Średnia zmiana stężenia dezoksyperydynoliny; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Średnia zmiana stężenia dezoksyperydynoliny [nmol/mg kreatyniny]						
Coyne 2006 (II A)	PAR	96	-0,006 (0,005)	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,2031	wysoka
	PL	100	0,003 (0,005)			

Obliczona różnica średnich zmian w przypadku stężenia dezoksyperydynoliny dla okresu 24 tygodni badania wynosi -0,01 (95% CI: -0,02; 0) i nie wykazuje znamienności statystycznej na korzyść PAR.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

#### 5.4.3.2. Stężenie pirydynoliny

Tabela 14. Średnia zmiana stężenia pirydynoliny; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia pirydynoliny [nmol/mmol kreatyniny]</b>						
Coyne 2006 (II A)	PAR	99	-3,61 (1,896)	-7,38 (-12,57; -2,19)	0,0053	wysoka
	PL	104	3,77 (1,850)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -7,38 (95% CI: -12,57; -2,19) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść PAR (p=0,0053).

### 5.5. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w publikacji Coyne 2006 został porównany na podstawie wyników dla następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane (AEs):
  - Zdarzenia niepożądane ogółem;
  - Nudności;
  - Wymioty;
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs);
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TAEs) prawdopodobnie związane z leczeniem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania;
- Parametry laboratoryjne:
  - Hiperkalcemia;
  - Hiperfosfatemia;
  - Zwiększony iloczyn Ca x P;
  - Zmiany stężenia wapnia i fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej;
  - Zmiana wartości iloczynu Ca x P względem wartości wyjściowej;
  - Zmiana wartości eGFR względem wartości wyjściowej;
  - Zmiana poziomu kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej;
  - Dobowe stężenia wapnia i fosforu w moczu.

Oceny bezpieczeństwa dokonano w oparciu o dane dla pacjentów, którzy zostali przydzieleni do poszczególnych ramion oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa terapii zbierano przez cały okres trwania leczenia oraz dodatkowo do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

### 5.5.1. Zgony

Tabela 15. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zgony</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	2 (2*)	2,13 (0,19; 23,88)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113	1 (1*)			

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie pacjentów leczonych parykalcytolem doustnie odnotowano dwa przypadki zgonu, podczas gdy w grupie placebo jeden przypadek. Według informacji przedstawionych przez autorów badania, żaden ze zgonów nie został uznany być związany z zastosowanym leczeniem,

Obliczony statystycznie iloraz szans wynosi - 2,13 (95% CI: 0,19; 23,88) co oznacza brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy grupami.

### 5.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 16. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia AEs ogółem; PAR vs PL (Abboud 2006; Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>AEs ogółem (TIW)</b>						
<b>Abboud 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	56* (78)	1,41 (0,67; 3,00)	-	wysoka
	<b>PL</b>	73	52* (71)			
<b>AEs ogółem (QD)</b>						
<b>Abboud 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	35	32* (91)	1,88 (0,43; 8,17)	-	wysoka
	<b>PL</b>	40	34* (85)			
<b>Nudności</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	6 (6)	1,62 (0,44; 5,90)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113	4 (4)			
<b>Wymioty</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	6 (6)	1,28 (0,38; 4,34)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113	5 (4)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a także nudności i wymiotów była porównywalna w obu grupach.

### 5.5.3. Zdarzenia niepożądane pojawiające lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAE)

Tabela 17. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
---------	-------------	---	-------	-------------	--------------	-------

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs ogółem</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	88* (82)	1,45 (0,75; 2,81)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113	86* (76)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych występujących lub nasilających się w czasie leczenia była porównywalna w obu ramionach.

#### 5.5.4. Zdarzenia niepożądane pojawiające lub nasilające się w trakcie leczenia (TEAE) prawdopodobnie związane z leczeniem

Tabela 18. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem; PAR vs PL (Abboud 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs (TIW)</b>						
<b>Abboud 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	7* (10)	1,46 (0,44; 4,85)	-	wysoka
	<b>PL</b>	73	5* (7)			
<b>TEAEs (QD)</b>						
<b>Abboud 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	35	4* (11)	0,61 (0,16; 2,28)	-	wysoka
	<b>PL</b>	40	7* (18)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania TEAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem była porównywalna w obu ramionach.

#### 5.5.5. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Tabela 19. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich AEs; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Ciężkie AEs</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	20 (19*)	1,21 (0,60; 2,44)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113	18 (16*)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą stosujących parykalcytol a grupą placebo. Obliczony iloraz szans wynosi - 1,21 (95% CI: 0,60; 2,44). Poza jednym przypadkiem pacjenta ze znaczną bradykardią, który rozpoczął przyjmowanie odpowiednich leków i został wykluczony z badania, żadne z występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z leczeniem.

#### 5.5.6. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

Tabela 20. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia AEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PL (Coyne 2006)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>AEs prowadzące do przerwania badania</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	107	6 (6*)	1,28 (0,38; 4,34)	-	Wysoka
	<b>PL</b>	113	5 (4*)			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania była porównywalna w obu grupach. Obliczony parametr OR wynosi 1,28 (95% CI: 0,38; 4,34) i nie jest istotny statystycznie.

Dodatkowo autorzy publikacji podali, iż dwa spośród sześciu odnotowanych przypadków zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania uczestnictwa w badaniu zostały uznane jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Pierwszy przypadek dotyczył podwyższenia poziomu enzymów wątrobowych, podczas gdy u drugiego pacjenta wystąpiła wysypka obejmująca klatkę piersiową, ramiona oraz nogi.

### 5.5.7. Hiperkalcemia, hiperfosfatemia i zwiększony iloczyn Ca x P

Tabela 21. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią oraz ze zwiększonym iloczynem Ca x P; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Hiperkalcemia<sup>A</sup></b>						
<b>Coyne 2006 (IIA)</b>	<b>PAR</b>	107*	2 (2)	7,89 (0,49; 127,07) <sup>@</sup>	-	wysoka
	<b>PL</b>	113*	0 (0)			
<b>Hiperfosfatemia<sup>AA</sup></b>						
<b>Coyne 2006 (IIA)</b>	<b>PAR</b>	107*	11 (10)	0,88 (0,38; 2,06)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113*	13 (12)			
<b>Wzrost iloczynu Ca x P<sup>AAA</sup></b>						
<b>Coyne 2006 (IIA)</b>	<b>PAR</b>	107*	13 (12)	2,09 (0,80; 5,47)	-	wysoka
	<b>PL</b>	113*	7 (6)			

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>A</sup>zdefiniowana jako 2 kolejne skorygowane stężenia wapnia >10,5 mg/dl (2,62 mmol/l); <sup>AA</sup>zdefiniowana jako 2 kolejne skorygowane stężenia fosforu >5,5 mg/dl (>1,78 mmol/l); <sup>AAA</sup>wzrost określony jako dwie kolejne wartości iloczynu Ca x P >55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (>0,44 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>); <sup>@</sup>obliczono metodą Peto

Pomimo większego w grupie PAR względem grupy PL odsetka osób, u których wystąpiły hiperkalcemia i zwiększony iloczyn Ca x P, obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie i wynosi: 7,89 (95% CI: 0,49; 127,07) w przypadku hiperkalcemii oraz 2,09 (95% CI: 0,80; 5,47) w przypadku wzrostu iloczynu Ca x P. Większy odsetek pacjentów z hiperfosfatemią odnotowano u osób z grupy PL, jednak obliczony parametr OR nie wykazał istotności statystycznej (OR: 0,88 (95% CI: 0,38; 2,06)).

### 5.5.8. Białkomocz

Tabela 22. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia redukcji białkomoczu; PAR vs PL (Agarwal 2005)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Redukcja białkomoczu</b>						
<b>Agarwal 2005 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57*	29 (51)	3,18 (1,46; 6,93)	4 (3; 11)	wysoka
	<b>PL</b>	61*	15 (25)			

\*liczba osób, u których wyjściowo stwierdzono białkomocz

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Leczenie parykalcytolem podawanym doustnie w porównaniu z placebo wiąże się z istotną statystycznie redukcją białkomoczu występującego wyjściowo. Iloraz szans wynosi 3,18 (95% CI: 1,46; 6,93). Obliczony parametr NNT wynosi 4 (95% CI: 3; 11).

### 5.5.9. Zmiana stężenia wapnia w surowicy

Tabela 23. Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Abboud 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej (TIW) [mg/dl]</b>						
Abboud 2006 (II A)	PAR	69	0,17 (0,05)	0,22 (0,09; 0,35)	0,0006	wysoka
	PL	71	-0,05 (0,04)			
<b>Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej (QD) [mg/dl]</b>						
Abboud 2006 (II A)	PAR	35	0,21 (0,06)	0,33 (0,16; 0,50)	0,0001	wysoka
	PL	39	-0,12 (0,06)			

Obliczona różnica średnich zmian stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej wynosi w przypadku pacjentów, u których stosowano lek trzy razy tygodniowo: 0,22 mg/dl (95% CI: 0,09; 0,35) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p=0,0006$ ) na korzyść PAR, natomiast w grupie pacjentów, u których stosowano lek codziennie: 0,33 mg/dl (95% CI: 0,16; 0,50) i również wykazuje znamienność statystyczną ( $p=0,0001$ ) na korzyść PAR.

### 5.5.10. Zmiana stężenia fosforu w surowicy

Tabela 24. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Abboud 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej (TIW) [mg/dl]</b>						
Abboud 2006 (II A)	PAR	69	0,30 (0,10)	-0,05 (-0,33; 0,23)	0,7237	wysoka
	PL	71	0,35 (0,10)			
<b>Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej (QD) [mg/dl]</b>						
Abboud 2006 (II A)	PAR	35	0,29 (0,12)	0,05 (-0,28; 0,38)	0,7683	wysoka
	PL	39	0,24 (0,12)			

Obliczona różnica dla średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi dla grupy TIW -0,05 (95% CI: -0,33; 0,23), a dla grupy QD 0,05 (95% CI: -0,28; 0,38) i zarówno w jednym, jak i w drugim przypadku nie wykazuje znamienności statystycznej (TIW:  $p=0,7237$ ; QD:  $p=0,7683$ ).

### 5.5.11. Zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego

Tabela 25. Średnia zmiana skorygowanego iloczynu Ca x P w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Abboud 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana skorygowanego iloczynu Ca x P w surowicy względem wartości wyjściowej (TIW) [mg/dl]</b>						
Abboud 2006 (II A)	PAR	69	3,97 (0,95)	0,67 (-1,95; 3,29)	0,6161	wysoka
	PL	71	3,30 (0,94)			
<b>Średnia zmiana skorygowanego iloczynu Ca x P w surowicy względem wartości wyjściowej (QD) [mg/dl]</b>						

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
Abboud 2006 (II A)	PAR	35	3,94 (1,18)	1,89 (-1,29; 5,07)	0,2434	wysoka
	PL	39	2,05 (1,11)			

Obliczona dla analizowanego punktu końcowego różnica pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi dla grupy TIW 0,67 (95% CI: -1,95; 3,29), a dla grupy QD 1,89 (95% CI: -1,29; 5,07) i zarówno w jednym, jak i w drugim przypadku nie wykazuje znamienności statystycznej (TIW: p=0,6161; QD: p=0,2434).

### 5.5.1. Zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiorce moczu

Tabela 26. Średnia zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej [mg/dl]</b>						
Coyne 2006 (II A)	PAR	74	2,34 (3,042)	2,72 (-5,55; 10,99)	0,5193	wysoka
	PL	80	-0,38 (2,926)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi 2,72 mg/dl (95% CI: -5,55; 10,99). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p=0,5193).

### 5.5.2. Zmiana stężenia fosforu w dobowej zbiorce moczu

Tabela 27. Średnia zmiana stężenia fosforu w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej [mg/dl]</b>						
Coyne 2006 (II A)	PAR	74	-2,1 (39,7)	-36,30 (-143,34; 70,74)	0,5062	wysoka
	PL	83	34,2 (37,5)			

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian stężenia fosforu w dobowej zbiorce moczu pomiędzy dwoma porównywanymi grupami wynosi -36,30 mg/dl (95% CI: -143,34; 70,74). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p = 0,5062).

### 5.5.3. Zmiana wartości eGFR (przesączania kłębuszkowego)

Tabela 28. Średnia zmiana wartości eGFR w względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Coyne 2006)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana wartości eGFR w surowicy względem wartości wyjściowej [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>						
Coyne 2006 (II A)	PAR	82	-2,52 (0,526)	-0,95 (-2,36; 0,46)	0,1880	wysoka
	PL	93	-1,57 (0,494)			

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego porównywanymi grupami wynosi -0,95 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% CI: -2,36; 0,46). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p = 0,1880).

### 5.5.1. Zmiana stężenia kreatyniny w surowicy

Tabela 29. Średnia zmiana kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Coyne 2006)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej [mg/dl]</b>						
<b>Coyne 2006 (II A)</b>	<b>PAR</b>	82	0,41 (0,085)	0,06 (-0,17; 0,29)	0,6072	wysoka
	<b>PL</b>	93	0,35 (0,080)			

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian stężenia kreatyniny w surowicy pomiędzy dwoma porównywanymi grupami wynosi 0,06 mg/dl (95% CI: -0,17; 0,29). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie ( $p = 0,6072$ ).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PARYKALCYTOLU Z PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z WTÓRNĄ NADCZYNNOŚCIĄ PRZYTARCZYC ZWIĄZANĄ Z PRZEWLEKŁĄ NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK W STADIUM 5, PODDAWANYCH DIALIZOM OTRZEWNOWYM

### 6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno wieloośrodkowe, pierwotne badanie z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych HTA), porównujące parykalcytol podawany doustnie z placebo w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym. Wyniki badania dostępne były w publikacji Ross 2008 [15].

Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu vs placebo w 12-tygodniowym okresie leczenia w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych dializom otrzewnowym.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania Ross 2008.

Tabela 30. Charakterystyka badania Ross 2008

Badania	Ross 2008 (II A)
Ocena w skali Jadad	2/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: n = 15 ośrodków
typ badań	RCT (podtyp II A)
randomizacja	Randomizacja w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy PAR i PL (brak opisu metody randomizacji)
Metodyka zaślepienie	Podwójne zaślepienie (brak informacji o opisie zaślepienia)
hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości PAR nad PL w ocenie skuteczności.
Oceniane w badaniach punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH (w co najmniej dwóch następujących po sobie pomiarach).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana stężenia iPTH w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej (całkowita i procentowa);</li> <li>Odsetek pacjentów, u których wystąpiła co najmniej 30% redukcja stężenia iPTH (w co najmniej czterech następujących po sobie pomiarach);</li> <li>Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdarzenia niepożądane (AEs);</li> <li>Parametry laboratoryjne i życiowe.</li> </ul>
Utrata pacjentów z badania	Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione pobieżnie, bez podania przyczyn przerwania badania.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badania	Ross 2008 (II A)
Analiza ITT	Nie zachowana Skuteczność: mITT* (I rzędowy punkt końcowy)
Źródła finansowania	Abbott Laboratories
Akronim badania	Brak danych
Publikacje do badań/Inne źródła danych	Ross 2008 [15]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; <sup>a</sup>Badanie uzyskało 2 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje niska wiarygodność; \*mITT stanowili pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do poszczególnych grup terapeutycznych, dla których dostępne były wyniki baseline oraz co najmniej dwóch pomiarów stężenia iPTH po rozpoczęciu badania;

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA, badanie Ross 2008 uzyskało 2 na 5 możliwych punktów w skali Jadad. Autorzy nie podali informacji odnośnie metody randomizacji zastosowanej w badaniu, jak również sposobu zaślepienia przyjętego w badaniu. Ponadto, sposób raportowania utraty z badania był dość pobieżny w konsekwencji zadecydowało o nieprzyznaniu dwóch punktów w ocenianej skali Jadad.

Zgodnie z informacją przedstawiona przez autorów skala utraty pacjentów z badań była porównywalna w obu grupach (w grupie PAR wynosiła 18%, a w grupie PL 22%).

Oceny efektywności klinicznej w badaniu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego dokonano biorąc pod uwagę dane pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy mieli wykonane co najmniej dwa pomiary stężenia iPTH podczas leczenia. Podobnie w przypadku oceny hiperkalcemii, analizie poddawano pacjentów, poddanych procesowi randomizacji, którzy mieli wykonane co najmniej dwa pomiary stężenia Ca. W przypadku analizy drugorzędowych punktów końcowych oraz pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa brano pod uwagę pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Łącznie do badania włączono 88 pacjentów, których na drodze randomizacji podzielonych w stosunku 2:1 do grup PAR oraz PL – 61 osób przydzielono do grupy PAR a 27 do grupy PL. Leczenie rozpoczęto u 42 osób poddawanych hemodializom i u 18 osób poddawanych dializom otrzewnowym. W niniejszej analizie tam gdzie to możliwe pod uwagę brane będą jedynie wyniki dla podgrupy pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym, W przypadku, gdy wyniki przedstawiono jedynie łącznie dla dwóch populacji tj. pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym i hemodializom, przedstawiono wyniki łącznie.

W poniższej tabeli zaprezentowano szczegółowy przepływ pacjentów we włączonym badaniu.

Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu Ross 2008

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	Ross 2008 (II A)	
	PAR, n (%)	PL, n (%)
Pacjenci rozlosowani do grup (ang. <i>randomized</i> )	61 (100*)	27 (100*)
Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu	60 (98*) Subpopulacja HD: 42 pacjentów Subpopulacja PD: 18 pacjentów	26 (96*) Subpopulacja HD: 20 pacjentów Subpopulacja PD: 6 pacjentów
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed treatment and follow-up</i> )	50* (82*)	21* (78*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

## 6.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania Ross 2008

Badanie	Ross 2008 (II A)
<b>Kryteria włączenia*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek pacjentów: <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>Hemodializy 3 razy w tygodniu lub dializy otrzewnowe codziennie przez co najmniej 2 miesiące przed etapem screeningu.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wystąpienie ostrej niewydolności nerek w okresie 3 miesięcy przed fazą screeningu;</li> <li>Przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego;</li> <li>Poważna choroba wątroby;</li> <li>Obecność nowotworów złośliwych;</li> <li>HIV;</li> <li>Przewlekła choroba ziarniniakowa (gruźlica, sarkoidoza);</li> <li>Ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>Nadwrażliwość na witaminę D;</li> <li>Częściowa paratyreoidektomia w okresie roku przed fazą screeningu;</li> <li>Stosunek wapnia do kreatyniny w moczu <math>&gt;0,2</math>;</li> <li>Wcześniejsze wystąpienie kamieni nerkowych;</li> <li>Przyjmowanie leków, które mogły wpływać na poziom wapnia w organizmie lub na metabolizm kości, tj.: kalcytonina, bisfosfoniany, cynakalcet, dożylnie lub doustnie przyjmowane glikokortykosteroidy;</li> <li>Nadużywanie narkotyków lub alkoholu w okresie 6 miesięcy przed fazą screeningu;</li> <li>Udokumentowany problem z przestrzeganiem diety, stosowaniem leków lub HD/PD;</li> <li>Uczestnictwo w innym badaniu w okresie 4 tygodni przed fazą leczenia;</li> <li>Stosowanie związków wiążących fosforany zawierających aluminium <math>&gt;3</math> tygodni w okresie 3 miesięcy przed fazą screeningu;</li> <li>Aktywne zapalenie otrzewnej u osób poddawanych dializom otrzewnowym w okresie 1 miesiąca przed fazą screeningu lub <math>&gt;1</math> zapalenie otrzewnej w okresie 4 miesięcy przed fazą screeningu.</li> </ul>

\*Osoby przyjmujące związki wiążące fosforany musiały przyjmować stałą dawkę leków przez przynajmniej 4 tygodnie przed screenowaniem; związki wiążące fosforany zawierające aluminium mogły być stosowane maksymalnie przez 3 tygodnie podczas badania.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań Ross 2008 zostały precyzyjnie określone.

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Podano łączną charakterystykę dla wszystkich osób z grupy leczonej PAR oraz dla wszystkich osób z grupy PL, ze względu na brak osobnych danych dotyczących pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym.

Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania Ross 2008

Cecha populacji/parametr	Ross 2008 (II A)		
	PAR (n=61)	PL (n=27)	
Wiek	Srednia (SE)	57 (1,62)	56,4 (2,48)
	Mediana	57	58
	Zakres	29-92	31-78
Grupy wiekowe, n (%)	<65 lat	45 (74)	18 (67)
	$\geq 65$ lat	16 (26)	9 (33)
	<70 lat	57 (93)	26 (96)
	$\geq 75$ lat	4 (7)	1 (4)
Płeć męska, n (%)	37 (61)	22 (81)	
Rasa, n (%)	Azjaci	3 (5)	0 (0)
	Czarna	23 (58)	17 (63)
	Inne	1 (2)	0 (0)
	Biała	34 (56)	10 (37)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Cecha populacji/parametr		Ross 2008 (II A)	
		PAR (n=61)	PL (n=27)
Czas od momentu pierwszej dializy* lata	Średnia (SD)	3,19 (0,385)	3,41 (0,628)
	Mediana	2,2	2,2
	Zakres	0,3-13,6	0,3-10,5
Czas od momentu pierwszej dializy otrzewnowej*, lata	Średnia (SD)	3,27 (0,821)	2,46 (1,190)
	Mediana	2,2	1
	Zakres	0,4-13,6	0,3-9
Palenie tytoniu, n (%)	Osoby niepalące	27 (44)	11 (41)
	Osoby palące (w tym osoby, które rzuciły palenie)	34 (56)	16 (59)
	Niepijący	37 (61)	12 (44)
Spożywanie alkoholu, n(%)	Pijący (w tym osoby, które już nie piją)	24 (39)	15 (56)

\*Dane dla 19 osób w grupie PAR oraz 7 osób w grupie PL;

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania oraz biorąc pod uwagę informacje przedstawione przez samych autorów badania Ross 2008 można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach PAR i PL były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

### 6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu Ross 2008.

Tabela 34. Charakterystyka interwencji w badaniu Ross 2008

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
Ross 2008 (II A)	PAR	Dawka PAR była korygowana co tydzień na podstawie wahań poziomu iPTH oraz zmian iloczynu Ca × P, względem pomiarów z ostatniego tygodnia.	p.o.	12 tygodni
	PL	Schemat dawkowania jak w przypadku PAR.	p.o.	

**Leczenie dodatkowe:** Pacjenci mogli stosować związki wiążące fosforany zawierające aluminium maksymalnie przez 3 tygodnie podczas badania.

Średnie dawki parykalcitolu podawanego doustnie trzy razy w tygodniu wyniosły odpowiednio: dla osób z wyjściowym iPTH <500 pg/ml – 3,9 µg, dla osób z wyjściowym iPTH >500 pg/ml – 7,6 µg.

### 6.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu Ross 2008 skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

Pierwszorzędowe (skuteczność):

- co najmniej 30% redukcja stężenia iPTH względem wartości wyjściowej (uzyskana w dwóch pomiarach);

Drugorzędowe (skuteczność):

- Zmiana stężenia iPTH w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej (całkowita i procentowa);
- Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości: BSAP, osteokalcyny, CTx i TRAP-5b).

Należy zaznaczyć, wszystkie odnoszące się do stężenia iPTH punkty końcowe analizowano osobno dla pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym, stąd w niniejszej analizie w przypadku punktów końcowych związanych ze zmianami stężeń iPTH przedstawiono wyniki dla grupy pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym.

Z kolei w przypadku punktów końcowych dotyczących zmiany stężenia markerów aktywności i przebudowy kości: BSAP, osteokalcyny, CTx i TRAP-5b jedyne dostępne wyniki podano dla łącznej populacji pacjentów dializowanych, dlatego w analizie również umieszczono te wyniki, mając na uwadze informacje podane przez autorów, mówiące o braku znaczących różnic zarówno pod względem charakterystyki pacjentów włączonych do grup HD i PD, jak i pod względem skuteczności leczenia PAR w tych grupach.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w badaniu Ross 2008

Punkt końcowy	Ross 2008 (II A)	
	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawiania wyników

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Punkt końcowy	Ross 2008 (II A)	
	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana stężenia iPTH	Ocenie poddawano odsetek chorych, u których zaobserwowano spadek poziomu iPTH co najmniej 30% w stosunku do wartości początkowej (odnotowany w dwóch kolejnych pomiarach iPTH) oraz Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia iPTH w surowicy	Odsetek Średnia zmiana (SE), wartość p Średnia procentowa zmiana (SE)
Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy	Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia specyficznej dla kości BSAP, osteokalcyny, CTx oraz TRAP-5b.	Wartość początkowa (SE), Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (SE), wartość p

Analiza skuteczności przeprowadzono w oparciu o dane pacjentów, losowo przydzielonych do poszczególnych ramion terapeutycznych, dla których dostępne były wyniki pomiaru wyjściowego stężenia iPTH oraz co najmniej dwa wyniki pomiarów dla iPTH w czasie leczenia (I-rzędowy punkt końcowy).

#### 6.4.1. Zmiana stężenia iPTH

Poniżej w tabelach zebrano wyniki dla ocenianych punktów końcowych związanych ze zmianami stężenia iPTH w surowicy.

##### 6.4.1.1. Redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% względem wartości wyjściowej

Tabela 36. Odsetki pacjentów, których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>≥30% redukcja stężenia iPTH</b>							
Ross 2008 (II A)	PAR	18	18* (100)	481 (8,63; 26807,80)	13,63 (0,94; 197,24)	1 (1; 1)	Średnia#
	PL	6	0* (0)				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; # brak zachowanej istoty randomizacji

Co najmniej 30% redukcja stężenia iPTH wystąpiła u wszystkich chorych w grupie parykalcitolu podawanego doustnie. Nie odnotowano wystąpienia analizowanego punktu końcowego w grupie placebo. Obliczony iloraz szans wystąpienia ocenianego punktu wynosi 481 (95%CI: 8,63; 26807,80) i jest istotny statystycznie na korzyść PAR. Parametr NNT wynosi 1 (95% CI:1; 1).

Dodatkowo dla populacji ogółem (brak wyników dla ocenianej subpopulacji), autorzy podali, iż odsetek pacjentów, u których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH (utrzymujący się przez kolejne cztery pomiary) wynosił odpowiednio dla grupy PAR - 67% oraz PL - 0 %.

Przeprowadzona analiza *post-hoc* wskazuje, iż 72% chorych leczonych parykalcitolem osiągnęło stężenia iPTH wynoszące poniżej 300 pg/ml.

##### 6.4.1.2. Stężenie iPTH w surowicy

Tabela 37. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej [pg/ml]</b>						
Ross 2008 (II A)	PAR	18	-424,2 (79,21)	-532,20 (-842,69; -221,71)	0,0008	Średnia#
	PL	6	108 (137,19)			

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia procentowa zmiana stężenia iPTH w surowicy</b>						
Ross 2008 (II A)	PAR	18	-43,9 (7,17)	-58 (-86,11; -29,89)	<0,0001	Średnia#
	PL	6	14,1 (12,42)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczona przez autorów niniejszej analizy różnica średnich zmian stężenia iPTH w surowicy wynosi - 532,20 (95% CI: -842,69; -221,71) pg/ml, co oznacza, iż leczenie parykalcytolem związane jest z istotnie większą redukcją stężenia iPTH w porównaniu z placebo (p = 0,0008). Podobnie obliczona przez autorów niniejszej analizy różnica średnich procentowych zmian stężenia iPTH w surowicy wynosi - 58 (95% CI: -86,11; -29,89) pg/ml, co potwierdza, iż leczenie parykalcytolem związane jest z istotnie większą redukcją stężenia iPTH w porównaniu z placebo (p <0,0001).

#### 6.4.1. Zmiana stężenia markerów aktywności i przebudowy kości w surowicy

##### 6.4.1.1. Stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej

Tabela 38. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [µg/l]</b>						
Ross 2008 (II A)	PAR	55	-10,52 (1,875)	-20,43 (-27,20; -13,66)	<0,0001	Średnia#
	PL	23	9,91 (2,899)			

#brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi

Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosfatazy alkalicznej wynosi -20,43 (95% CI: -27,20; -13,66) µg/l. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść parykalcytolu (p<0,0001).

Dodatkowo, autorzy badania podali, iż u 13/29 pacjentów (45%) poddanych leczeniu parykalcytolem uzyskano prawidłowe wartości stężenia fosfatazy alkalicznej, natomiast odsetek ten w grupie placebo wynosił 11%.

Nie odnotowano przypadków obniżenia stężenia fosfatazy alkalicznej poniżej wartości przyjętych za prawidłowe.

##### 6.4.1.2. Stężenie osteokalcyny

Tabela 39. Średnia zmiana stężenia osteokalcyny; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia osteokalcyny [ng/ml]</b>						
Ross 2008 (II A)	PAR	54	-31,2 (17,77)	-126,20 (-189,06; -63,34)	<0,0001	Średnia#
	PL	24	95 (26,7)			

#brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi

W grupie pacjentów leczonych parykalcytolem odnotowano istotną redukcję stężenia osteokalcyny w czasie trwania badania, podczas gdy w grupie placebo odnotowano dalszy przyrost stężenia osteokalcyny. Różnica średnich zmian stężenia pomiędzy analizowanymi grupami wynosi -126,20 (-189,06; -63,34) ng/ml i jest znamienne statystycznie na korzyść parykalcytolu (p<0,0001).

##### 6.4.1.1. Stężenie CTx

Tabela 40. Średnia zmiana stężenia CTx; PAR vs PL (Ross 2008)

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia CTx [pg/ml]</b>						
<b>Ross 2008 (II A)</b>	<b>PAR</b>	33	-694,6 (153)	-1270,60 (-1775,12; -766,08)	<0,0001	Średnia#
	<b>PL</b>	18	576 (207)			

#brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian stężenia markera kostnego CTx wynosi -1270,60 (95% CI: -1775,12; -766,08) pg/ml. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść parykalcytolu ( $p < 0,0001$ ).

#### 6.4.1.2. Stężenie TRAP-5b

Tabela 41. Średnia zmiana stężenia TRAP-5b; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	Średnia zmiana (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia TRAP-5 [U/l]</b>						
<b>Ross 2008 (II A)</b>	<b>PAR</b>	48	-1,28 (0,31)	-1,67 (-2,84; -0,50)	0,0051	Średnia#
	<b>PL</b>	18	0,39 (0,51)			

#brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi

Obliczona przez autorów analizy różnica średnich zmian stężenia markera kostnego TRAP-5b wynosi -1,67 (95% CI: -2,84; -0,50). U/l. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść parykalcytolu ( $p=0,0051$ ).

## 6.5. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w badaniu Ross 2008 w oparciu o następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane;
- Hiperkalcemia;
- Pozostałe parametry laboratoryjne:
  - Iloczyn Ca x P.

### 6.5.1. Zdarzenia niepożądane

Autorzy publikacji nie podali szczegółowych danych dotyczących częstości występowania AEs, jednak zaznaczyli, że nie wykazano wpływu leczenia PAR na wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

### 6.5.2. Hiperkalcemia

Tabela 42. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia hiperkalcemii; PAR vs PL (Ross 2008)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Hiperkalcemia<sup>A</sup></b>						
<b>Ross 2008 (II A)</b>	<b>PAR</b>	61	1 (2)	4,16 (0,06; 301,27) <sup>®</sup>	-	Średnia#
	<b>PL</b>	26	0 (0)			

#brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi; <sup>®</sup>obliczono metodą Peto; <sup>A</sup>hiperkalcemia definiowana jako dwa kolejne pomiary stężenia wapnia wynoszące >11 mg/dl

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania przypadków hiperkalcemii pomiędzy grupami terapeutycznymi (zdefiniowanej jako wzrost stężenia wapnia  $\geq 11,0$  mg/dl, obserwowany w dwóch kolejnych pomiarach). Jedynie jeden pacjent z grupy parykalcytolu (2%) doświadczył wystąpienia hiperkalcemii. W grupie placebo nie odnotowano przypadków znacznego podwyższenia poziomu wapnia. Obliczony iloraz szans wynosi 4,16 (95% CI: 0,06; 301,27). Uzyskana różnica jest nieistotna statystycznie.

### **6.5.3. Pozostałe parametry laboratoryjne**

#### **6.5.3.1. Zmiana wartości iloczynu Ca x P**

Autorzy badania podali jedynie informację, iż średnie stężenie wartości iloczynu Ca x P utrzymywało się poniżej  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  w obu grupach terapeutycznych przez cały okres badania.

Autorzy podali, iż średnia zmiana wartości iloczynu Ca x P w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonych parykalcytolem była istotnie wyższa niż w grupie placebo ( $p = 0,029$ ). Średnia wyjściowa wartości iloczynu Ca x P w grupach PAR oraz PL wynosiła odpowiednio  $45,38 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  oraz  $42,96 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  podczas gdy analogiczne wartości końcowe wynosiły  $52,94 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  oraz  $44,83 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ .

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ PARYKALCYTOLU Z CYNKALCETEM W POPULACJI PACJENTÓW Z WNP ZWIĄZANĄ Z PCHN STADIUM 5, PODDAWANYCH HEMODIALIZOM

### 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe, pierwotne badanie IV fazy z randomizacją (podtyp II A w klasyfikacji wytycznych AOTMiT), porównujące parykalcytol z cynkalcetem w populacji pacjentów z WNP związanym z PChN w stadium 5, poddawanych hemodializom – badanie *IMPACT SHPT*.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów (publikacje *Ketteler 2012a* [17], *Ketteler 2012b* [18] oraz *Cozzolino 2014* [16], które włączono do analizy.

W badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną stosowania parykalcytolu (osobno podawanego doustnie oraz dożylnie) z cynkalcetem z dodatkiem małych dawek witaminy D (podawanym w postaci doustnej), w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w stadium 5, poddawanych hemodializom. Celem badania była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa parykalcytolu vs cynkalcetu w 28-tygodniowym okresie leczenia oraz dodatkowo 30-dniowym okresie obserwacji.

Poniżej przedstawiono tabelaryczną charakterystykę badania *IMPACT SHPT 2012*.

Tabela 43. Charakterystyka badania *IMPACT SHPT 2012*.

Badanie	<i>IMPACT SHPT 2012 (II A)</i>
Ocena w skali Jadad	3/5 <sup>^</sup>
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: n = 89 ośrodków w 12 krajach
typ badania	RCT (podtyp II A)
randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją, w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: PAR vs CIN; stratyfikacja w zależności od drogi podania PAR (doustnie lub dożylnie); do randomizacji zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Metodyka zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie typu <i>open label</i> )
hipoteza badawcza	Badanie pierwotnie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> umożliwiającej wykazanie wyższości PAR nad CIN w ocenie skuteczności.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetki pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetki pacjentów, u których nastąpiła redukcja iPTH <math>\geq 30\%</math>;</li> <li>• Odsetki pacjentów, u których nastąpiła redukcja iPTH <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>• Odsetki pacjentów z hipokalcemią;</li> <li>• Odsetki pacjentów z hiperkalcemią;</li> <li>• Odsetki pacjentów z hiperfosfatemią;</li> <li>• Zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego [<math>\text{mg}^2/\text{dl}^2</math>];</li> <li>• Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej [<math>\text{j.m./l}</math>];</li> <li>• Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [<math>\text{j.m./l}</math>];</li> <li>• Zmiana stężenia FGF-23 [<math>\log \text{pg/ml}</math>].</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zgony;</li> </ul>



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	IMPACT SHPT 2012 (II A)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przerwania leczenia (ogółem oraz poszczególne);</li> <li>Zdarzenia niepożądane;</li> <li>Parametry laboratoryjne i życiowe.</li> </ul>
Utrata pacjentów z badania	Informacje o utracie pacjentów z badania zostały przedstawione szczegółowo wraz z podaniem przyczyn przerwania badania
Analiza ITT	Nie zachowana; zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT – dotyczyła pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku
Źródła finansowania	Abbott Laboratories Inc.
Akronim badania	NCT00977080
Publikacje do badania/Inne źródła danych	Ketteler 2012a [17], Ketteler 2012b [18] oraz Cozzolino 2014 [16]

RCT – próba kliniczna z randomizacją; <sup>a</sup>Badanie uzyskało 3 na 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, iż próbę cechuje je umiarkowana wiarygodność;

Na podstawie oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi HTA w skali Jadad, badanie *IMPACT SHPT 2012* jest umiarkowanie wiarygodnym źródłem danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej terapii (3 punkty na 5 możliwych – opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, dostępna dokładna informacja o utracie pacjentów z badania). Skala utraty pacjentów z badania była zrównoważona w porównywanych grupach.

Zarówno w ocenie skuteczności jak również ocenie bezpieczeństwa podstawowym zbiorem danych była populacja wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji do grup, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku (zmodyfikowana reguła ITT (*intention-to-treat*)). W ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego autorzy badania *IMPACT SHPT* uwzględnili pacjentów, dla których w okresie zbierania danych (tydzień 21-28) dostępne były co najmniej dwa wyniki pomiaru dla parametru iPTH: 101 pacjentów w przypadku stratyfikacji do grupy PAR i.v. oraz 110 pacjentów w przypadku stratyfikacji do grupy PAR.

Badanie *IMPACT SHPT 2012* zaplanowano na okres 28 tygodni leczenia, z następującym 30-dniowym wolnym od leczenia okresem obserwacji (*follow-up*).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy przepływ pacjentów we włączonym badaniu.

Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniu *IMPACT SHPT 2012*

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	IMPACT SHPT 2012 (II A)			
	Warstwa IV		Warstwa PO	
	PAR	CIN	PAR	CIN
Pacjenci zakwalifikowani do etapu "wash-out" badania	578 (100%)			
Pacjenci poddani procesowi randomizacji	272 (100%)			
Pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku	268 (98,5%*)			
Pacjenci włączeni do poszczególnych grup terapeutycznych po procesie randomizacji (nie brano pod uwagę pacjentów, którzy nie otrzymali przynajmniej jednej dawki leku)	62 (100%)	64 (100%)	72 (100%)	70 (100%)
Pacjenci, którzy brali udział w badaniu i leczeniu do jego ukończenia (ang. <i>completed</i> )	50 (80,6%)	44 (68,8%)	56 (77,8%)	53 (75,7%)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	IMPACT SHPT 2012 (II A)			
	Warstwa IV		Warstwa PO	
	PAR	CIN	PAR	CIN
<i>treatment and follow-up)</i>				
Pacjenci, którzy zostali włączeni do pierwszorzędowej analizy skuteczności	52 (83,8%)	49 (76,6%)	57 (79,2%)	53 (75,7%)
Pacjenci włączeni do analizy bezpieczeństwa - ITT	62 (100%)	64 (100%)	72 (100%)	70 (100%)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

## 7.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania.

Tabela 45. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *IMPACT SHPT 2012*

Badanie	IMPACT SHPT 2012 (II A)
<b>Kryteria włączenia</b>	<p>Wartości parametrów na etapie screeningu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie iPTH w surowicy w zakresie 130-700 pg/ml;</li> <li>• Stężenie fosfatazy alkalicznej <math>\geq 40</math> U/l;</li> <li>• Stężenie Ca: <math>\leq 10</math> mg/dl (2,49 mmol/l);</li> <li>• Iloczyn wapniowo-fosforanowy (Ca <math>\times</math> P) <math>\leq 75</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> w przypadku ośrodków w Stanach oraz <math>\leq 70</math> mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> dla innych ośrodków</li> </ul> <hr/> <p>Wartości parametrów wymagane w przypadku pacjentów poddawanych randomizacji (po okresie wash-out):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie iPTH w surowicy w zakresie 300-800 pg/ml;</li> <li>• Stężenie Ca: 8,4 - 10 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>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek pacjentów: <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• 5 stadium PChN;</li> <li>• Pacjenci, którzy byli poddawani hemodializom 3 razy w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące przed "screeningiem" oraz mieli być nadal poddawani hemodializom podczas badania.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alergia lub duża wrażliwość na którykolwiek zastosowany w badaniu lek;</li> <li>• Przewidywane dziennie zapotrzebowanie na <math>&gt;2</math> g wapnia podawanego doustnie;</li> <li>• Przeprowadzona paratyreoidektomia;</li> <li>• Przewlekłe schorzenia przewodu pokarmowego;</li> <li>• Istotne klinicznie schorzenia wątroby;</li> <li>• Stosowanie inhibitorów lub induktorów cytochromu P450 3A lub leków metabolizowanych przez cytochrom P450 2D6 w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> </ul>

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *IMPACT SHPT 2012* zostały precyzyjnie określone. W *IMPACT SHPT 2012* 272 pacjentów spełniających ww. kryteria włączenia losowo przydzielono do 4 ramion terapeutycznych: najpierw dokonano stratyfikacji pacjentów do warstw, w których porównywano 1) PAR i.v. vs CIN oraz 2) PAR p.o. vs CIN, a następnie przydzielono pacjentów losowo do odpowiednich grup terapeutycznych. Stosując wyżej opisany schemat działania, 62 pacjentów zostało przydzielonych do grupy PAR i.v., 64 pacjentów do grupy CIN (dla warstwy PAR i.v.), 72 pacjentów do grupy PAR p.o. oraz 70 pacjentów w grupie CIN (dla warstwy PAR p.o.).

Szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

**Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania IMPACT SHPT 2012**

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej		IMPACT SHPT 2012 (II A)			
		Warstwa IV		Warstwa PO	
		PAR N=62	CIN (=64)	PAR (N=72)	CIN (N=70)
Wiek w latach, średnia (SD)		61,2 (12,7)	59,9 (12)	65,7 (13,5)	65,1 (12,5)
Liczba mężczyzn w grupie (%)		38 (61,3)	38 (59,4)	49 (68,1)	43 (61,4)
Osoby z cukrzycą, typ 1, n (%)		6 (9,7)	1 (1,6)	1 (1,4)	2 (2,9)
Osoby z cukrzycą, typ 2, n (%)		37 (59,7)	34 (53,1)	28 (38,9)	9 (12,9)
Choroby układu sercowo-naczyniowego	Dusznicza, n (%)	8 (12,9)	2 (3,1)	11 (15,3)	7 (10)
	Zawał serca, n (%)	12 (19,4)	8 (12,5)	10 (13,9)	8 (11,4)
	Choroba wieńcowa, n (%)	25 (40,3)	19 (29,7)	11 (15,3)	6 (8,6)
	Przerost lewej komory serca, n (%)	12 (19,4)	4 (6,3)	7 (9,7)	6 (8,6)
Okres dializowania w latach, średnia (SD)		4 (3,6)	4,1 (4,5)	3,8 (3,4)	4 (3)
Skurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)		140,8 (25,3)	148,6 (24,4)	138,3 (20)	134,6 (21,9)
Rozkurczowe ciśnienie krwi, średnia (SD)		72,1 (12,4)	77,4 (13,7)	70,5 (13)	73,3 (14,4)
Leczenie współtowarzyszące, n (%)	Inhibitory ACE, n (%)	24 (38,7)	22 (34,4)	15 (20,8)	14 (20)
	Blokery receptora angiotensyny II, n (%)	11 (17,7)	12 (18,8)	12 (16,7)	11 (15,7)
	Beta-blokery, n (%)	44 (71)	39 (60,9)	30 (41,7)	26 (37,1)
	Blokery kanałów wapniowych, n (%)	30 (48,4)	29 (45,3)	22 (30,6)	24 (34,3)
	Diuretyki, n (%)	17 (27,4)	13 (20,3)	17 (23,6)	24 (34,3)
	Czynniki stymulujące erytropoezę, n (%)	50 (80,6)	47 (73,4)	54 (75)	58 (82,9)
Dodatkowo przyjmowane czynniki wiążące fosforany zawierające wapń, n (%)		27 (43,5)	44 (68,8)	34 (47,2)	44 (62,9)
Dodatkowo przyjmowane czynniki wiążące fosforany niezawierające wapnia, n (%)		40 (64,5)	43 (73,4)	52 (72,2)	38 (54,3)
Parametry laboratoryjne, średnia (SD)	Stężenie iPTH w surowicy [pg/ml]	526,3 (153,1)	521,1 (149,2)	494,8 (170,3)	509,5 (138,5)
	Skorygowane stężenia wapnia [mg/dl]	9 (0,6)	9 (0,7)	9 (0,6)	9 (0,7)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Populacje/zbiory danych do analizy statystycznej	IMPACT SHPT 2012 (II A)			
	Warstwa IV		Warstwa PO	
	PAR N=62	CIN (=64)	PAR (N=72)	CIN (N=70)
Stężenie fosforu [mg/dl]	4,9 (1,1)	4,9 (1,1)	4,9 (1,1)	4,4 (1,1)
AP [IU/l]	111,2 (49,4)	123,8 (51,2)	100,1 (38,5)	105,7 (45,3)
BSAP [U/l]	36,6 (15,8)	41,3 (25,4)	40,8 (20,2)	47,6 (32,5)
25-hydroksywitamina D [ng/ml]	22,1 (13,3)	23,2 (10,9)	15,6 (8,8)	17,1 (8,9)
Kreatynina [mg/dl]	8,2 (2,4)	8,6 (2,5)	8,9 (2,6)	8,4 (2,6)
Albumina [g/dl]	4 (0,3)	4 (0,3)	4,1 (0,3)	4,1 (0,3)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania *IMPACT SHPT 2012* można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach odpowiednich warstw były do siebie zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych, jak i klinicznych.

Wyjątkiem były sytuacje, w których:

- rozkład osób z cukrzycą typu 2 w warstwie PAR p.o. był nierównomierny: w grupie stosującej parykalcitol było znacznie więcej osób z tym schorzeniem w porównaniu do grupy stosującej cynakalcet (28 (38,9%) vs 9 (12,1%));
- w warstwie PAR i.v. do grupy stosującej PAR rozlosowano więcej osób z przerostem lewej komory serca niż do grupy CIN (12 (19,4%) vs 4 (6,3%));
- pacjenci rozlosowani do poszczególnych grup terapeutycznych różnili się w przypadku stosowania czynników wiążących fosforany zawierających wapń: warstwa PAR i.v. (27 (43,5%) w grupie PAR vs 44 (68,8%) w grupie CIN) oraz w przypadku stosowania czynników wiążących fosforany niezawierających wapnia: warstwa PAR p.o. (52 (72,2%) w grupie PAR vs 38 (54,3%) w grupie CIN).

### 7.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w badaniu *IMPACT SHPT 2012*.

Tabela 47. Charakterystyka interwencji w badaniu *IMPACT SHPT 2012*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Okres leczenia
<i>IMPACT SHPT 2012</i> (II A)	PAR	Dawka początkowa PAR i.v.: 0,07 µg/kg; dawka początkowa PAR p.o.: iPTH/60	i.v. lub p.o.	28 tygodni
	CIN + małe dawki witaminy D	Dawka początkowa: 30 mg; dodatkowo: dokserkalcyferol dożylnie 1,0 µg 3 razy tygodniowo lub alfacalcidol doustnie w dawce 0,25 µg/dziennie.	CIN: i.v.; witamina D: i.v. lub p.o.	

**Okres wash-out:** Pacjenci zakwalifikowani wstępnie do badania poddawani byli 4-tygodniowemu okresowi *wash-out*, podczas którego nie przyjmowali wcześniej stosowanych aktywatorów VDR oraz cynakalcetu. Po okresie *wash-out* pacjenci byli ponownie poddawani analizie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do badania i ci zakwalifikowani do leczenia, poddawani byli randomizacji.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

**Rozpoczęcie leczenia:** pacjenci rozpoczęli leczenie od przyjmowania wyjściowej, identycznej dla wszystkich dawki leków, natomiast dalsze dopasowywanie dawki PAR uzależnione było od zmian w stężeniu iPTH, wapnia oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego. Zmiany dawek CIN uzależnione były od zmian stężenia wapnia oraz iPTH.

**Leczenie dodatkowe:** W grupach leczonych PAR, cynakalcet podawany był jako leczenie uzupełniające, w przypadku gdy stężenie wapnia w surowicy wynosiło  $\geq 10,5$  mg/dl (2,61 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach krwi.

## 7.4. Skuteczność kliniczna PAR vs CIN

Ze względu na wybrane dla analizowanej w niniejszym raporcie interwencji komparatory, PAR podawany doustnie w przypadku populacji z WNP w 5 stadium PChN poddawanej hemodializom, zostanie porównany z CIN oraz z PAR podawanym dożylnie. Oba porównania zostaną wykonane na podstawie danych z badania *IMPACT SHPT 2012*, jednak każde porównanie będzie opisane w osobnym rozdziale. Poniżej opisano porównanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa PAR p.o. vs CIN.

W analizowanym badaniu *IMPACT SHPT 2012* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia PTH w surowicy:
  - Zmiana stężenia iPTH [pg/ml];
  - iPTH w zakresie od 150 do 300 [pg/ml];
  - redukcja iPTH  $\geq 30\%$ ;
  - redukcja iPTH  $\geq 50\%$ .
- zmiana stężenia wapnia w surowicy:
  - zmiana skorygowanego stężenia wapnia [mg/dl];
  - hipokalcemia;
  - hiperkalcemia.
- zmiana stężenia fosforu w surowicy:
  - zmiana stężenia fosforu [mg/dl].
- zmiana wyniku iloczynu iloczynu wapniowo-fosforanowego:
  - zmiana skorygowanego iloczynu wapniowo-fosforanowego [ $\text{mg}^2/\text{dl}^2$ ].
- zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy:
  - stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l];
  - stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l].
- zmiana stężenia FGF-23:
  - zmiana stężenia FGF-23 (czynnik wzrostu fibroblastów 23, ang. *Fibroblast growth factor 23*; marker upośledzenia filtracji kłębuszkowej) [log pg/ml].

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie *IMPACT SHPT 2012*.

IMPACT SHPT 2012 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana stężenia PTH	Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia iPTH w surowicy oraz odsetki chorych, u których nastąpiła redukcja stężenia iPTH	OR (95% CI)/MD (95% CI)

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

IMPACT SHPT 2012 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
	określona w badaniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów w poszczególnych grupach, którzy osiągnęli stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie 21-28 tygodnia badania. Oceniano także odsetek pacjentów, u których w okresie 21-28 tygodnia badania zaobserwowano co najmniej 30% oraz co najmniej 50% redukcję stężenia iPTH względem wartości wyjściowej.	
Zmiana stężenia wapnia (w tym częstość występowania hipo- i hiperkalcemii)	Ocenie poddawano średnią zmianę (lub medianę) stężenia wapnia oraz odsetki chorych, u których stwierdzono hipo- lub hiperfosfatemię	OR (95% CI)/MD (95% CI)
Zmiana stężenia fosforu	Oceniano średnią zmianę stężenia fosforu	MD (95% CI)
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy	Oceniano średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej	MD (95% CI)
Zmiana stężenia FGF-23	Oceniano średnią zmianę stężenia FGF-23	Opisowo, ze względu na brak wystarczających danych

Analiza skuteczności pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzona była na populacji niezgodnej z regułą ITT - zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT – dotyczyła pacjentów, zostali losowo przydzieleni do grup oraz którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

#### 7.4.1. Zmiana stężenia iPTH

Poniżej w tabelach zebrano wyniki dla ocenianych punktów końcowych związanych ze zmianami stężenia iPTH w surowicy.

##### 7.4.1.1. Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml

Tabela 49. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml</b>							
IMPACT SHPT 2012 (II A)	PAR	57	31 (54,4)	1,56 (0,73; 3,30)	-	0,260	wysoka
	CIN	53	23 (43,4)				

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka chorych, u których stężenie iPTH utrzymywało się w zakresie od 150-300 pg/ml pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczony iloraz szans wynosi 1,56 (95% CI: 0,73; 3,30).

##### 7.4.1.2. Zmiany stężenia iPTH w surowicy

Tabela 50. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
---------	-------------	---	--------------	-------------	-----------	-------

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni [pg/ml]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	-216,3 (24,5)	-66 (-133,91; 1,91)	0,0598	wysoka
	<b>CIN</b>	70	-150,3 (24,5)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -66 (95% CI: -133,91; 1,91) i jest nieistotna statystycznie (p=0,0598).

#### 7.4.1.3. Redukcja stężenia iPTH o 30% oraz o 50%

Tabela 51. Odsetek pacjentów z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Redukcja iPTH o <math>\geq</math>30%</b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57	39* (68,4)	1,66 (0,76; 3,62)	-	0,239	wysoka
	<b>CIN</b>	53	30* (56,6)				
<b>Redukcja iPTH o <math>\geq</math>50%</b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57	26* (45,6)	1,18 (0,56; 2,51)	-	0,704	wysoka
	<b>CIN</b>	53	22* (41,5)				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

W przypadku dwóch analizowanych punktów końcowych różnica pomiędzy odsetkami pacjentów, u których nastąpiła redukcja iPTH w grupie PAR a CIN jest nieistotna statystycznie, na co wskazują obliczone wartości OR dla redukcji iPTH o co najmniej 30%: 1,66 (95% CI: 0,76; 3,62) oraz dla redukcji iPTH o co najmniej 50%: 1,18 (95% CI: 0,56; 2,51). Potwierdza to również przeprowadzona przez autorów badania analiza statystyczna.

#### 7.4.2. Zmiany stężenia wapnia w surowicy

##### 7.4.2.1. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy

Tabela 52. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni [mg/dl]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	0,3 (0,1)	1 (0,72; 1,28)	<0,0001	wysoka
	<b>CIN</b>	70	-0,7 (0,1)			

W przypadku średniej zmiany skorygowanego stężenia wapnia w surowicy różnica pomiędzy grupą PAR a CIN jest istotna statystycznie (p<0,001) na korzyść PAR. Obliczona różnica zmian wynosi 1,00 (95% CI: 0,72; 1,28) (p <0,001).

##### 7.4.2.2. Hipokalcemia i hiperkalcemia

Tabela 53. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Hipokalcemia<sup>A</sup></b>							

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	56	2 (3,6)	0,03 (0,01; 0,14)	0,07 (0,02; 0,26)	2 (2; 3)	wysoka
	<b>CIN</b>	53	29 (54,7)				
<b>Hiperkalcemia<sup>^^</sup></b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	56	0 (0)	-	-	-	wysoka
	<b>CIN</b>	53	0 (0)				

<sup>^</sup>zdefiniowana jako średnia wartość wapnia < 8,4 mg/dl (2,09 mmol/l); <sup>^^</sup> zdefiniowana jako średnia wartość wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l);

Obliczony dla hipokalcemii parametr OR wynosi 0,03 (95% CI: 0,01; 0,14); co oznacza, że szansa wystąpienia hipokalcemii u pacjentów leczonych ocenianą interwencją stanowi 3% tej szansy w grupie leczonej CIN. Parametr NNH wynosi 2 (95% CI: 2;3) a jego wynik wskazuje na wysoką istotność kliniczną na korzyść ocenianej interwencji.

Nie odnotowano przypadków występowania hiperkalcemii w okresie od 21 do 28 tygodnia badania w żadnej z grup terapeutycznych.

### 7.4.3. Zmiany stężenia fosforu w surowicy

Tabela 54. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni [mg/dl]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	0,7 (0,2)	0,50 (-0,05; 1,05)	0,0804	wysoka
	<b>CIN</b>	70	0,2 (0,2)			

Obliczona różnica dla średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi 0,50 (95% CI: -0,05; 1,05) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,0804).

### 7.4.4. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy

#### 7.4.4.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

Tabela 55. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (AP) w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni [IU/l]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	53	-15,7 (5,1)	-21,1 (-34,56; -7,64)	0,0028	wysoka
	<b>CIN</b>	64	5,4 (4,6)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -21,1 (95% CI: -34,56; -7,64) i wykazuje znamienność statystyczną (p<0,0028) na korzyść PAR.

#### 7.4.4.2. Stężenie specyficznej fosfatazy alkalicznej

Tabela 56. Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP) w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni [U/l]</b>						



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	54	-13,9 (2,6)	-16,4 (-23,47; -9,33)	<0,0001	wysoka
	CIN	61	2,5 (2,5)			

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -16,4 (95% CI: -23,47; -9,33) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p < 0,0001$ ) na korzyść ocenianej w analizie interwencji.

#### 7.4.5. Zmiana stężenia FGF-23

W 28 tygodniu trwania badania poziom FGF-23 w grupie pacjentów leczonych PAR wzrósł od wartości wyjściowej 5,3 log pg/ml do wartości 6,4 log pg/ml (średnia zmiana=1,2 log pg/ml, SE=0,1), natomiast w grupie CIN poziom FGF-23 uległ redukcji: wartość wyjściowa wynosiła 4,9 log pg/ml, a wartość w 28 tygodniu badania 4,6 pg/ml (średnia zmiana=-0,4 log pg/ml, SE=0,1). Zwiększony poziom FGF-23 jest uznawany za czynnik związany ze zwiększoną śmiertelnością, jednakże nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania potwierdzające tą hipotezę. Różnice w poziomie FGF-23 występujące pomiędzy PAR a CIN mogą być spowodowane różnicami w mechanizmie działania leków.

### 7.5. Ocena bezpieczeństwa stosowania PAR vs CIN

Oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu *IMPACT SHPT* dokonano w oparciu o wyniki dla następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs), w tym :
  - TEAEs ogółem;
  - TEAEs przypuszczalnie związane z leczeniem:
    - Ogółem;
    - Zaparcia;
    - Nudności;
    - Wymioty;
    - Hiperkalcemia;
    - Hiperfosfatemia;
    - Hipokalcemia;
    - Skurcze mięśni;
  - Poważne TEAEs;
  - Ciężkie TEAEs;
  - TEAEs prowadzące do przerwania badania;
  - TEAEs prowadzące do przerwania leczenia;
  - TEAEs kardiologiczne.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w 28-tygodniowym okresie leczenia oraz dodatkowo 30-dniowym okresie obserwacji.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

### 7.5.1. Zgony

Tabela 57. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zgony</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	3 (4,2)	7,39 (0,76; 72,26) <sup>®</sup>	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	0 (0)			

<sup>®</sup>obliczono metodą Peto

Obliczony parametr OR wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zgonów pomiędzy porównywanymi grupami - 7,39 (95% CI: 0,76; 72,26). Żaden ze zgonów nie był rozpatrywany jako związany z zastosowanym leczeniem, jak również żaden ze zgonów nie był związany z hiperkalcemią. Jeden z pacjentów zmarł z powodu zawału serca, dwa kolejne zgony spowodowane były zakażeniem dróg oddechowych i zapaleniem płuc/zawałem mózgu.

#### 7.5.1.1. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia ogółem

Tabela 58. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs ogółem; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>AEs ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	60 (83,3)	1,48 (0,64; 3,41)	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	54 (77,1)			

Obliczony dla AEs ogółem parametr OR wyniósł 1,48 (95% CI: 0,64; 3,41) i nie wykazał znamienności statystycznej, co wskazuje na brak związku pomiędzy analizowaną interwencją a zdarzeniami niepożądanymi ogółem.

#### 7.5.1.2. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia przypuszczalnie związane z leczeniem

Tabela 59. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs przypuszczalnie związane z leczeniem ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	24 (33,3)	0,80 (0,40; 1,58)	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	27 (38,6)			
<b>Zaparcia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	0,13 (0,01; 2,09) <sup>®</sup>	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	2 (2,9)			
<b>Nudności</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	0,10 (0,01; 1,93)	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	4 (5,7)			

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
<b>Wymioty</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	2 (2,8)	0,97 (0,13; 7,09)	-	wysoka
	CIN	70	2 (2,9)			
<b>Hiperkalcemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	12 (16,7)	13,80 (1,74; 109,27)	7 (5; 17)	wysoka
	CIN	70	1 (1,4)			
<b>Hiperfosfatemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	4 (5,6)	4,06 (0,44; 37,25)	-	wysoka
	CIN	70	1 (1,4)			
<b>Hipokalcemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	0 (0)	0,02 (0; 0,33)	4 (3; 7)	wysoka
	CIN	70	18 (25,7)			
<b>Skurcze mięśni</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	0 (0)	0,13 (0; 6,63) <sup>@</sup>	-	wysoka
	CIN	70	1 (1,4)			

<sup>@</sup>obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych nasilających się lub pojawiających w trakcie leczenia, w tym: TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem ogółem, zaparc, nudności, wymiotów, hiperfosfatemii oraz skurczów mięśni była porównywalna w obu grupach.

Jedynie w przypadku hiperkalcemii odnotowano istotnie wyższą częstość jej występowania w grupie pacjentów leczonych PAR – szansa wystąpienia hiperkalcemii okazała się niespełna 14 razy większa w przypadku grupy PAR w porównaniu do grupy CIN: OR: 13,80 (95% CI: 1,74; 109,27). Obliczony parametr NNH wynosi: 7 (95% CI: 5; 17).

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipokalcemia, wyniosły 0% w grupie PAR i prawie 26% w grupie CIN. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 0,02 (95% CI: 0; 0,33) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść PAR. Szansa wystąpienia omawianego negatywnego punktu końcowego w grupie PAR stanowi 2% tego szansy w grupie CIN. Obliczone dla hipokalcemii NNH wynosi 4 (95% CI: 3; 7) i wskazuje na istotność kliniczną uzyskanego wyniku.

### 7.5.1.3. Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 60. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich TEAEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Poważne TEAEs</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	14 (19,4)	1,87 (0,73; 4,79)	-	wysoka
	CIN	70	8 (11,4)			

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs, wyniosły 19,4% w grupie PAR i 11,4% w grupie CIN. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 1,87 (95% CI: 0,73; 4,79), a uzyskany wynik wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania poważnych TEAEs pomiędzy grupami terapeutycznymi.

#### 7.5.1.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 61. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Ciężkie TEAEs</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	22 (30,6)	1,61 (0,75; 3,45)	-	wysoka
	CIN	70	15 (21,4)			

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich TEAEs pomiędzy porównywanymi grupami. Obliczony parametr OR wyniósł 1,61 (95% CI: 0,75; 3,45).

#### 7.5.1.5. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania badania

Tabela 62. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs prowadzące do przerwania badania ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	8 (11,1)	0,97 (0,34; 2,74)	-	wysoka
	CIN	70	8 (11,4)			
<b>Nudności prowadzące do przerwania badania</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	0 (0)	0,13 (0,01; 1,25) <sup>®</sup>	-	wysoka
	CIN	70	3 (4,3)			
<b>Wymioty prowadzące do przerwania badania</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	PAR	72	0 (0)	0,13 (0,0; 6,63) <sup>®</sup>	-	wysoka
	CIN	70	1 (1,4)			

<sup>®</sup>obliczono metodą Peto

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAEs prowadzące do przerwania badania, w zaokrągleniu wyniosły 11% zarówno w grupie PAR, jak i w grupie CIN. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wyniósł 0,97 (95% CI: 0,34; 2,74) i nie wykazał znamienności statystycznej.

Pomimo większego w grupie CIN względem grupy PAR odsetka osób, u których wystąpiły nudności prowadzące do przerwania badania, obliczony iloraz szans nie jest istotny statystycznie i wynosi 0,13 (95% CI: 0,01; 1,25). W przypadku wymiotów prowadzących do przerwania badania, obliczony iloraz szans również jest nieistotny statystycznie (OR: 0,13 (95% CI: 0,0; 6,63)).

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

### 7.5.1.6. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania leczenia

Tabela 63. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania leczenia; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia</b>						
<b>IMPACT SHPT (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	16 (22,2)	0,83 (0,38; 1,79)	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	18 (25,7)			

W przypadku TEAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia obliczony parametr OR wyniósł 0,83 (95% CI: 0,38; 1,79) i nie wykazał znamienności statystycznej.

### 7.5.1.7. Zdarzenia niepożądane kardiologiczne pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 64. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia kardiologicznych TEAEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs kardiologiczne</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	6 (8,3)	6,27 (0,74; 53,52)	-	wysoka
	<b>CIN</b>	70	1 (1,4)			

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania TEAE o charakterze kardiologicznym. Obliczony parametr OR wyniósł 6,27 (95% CI: 0,74; 53,52)

## 7.6. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej PAR podawanego doustnie vs PAR podawanego dożylnie w leczeniu pacjentów z WNP związanej z PChN poddawanych hemodializom

W niniejszym rozdziale opisano porównanie oceny skuteczności PAR p.o. vs PAR i.v. przeprowadzone na podstawie wyników badania *IMPACT SHPT 2012*. Dokładna charakterystyka badania znajduje się w rozdziale: Analiza porównawcza efektywności klinicznej parykalcytolu z cynakalcetem w populacji pacjentów z WNP związaną z PChN stadium 5, poddawanych hemodializom.

W analizowanym badaniu *IMPACT SHPT 2012* skuteczność kliniczną porównywanych interwencji analizowano w oparciu o poniższe punkty końcowe:

- Zmiana stężenia PTH w surowicy:
  - Zmiana stężenia iPTH [pg/ml];
  - iPTH w zakresie od 150 do 300 [pg/ml];
  - redukcja iPTH  $\geq 30\%$ ;
  - redukcja iPTH  $\geq 50\%$ .
- zmiana stężenia wapnia w surowicy:
  - zmiana skorygowanego stężenia wapnia [mg/dl];
  - hipokalcemia;
  - hiperkalcemia.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

- zmiana stężenia fosforu w surowicy:
  - zmiana stężenia fosforu [mg/dl].
- zmiana wyniku iloczynny iloczynny wapniowo-fosforanowego:
  - zmiana skorygowanego iloczynny wapniowo-fosforanowego [mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>].
- zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy:
  - stężenie fosfatazy alkalicznej [j.m./l];
  - stężenie specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej [j.m./l].
- zmiana stężenia FGF-23:
  - zmiana stężenia FGF-23 (czynnik wzrostu fibroblastów 23, ang. Fibroblast growth factor 23; marker upośledzenia filtracji kłębuszkowej) [log pg/ml].

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 65. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie IMPACT SHPT 2012**

IMPACT SHPT 2012 (II A)		
Punkt końcowy	Definicja/sposób oceny	Sposób przedstawienia wyników
Zmiana stężenia PTH	Ocenie poddawano średnią zmianę stężenia iPTH w surowicy oraz odsetki chorych, u których nastąpiła redukcja stężenia iPTH określona w badaniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w poszczególnych grupach, którzy osiągnęli stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie 21-28 tygodnia badania. Oceniano także odsetek pacjentów, u których w okresie 21-28 tygodnia badania zaobserwowano co najmniej 30% oraz co najmniej 50% redukcję stężenia iPTH względem wartości wyjściowej.	OR (95% CI)/MD (95% CI)
Zmiana stężenia wapnia (w tym częstość występowania hipo- i hiperkalcemii)	Ocenie poddawano średnią zmianę (lub medianę) stężenia wapnia oraz odsetki chorych, u których stwierdzono hipo- lub hiperfosfatemię	OR (95% CI)/MD (95% CI)
Zmiana stężenia fosforu	Oceniano średnią zmianę stężenia fosforu	MD (95% CI)
Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy	Oceniano średnią zmianę stężenia fosfatazy alkalicznej/specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej	MD (95% CI)
Zmiana stężenia FGF-23	Oceniano średnią zmianę stężenia FGF-23	Opisowo, ze względu na brak wystarczających danych

Analiza skuteczności dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzona była na populacji niezgodnej z regułą ITT - zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT – dotyczyła pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Wyniki (różnice) oszacowane przez autorów badań zaznaczano odpowiednim indeksem i komentarzem; brak indeksu/komentarza przy wyniku (różnicy) oznacza, że wynik został obliczony przez autorów analizy klinicznej na podstawie dostępnych danych.

### 7.6.1. Zmiany stężenia iPTH

Poniżej w tabelach zebrano wyniki dla ocenianych punktów końcowych związanych ze zmianami stężenia iPTH w surowicy.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

### 7.6.1.1. Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml

Tabela 66. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Stężenie iPTH w zakresie 150-300 pg/ml</b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57	31 (54,4)	0,87 (0,41; 1,87)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	52	30 (57,7)				

#brak zachowanej istoty randomizacji

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem PAR a PAR i.v. w zakresie odsetka osób ze stężeniem iPTH w zakresie 150-300 pg/ml, o czym świadczy brak znamienności statystycznej obliczonej wartości OR: 0,87 (95% CI: 0,41; 1,87).

### 7.6.1.2. Zmiany stężenia iPTH w surowicy

Tabela 67. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni [pg/ml]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	-216,3 (24,5)	27,90 (-58,10; 113,90)	0,5177	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	60	-244,2 (36,4)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi 27,90 (95% CI: -58,10; 113,90) i jest nieistotna statystycznie (p=0,5177).

### 7.6.1.3. Redukcja stężenia iPTH o 30% oraz o 50%

Tabela 68. Odsetek pacjentów z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Redukcja iPTH o <math>\geq</math>30%</b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57	39* (68,4)	0,39 (0,15; 1,01)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	52	44* (84,6)				
<b>Redukcja iPTH o <math>\geq</math>50%</b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	57	26* (45,6)	0,44 (0,20; 0,96)	0,70 (0,49; 0,99)	6 (3; 68)	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	52	34* (65,4)				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; #brak zachowanej istoty randomizacji

W przypadku redukcji poziomu iPTH o co najmniej 30% różnica pomiędzy pacjentami w grupie PAR i PAR i.v. jest nieistotna statystycznie, na co wskazuje wartość parametru OR: 0,39 (95% CI: 0,15; 1,01). Redukcja iPTH o 50% wystąpiła u ponad 45% pacjentów w grupie PAR oraz u ponad 65% pacjentów w grupie PAR i.v.. Obliczony parametr OR wynosi: 0,44 (95% CI: 0,20; 0,96), co oznacza, iż szansa wystąpienia redukcji iPTH o co najmniej 50% jest istotnie niższa w grupie PAR niż w grupie PAR i.v.. Obliczony parametr NNH wynosi 6 (95% CI: 3; 68).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

## 7.6.2. Zmiany stężenia wapnia w surowicy

### 7.6.2.1. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy

Tabela 69. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni [mg/dl]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	0,30 (0,1)	-0,20 (-0,48; 0,08)	0,1639	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	60	0,50 (0,1)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

W przypadku średniej zmiany skorygowanego stężenia wapnia w surowicy różnica pomiędzy grupą PAR a PAR i.v. jest nieistotna statystycznie – MD wynosi -0,20 (95% CI: -0,48; 0,08); (p=0,1639).

### 7.6.2.2. Hipokalcemia i hiperkalcemia

Tabela 70. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Hipokalcemia<sup>^</sup></b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	56	2 (3,6)	7,01 (0,43; 113,70) <sup>@</sup>	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	52	0 (0)				
<b>Hiperkalcemia<sup>^^</sup></b>							
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	56	0 (0)	0,10 (0,01; 1,82)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	52	4 (7,7)				

<sup>^</sup>zdefiniowana jako średnia wartość wapnia < 8,4 mg/dl (2,09 mmol/l); <sup>^^</sup> zdefiniowana jako średnia wartość wapnia > 10,5 mg/dl (2,63 mmol/l); #brak zachowanej istoty randomizacji; <sup>@</sup>obliczono metodą Peto

Częstość hipokalcemii wynosiła 3,6% w grupie PAR oraz 0% w grupie PAR i.v.. Obliczony parametr OR jest nieistotny statystycznie: 7,01 (95% CI: 0,43; 113,70).

Częstość hiperkalcemii wynosiła 0% w grupie PAR oraz 7,7% w grupie PAR i.v.. Obliczony w tym przypadku parametr OR również jest nieistotny statystycznie: 0,10 (95% CI: 0,01; 1,82).

## 7.6.3. Zmiany stężenia fosforu w surowicy

Tabela 71. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni [mg/dl]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	70	0,7 (0,2)	0,5 (-0,05; 1,05)	0,0825	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	60	0,2 (0,2)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczona różnica średnich zmian stężenia fosforu w surowicy pomiędzy grupami terapeutycznymi wynosi 0,50 (95% CI: -0,05; 1,05). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p=0,0825).



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 7.6.4. Zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy

### 7.6.4.1. Stężenie fosfatazy alkalicznej

Tabela 72. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni [IU/L]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	53	-15,7 (5,1)	3,40 (-12,95; 19,75)	0,6839	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	50	-19,1 (6,6)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi 3,40 (95% CI: -12,95; 19,75) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,6839).

### 7.6.4.2. Stężenie specyficznej fosfatazy alkalicznej

Tabela 73. Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SE)	MD (95% CI)	Wartość p	GRADE
<b>Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni [U/l]</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	54	-13,9 (2,6)	-4,60 (-13,30; 4,10)	0,2999	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	50	-9,3 (3,6)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczona różnica średnich zmian dla analizowanego punktu końcowego wynosi -4,60 (95% CI: -13,30; 4,10) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,2999).

## 7.6.5. Zmiana stężenia FGF-23

W 28 tygodniu badania poziom FGF-23 w grupie pacjentów leczonych PAR wzrósł od wartości wyjściowej 5,3 log pg/ml do wartości 6,4 log pg/ml (średnia zmiana=1,2 log pg/ml, SE=0,1), natomiast w grupie PAR i.v. od wartości wyjściowej 5,3 log pg/ml do wartości 6,1 log pg/ml (średnia zmiana=0,9 log pg/ml, SE=0,1). Zwiększony poziom FGF-23 jest uznawany za czynnik związany ze zwiększoną śmiertelnością, jednakże nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania potwierdzające tą hipotezę, stąd wyciąganie jednoznacznych wniosków odnośnie skuteczności leczenia w tym przypadku nie jest wskazane.

## 7.7. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w badaniu IMPACT SHPT 2012 wyników oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- Zgony;
- Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs), w tym :
  - TEAEs ogółem;
  - TEAEs przypuszczalnie związane z leczeniem:
    - Ogółem;
    - Zaparcia;

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

- Nudności;
- Wymioty;
- Hiperkalcemia;
- Hiperfosfatemia;
- Hipokalcemia;
- Skurcze mięśni;
- Poważne TEAEs;
- Ciężkie TEAEs;
- TEAEs prowadzące do przerwania badania;
- TEAEs prowadzące do przerwania leczenia;
- TEAEs kardiologiczne.

Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w 28-tygodniowym okresie leczenia oraz dodatkowo 30-dniowym okresie obserwacji.

### 7.7.1. Zgony

Tabela 74. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Zgony</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	3 (4,2)	2,65 (0,27; 26,17)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	1 (1,6)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Obliczony parametr OR wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów pomiędzy grupami terapeutycznymi: 2,65 (95% CI: 0,27; 26,17). Żaden ze zgonów nie był rozpatrywany jako związany z zastosowanym leczeniem, jak również żaden ze zgonów nie był związany z hiperkalcemią. W przypadku interwencji PAR jeden z pacjentów zmarł z powodu zawału serca, dwa kolejne zgony spowodowane były zakażeniem dróg oddechowych i zapaleniem płuc/zawałem mózgu. W przypadku PAR i.v. pacjent zmarł z powodu zatrzymania akcji serca.

### 7.7.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs)

#### 7.7.2.1. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia ogółem

Tabela 75. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs ogółem; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	60 (83,3)	1,20 (0,50; 2,90)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	50 (80,6)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Obliczony dla TEAEs ogółem parametr OR wyniósł 1,20 (95% CI: 0,50; 2,90) i nie wykazał znamienności statystycznej.

### 7.7.2.2. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia przypuszczalnie związane z leczeniem

Tabela 76. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs przypuszczalnie związane z leczeniem ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	24 (33,3)	3,38 (1,39;8,22)	5 (3; 15)	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	8 (12,9)			
<b>Zaparcia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			
<b>Nudności</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			
<b>Wymioty</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	2 (2,8)	6,52 (0,40; 106,20) <sup>@</sup>	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			
<b>Hiperkalcemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	12 (16,7)	2,60 (0,86; 7,82)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	5 (8,1)			
<b>Hiperfosfatemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	4 (5,6)	8,21 (0,43; 155,62)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			
<b>Hipokalcemia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			
<b>Skurcze mięśni</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	0 (0)	-	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	0 (0)			

#brak zachowanej istoty randomizacji; <sup>@</sup>obliczono metodą Peto

TEAEs przypuszczalnie związane z leczeniem ogółem były istotnie częstsze w przypadku grupy pacjentów leczonej PAR – szansa ich wystąpienia była ponad 3-krotnie większa niż analogiczna szansa w grupie PAR i.v. - OR: 3,38 (95% CI: 1,39; 8,22). Parametr NNH wynosi 5 (95%CI: 3; 15).

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Nie odnotowano przypadków skurczów mięśni, hipokalcemii, nudności oraz zaparć w żadnej z porównywanych grup, podczas gdy częstość występowania hiperkalcemii oraz hiperfosfatemii była nieznacznie wyższa w grupie chorych przyjmujących PAR doustnie w porównaniu z grupą, której podawano PAR dożylnie.

### 7.7.2.3. Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 77. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważnych TEAEs; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>Poważne TEAEs</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	14 (19,4)	1,12 (0,47;2,68)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	11 (17,7)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne TEAEs, wyniosły ponad 19,4% w grupie PAR i 17,7% w grupie PAR i.v.. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi: 1,12 (95% CI: 0,47; 2,68), co oznacza, iż brak jest znamienych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych TEAEs pomiędzy porównywanymi grupami.

### 7.7.2.4. Ciężkie zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 78. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAEs; PAR vs PAR i.v. IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>Ciężkie TEAEs</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	22 (30,6)	0.80 (0,39;1,65)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	22 (35,5)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia w obu porównywanych grupach była zbliżona. Obliczony iloraz szans dla wystąpienia ciężkich TEAEs wynosi - 0,80 (0,39; 1,65) a jego wynik wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w zakresie ocenianego punktu końcowego.

### 7.7.2.5. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do przerwania badania

Tabela 79. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNH (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs prowadzące do przerwania badania ogółem</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	8 (11,1)	3,75 (0,77;18,37)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	2 (3,2)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Odsetki pacjentów, u których wystąpiły TEAEs prowadzące do przerwania badania, wyniosły 11,1% w grupie PAR i ponad 3,2% w grupie PAR i.v.. Obliczony dla omawianego punktu końcowego iloraz szans wynosi 3,75 (95% CI: 0,77; 18,37) i wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Zarówno w grupie PAR, jak i PAR i.v. nie odnotowano przypadków nudności lub wymiotów, które pojawiłyby się lub nasiliły podczas leczenia i skutkowałyby przerwaniem badania.

#### 7.7.2.6. Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia prowadzące do czasowego przerwania leczenia

Tabela 80. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	16 (22,2)	0,76 (0,34; 1,66)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	17 (27,4)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

W przypadku TEAEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia obliczony parametr OR wynosi: 0,76 (95% CI: 0,34; 1,66). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

#### 7.7.2.7. Zdarzenia niepożądane kardiologiczne pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia

Tabela 81. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia kardiologicznych TEAEs; PAR vs PAR i.v. (IMPACT SHPT 2012)

Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
<b>TEAEs kardiologiczne</b>						
<b>IMPACT SHPT 2012 (II A)</b>	<b>PAR</b>	72	6 (8,3)	0,85 (0,26; 2,78)	-	#średnia
	<b>PAR i.v.</b>	62	6 (9,7)			

#brak zachowanej istoty randomizacji

Częstość występowania zdarzeń o charakterze kardiologicznym w obu porównywanych grupach była zbliżona. Obliczony iloraz szans dla wystąpienia kardiologicznych TEAEs wynosi: 0,85 (95% CI: 0,26; 2,78) a jego wynik wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 8. POSZERZONA OCENA SKUTECZNOŚCI

Kryteria włączenia do poszerzonej oceny skuteczności przedstawiono w rozdziale 9.5.

W ramach wyszukiwania odnaleziono trzy opublikowane badania *Sanchez-Alvarez 2013* [20], *Hadjiyannakos 2013* [21], *Martinez-Fernandez 2015* [19], oraz jedno nieopublikowane badanie *NCT01224782* [22], które uwzględniły dane z zakresu skuteczności ocenianej interwencji dla okresu obserwacji >12 tygodni. Z uwagi na brak innych danych dla dłuższego okresu obserwacji, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dane z odnalezionych publikacji.

Należy wspomnieć także o pracy *Gonzalez 2003* [85], która nie została włączona do niniejszej analizy ze względu na brak pełnego tekstu – dostępna jest jedynie w formie abstraktu. Jednakże jej wyniki zostały skrótowo omówione we wnioskach dotyczących raportu.

### 8.1. Badanie obserwacyjne *Sanchez-Alvarez 2013*

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jednoośrodkowe badanie obserwacyjne: *Sanchez-Alvarez 2013* [20], w którym oceniano efektywność praktyczną parykalcitolu podawanego doustnie u pacjentów z WNP związaną z PChN, poddawanych dializom otrzewnowym, w okresie 24 miesięcy (12 miesięcy leczenia oraz 12 miesięcy obserwacji).

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Sanchez-Alvarez 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 82. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Sanchez-Alvarez 2013*)

Badanie	<i>Sanchez-Alvarez 2013 (IV C)</i>
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Metodyka	obserwacyjne
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 4/38* (10,5%) pacjentów przerwało leczenie
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	<i>Sanchez-Alvarez 2013</i> [20]

\*dwóch pacjentów zmarło w czasie trwania badania, kolejnych dwóch poddano transplantacji nerki

### 8.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Sanchez-Alvarez 2013* przedstawiono poniżej.

Tabela 83. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Sanchez-Alvarez 2013*)

<i>Sanchez-Alvarez 2013 (IV C)</i>
------------------------------------

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Sanchez-Alvarez 2013 (IV C)	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci &gt;18 r.ż.;</li> <li>• Stabilni klinicznie ( brak komplikacji wymagających hospitalizacji przez ostatnie 8 tygodni);</li> <li>• Dializowani otrzewnowo przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• Brak znanych reakcji lub nietolerancji na interwencję stosowaną w badaniu;</li> <li>• Diagnoza wtórnej nadczynności przytarczyc zdefiniowanej jako wartość PTH &gt;300 pg/ml.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie Ca &gt;9,5 mg/dl;</li> <li>• Stężenie P &gt;5 mg/dl;</li> <li>• Pacjenci postępujący niezgodnie z zaleceniami lekarza.</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 38 pacjentów włączonych do badania *Sanchez-Alvarez 2013*.

Tabela 84. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Sanchez-Alvarez 2013*)

Parametr	Sanchez-Alvarez 2013 (IV C)
Liczebność populacji, N	38
Wiek w latach, średnia	56 (19*)
Płeć (% mężczyzn)	45
Czas stosowania dializ otrzewnowych, średnia	14 (10*)

\*zmiennne ciągłe w badaniu wyrażane były jako średnie i odchylenie standardowe w przypadku rozkładu normalnego oraz jako mediana i przedział międzykwartylowy w przypadku braku rozkładu normalnego

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Sanchez-Alvarez 2013* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 38 pacjentów ze zdiagnozowaną WNP spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria. 13 z wymienionych 38 pacjentów przyjmowało wcześniej doustny kalcytriol.

### 8.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (parykalcitol) zastosowanej w badaniu *Sanchez-Alvarez 2013*.

Tabela 85. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniu *Sanchez-Alvarez 2013*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania badania	Czas obserwacji pacjentów
<i>Sanchez-Alvarez 2013 (IV C)</i>	Parykalcitol podawany doustnie	Dawka początkowa: 1 lub 2 mg dziennie	12 miesięcy	12 miesięcy Średnia (SD): 10,8±0,9

**Schematy dawkowania:** Początkowe dawkowanie określone było na podstawie wyjściowych stężeń PTH: pacjenci z PTH <500 pg/ml otrzymywali 1 mg PAR dziennie, natomiast pacjenci z PTH >500 pg/ml otrzymywali 2 mg PAR dziennie. Dalsze dawkowanie uzależnione było od zmian wartości PTH oraz stężeń Ca. W przypadku, gdy spadek poziomu iPTH wynosił <15%, dawka była podwajana, gdy spadek wynosił 15%-60%, dawka była utrzymywana, gdy spadek >60%, dawkę zmniejszano o połowę.

Początkowo 33 pacjentów otrzymywało 1 mg PAR dziennie, a pozostałe 5 osób 2 mg PAR dziennie. 13 spośród 38 pacjentów przerwało stosowanie przyjmowanego wcześniej doustnego kalcytriolu, natomiast pozostałe 25 pacjentów rozpatrywane było jako *naive* w stosunku do wcześniejszego leczenia analogami witaminy D.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

**Okres wash-out:** Pacjenci stosujący wcześniej kalcytriol, poddani zostali 4-tygodniowemu okresowi wymywania działania poprzedniej interwencji (wash-out).

## 8.4. Skuteczność

W badaniu *Sanchez-Alvarez 2013* wykazano, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH. Największy spadek zaobserwowano w ciągu pierwszych 4 tygodni leczenia i wynosił on  $22,1\% \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,001$ . Średni spadek poziomu PTH po 12 miesiącach wyniósł  $3,07\% \pm 6,8\%$ . Nie zaobserwowano różnic w spadku poziomu PTH pomiędzy pacjentami przyjmującymi wcześniej doustny kalcytriol oraz pacjentami *naïve* w stosunku do leczenia kalcytriolem:  $29,6\% \pm 2,5\%$  vs.  $30,8\% \pm 3,2\%$  (wynik dla okresu 12 miesięcy po zakończeniu leczenia), co może wskazywać na fakt, że PAR jest dobrym lekiem do stosowania zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia WNP.

Autorzy badania nie zaobserwowali istotnych zmian w stężeniach Ca i P w surowicy w okresie trwania badania, nie odnotowano też przypadków hiperkalcemii lub hiperfosfatemii wymagających wstrzymania leczenia lub redukcji dawek interwencji.

Podczas okresu obserwacji zaobserwowano średni 19%-owy spadek białkomoczu ( $0,79 \pm 0,41$  g/24 godziny vs.  $0,64 \pm 0,36$  g/24 godziny;  $p = 0,034$ ).

Tabela 86. Skuteczność w badaniu *Sanchez Alvarez 2013*

Punkt końcowy	Wartość wyjściowa	1 m-c	3 m-c	6 m-c	12 m-c	Wartość P
PTH (pg/ml)	439±401	346±364	284±266	259±248	252±234	<0,001
Calcium (mg/dl)	8,82±0,96	8,84±0,92	8,85±0,88	9,08±0,92	9,02±0,91	0,153
Phosphorous (mg/dl)	4,78±0,63	5,06±0,81	5,01±0,78	4,89±0,76	4,93±0,77	0,693
Ca × P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	41,8±10,6	46,2±12,8	44,4±12,4	44,6±12,4	44,5±12,3	0,194
AP (U/l)	104±23	108±26	91±19	94±21	96±22	0,682
CRP (mg/ml)	0,85±0,91	-	0,96±0,99	0,77±0,81	0,83±0,86	0,554
Białkomocz (g/24 h)	0,79±0,41	-	0,70±0,39	0,65±0,38	0,64±0,36	0,034
Dawka PAR (µg/sem)	7,78±1,34	-	7,31±1,13	6,43±0,92	6,17±0,81	<0,001

## 8.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania podali, iż w okresie trwania badania wystąpiły dwa przypadki zgonów, jednakże nie podano informacji, aby były one związane z zastosowaną interwencją. Ponadto nie zaobserwowano także innych zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, prowadzących do konieczności przerwania udziału w badaniu.



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 8.6. Badanie obserwacyjne Hadjiyannakos 2013

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jednośrodkowe badanie obserwacyjne: *Hadjiyannakos 2013* [21], w którym oceniano efektywność parykalcytolu podawanego doustnie u pacjentów z WNP związaną z PChN stadium 3 i 4 w okresie 6 miesięcy leczenia.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania *Hadjiyannakos 2013* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 87. Charakterystyka badania włączonego do analizy (*Hadjiyannakos 2013*)

Badanie	<i>Hadjiyannakos 2013</i> (IV C)
Liczba ośrodków	jednośrodkowe
Metodyka	Obserwacyjne (Real life)
Informacje o utracie pacjentów z badania	Nie utracono pacjentów z badania
Źródła finansowania	Brak danych
Publikacje do badania	<i>Hadjiyannakos 2013</i> [21]

## 8.7. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania *Hadjiyannakos 2013* przedstawiono poniżej.

Tabela 88. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (*Hadjiyannakos 2013*)

	<i>Hadjiyannakos 2013</i> (IV C)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci &gt;18 r.ż.;</li> <li>• PChN stadium 3 i 4;</li> <li>• Diagnoza wtórnej nadczynności przytarczyc zdefiniowanej jako wartość PTH &gt;70 pg/ml w przypadku pacjentów z PChN stadium 3 oraz &gt;110 pg/ml dla PChN stadium 4.</li> </ul>
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nowotwory złośliwe;</li> <li>• Stosowanie leków mogących wpływać na poziom wapnia lub metabolizm kości, tj.: kalcytonina, glikokortykoidy, bisfosfoniany lub inne analogi witaminy D w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 43 pacjentów włączonych do badania *Hadjiyannakos 2013*.

Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (*Hadjiyannakos 2013*)

Parametr	<i>Hadjiyannakos 2013</i> (IV C)
Liczebność populacji, N	43
Wiek w latach, mediana (zakres)	74 (47-87)
Płeć (M), %	58
Stosunek pacjentów w stadium 3 do pacjentów w stadium 4 PChN	16/27

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *Hadjiyannakos 2013* zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 43 pacjentów ze zdiagnozowaną WNP w stadium 3 i 4 PChN spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

## 8.8. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (parykalcytol) zastosowanej w badaniu *Hadjiyannakos 2013*.

Tabela 90. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniu *Hadjiyannakos 2013*

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas trwania/obserwacji badania
<i>Hadjiyannakos 2013 (IV C)</i>	Parykalcytol podawany doustnie	Dawka początkowa: 1 lub 2 mg dziennie	6 miesięcy

Schematy dawkowania: Dawkowanie było zgodne z CHPL. Początkowe dawkowanie określone było na podstawie wyjściowych stężeń PTH: pacjenci z PTH  $\leq 500$  pg/ml otrzymywali 1 mg PAR dziennie, natomiast pacjenci z PTH  $> 500$  pg/ml otrzymywali 2 mg PAR dziennie. Dalsze dawkowanie uzależnione było od zmian wartości PTH oraz stężeń Ca i P. W przypadku, gdy spadek poziomu PTH  $< 15\%$ , dawka była podwajana, gdy spadek wynosił  $15\% - 60\%$ , dawka była utrzymywana, gdy spadek  $> 60\%$ , dawkę zmniejszono o połowę. Końcowa mediana dawki PAR wyniosła 5  $\mu\text{g}/\text{tydzień}$  (zakres 3 – 7  $\mu\text{g}/\text{tydzień}$ ).

## 8.9. Skuteczność

W badaniu *Hadjiyannakos 2013* wykazano, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH. Największy spadek zaobserwowano w ciągu pierwszego miesiąca leczenia i wyniósł on 20,4%, a maksymalny średni spadek pomiędzy wartością wyjściową poziomu iPTH a wartością zmierzoną po 6 miesiącach badania wyniósł 44,9%:  $p < 0,001$ .

Autorzy badania nie zaobserwowali istotnych zmian w stężeniach Ca i P w surowicy w okresie badania. W czasie trwania badania nie raportowano przypadków wystąpienia znaczącej klinicznie hiperkalcemii (stężenia Ca  $> 10,8$  mg/dl).

Tabela 91. Skuteczność w badaniu *Hadjiyannakos 2013*

Punkt końcowy	Wartość początkowa	1 m-c	6 m-c	Wartość p
iPTH (pmol/L)	30,07 $\pm$ 14,30	23,94 $\pm$ 12,14	10,01 $\pm$ 8,25	$< 0,001$
ALP (U/L)	257,6 $\pm$ 88,0	4 m-c: 234,3 $\pm$ 79,8	220,8 $\pm$ 73,9	$< 0,001$
Dawka PAR ( $\mu$ g/tydz)	7,2 $\pm$ 2,6	3 m-c: 6,5 $\pm$ 3,1	4,9 $\pm$ 2,9	-

## 8.10. Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych zdarzeń niepożądanych w czasie leczenia parykalcytolem. U dwóch chorych wystąpiły zaburzenia żołądkowo-jelitowych o charakterze przemijającym, które nie wymagały konieczności przerwania leczenia.

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

### 8.1.1. Badanie nieopublikowane NCT01224782

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno nieopublikowane, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne typu *open-label*: NCT01224782 [22], w którym oceniano efektywność praktyczną parykalcitolu podawanego doustnie u pacjentów z WNP związaną z PChN stadium 3 i 4, w okresie 12 miesięcy.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianego badania NCT01224782 [] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Charakterystyka badania włączonego do analizy (NCT01224782)

Badanie	NCT01224782 (IV C)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Metodyka	obserwacyjne
Informacje o utracie pacjentów z badania	Tak: 264/994* (27%) pacjentów przerwało leczenie
Źródła finansowania	AbbVie (wcześniejszy sponsor Abbott)
Publikacje do badania	NCT01224782 [22]

### 8.1.2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badania NCT01224782 przedstawiono poniżej.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

**Tabela 93. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania (NCT01224782)**

<b>NCT01224782 (IV C)</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci &gt;18 r.ż.;</li> <li>• Pacjenci z PChN stadium 3 i 4 oraz z WNP;</li> <li>• Pacjenci z wartością iPTH &gt;70 pg/ml w przypadku stadium 3 PChN oraz z wartością iPTH &gt;110 pg/ml w przypadku stadium 4 PChN;</li> <li>• Pacjenci, u których występują kliniczne przesłanki do stosowania parykalcytolu podawanego doustnie.</li> </ul>
<b>Kryteria wyłączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z hiperkalcemią (stężenie Ca &gt;10,5 mg/dl);</li> <li>• Pacjenci reagujący na witaminę D zatruciem lub pacjenci z nadwrażliwością na parykalcytol lub inny składnik leku.</li> </ul>

Charakterystyka wyjściowa pacjentów przedstawiona w poniższej tabeli obejmowała 994 pacjentów włączonych do badania NCT01224782.

**Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów (NCT01224782)**

<b>Parametr</b>	<b>NCT01224782 (IV C)</b>
Liczebność populacji, N	994
Wiek w latach, średnia (SD)	64,29 (13,14)
Płeć (M), %	52
Pacjenci w stadium 3 PChN, %	40,8
Pacjenci w stadium 4 PChN, %	59,2
Wyjściowy poziom iPTH [pmol/l], średnia (SD)	36,33 (53,7)

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania NCT01224782 zostały precyzyjnie określone. Do badania włączono 994 pacjentów ze zdiagnozowaną WNP spełniających dodatkowo wyżej wymienione kryteria.

### 8.13. Charakterystyka interwencji

W badaniu NCT01224782 doustny parykalcytol stosowano w dawkach zgodnych z obowiązującą praktyką kliniczną. Nie podano jednak dokładnych schematów dawkowania zastosowanych podczas badania. Średnia tygodniowa dawka PAR na początku badania wynosiła 6,29 mcg (dawka minimalna 3 mcg, dawka maksymalna 28 mcg), natomiast podczas 6 wizyty lekarza wartość średniej dawki leku obniżyła się i wynosiła 5,77 mcg.

### 8.14. Skuteczność

W badaniu NCT01224782 wykazano, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH.

Średni czas potrzebny do osiągnięcia >30% spadku poziomu iPTH względem wartości wyjściowej wyniósł 3,82 miesiąca (SD=3,37 miesiąca) w populacji PP. 30% redukcję poziomu iPTH względem wartości wyjściowej osiągnęło 75,3% osób w populacji ITT oraz 75,5% osób w populacji PP.

Stężenie P w surowicy nie zmieniło się w sposób istotny podczas badania, wzrósł natomiast poziom Ca w surowicy: od 2,23 mmol/l podczas 1 wizyty lekarskiej do 2,69 mmol/l podczas wizyty 6 (wartość p <0,0001).

**Tabela 95. Skuteczność w badaniu NCT01224782**

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej*

Punkt końcowy	N	Wynik
Czas do osiągnięcia redukcji poziomu iPTH >30% względem wartości wyjściowej, miesiące (średnia (SD))	694	3,82 (3,37)
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli >30% spadek poziomu iPTH względem wartości wyjściowej	935	75,3
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła hiperkalcemia	994	0,9

### 8.15. Bezpieczeństwo

Autorzy badania podali, iż w okresie trwania badania odnotowano łącznie 331 zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u 141 osób (14,2%). Najczęściej obserwowano AEs charakterystyczne dla przewlekłej niewydolności nerek: chroniczną niewydolność nerek (2,3%), konieczność hemodializ (1,6%), nadciśnienie (1,4%) i nudności (1,1%). Reszta zdarzeń niepożądanych obserwowana była u <1% osób. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 27 osób – wszystkie związane były z PChN z jednym wyjątkiem przypadku pacjenta z niewydolnością nerek, kwasicą metaboliczną, nadciśnieniem i obrzękiem, poddawanego hemodializie, u którego rozważano powiązanie wystąpienia sAEs z zastosowanym leczeniem. Podczas badania odnotowano 14 zgonów – wszystkie związane były z PChN, żaden z nich nie był rozpatrywany, jako powiązany z zastosowanym leczeniem.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

## 9. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest parykalcytol stosowany doustnie, w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 i 4 oraz w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa opiera się na identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Paricalcitol Teva®.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paricalcitol Teva® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 13.08.2015 r., pochodzące w szczególności ze stron internetowych *European Medicines Agency (EMA)*, *Food and Drug Administration (FDA)* i Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URLP).

### 9.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem parykalcytolu stosowanego doustnie (produkt Paricalcitol Teva®) w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 i 4 oraz w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*), jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: EMA, FDA oraz URPL.

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania obserwacyjne (dane typu *real life clinical practice*), w których okres leczenia/obserwacji wynosił co najmniej 12 tygodni. Uzasadniając wybór faktem, iż najkrótszy okres leczenia w włączonych do analizy głównych badaniach RCT wynosi właśnie 12 tygodni (badanie *Ross 2008*), dlatego też bezpieczeństwo jak również skuteczność w okresie leczenia wynoszącym więcej niż 12 tygodni została dobrze udokumentowana w oparciu o wyniki badań RCT.

### 9.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dla preparatu Paricalcitol Teva® [23] wyodrębniono ogólnoustrojowe działania niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu leczniczego Paricalcitol Teva®. Poniższe zdarzenia niepożądane odnotowano w czasie trwania badań klinicznych. Zdarzenia niepożądane zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości ich występowania. Uwzględniono działania niepożądane występujące: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $<$

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

1/10), niezbyt często (od  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), a także zdarzenia niepożądane o nieznanym częstości (częstość nie mogła zostać określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 96. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniach klinicznych prowadzonych na pacjentach w 3-4 stadium PChN, w oparciu o ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
	Zaburzenia smaku	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Dolegliwości żołądkowe	Często
	Zaparcia	Niezbyt często
	Suchość w jamie ustnej	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Często
	Świąd	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśniowe	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań aktywności enzymów wątrobowych	Niezbyt często

**Tabela 97. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniu klinicznym fazy III prowadzonym na pacjentach z PChN, w oparciu o ChPL.**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia	Często
	Hipokalcemia	Często
	Zmniejszenie łaknienia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość występowania
	Choroba refluksowa przełyku	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik	Często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Tkliwość piersi	Często

Tabela 98. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, zapalenie płuc, grypa, zapalenie gardła, zakażenie pochwy, zakażenie	Niezbyt często
Nowotwory złośliwe, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak piersi	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, leukopenia, limfadenopatia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk krtani, obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przytarczyc	Często
	Nadczynność przytarczyc	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperfosfatemia, hiperkalcemia	Często
	Hiperkaliemia, hipokalcemia, jądłowstręt	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania, stan majaczeniowy, depersonalizacja, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, nerwowość	Niezbyt często
	Bóle głowy, zaburzenie smaku	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Śpiączka, udar naczyniowy mózgu, przemijający napad niedokrwienny, omdlenie, drgawki kloniczne mięśni, niedoczulica, parestezje, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenie ucha	Niezbyt często



Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfafakalcydołem – analiza efektywności klinicznej

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Reakcja niepożądana	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu 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, utrudnienie połykania, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Nieznane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pęcherzowe zapalenie skóry, łysienie, nadmierne owłosienie, wysypka, nadmierna potliwość	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, sztywność stawów, ból pleców, drganie 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, obrzęk, obrzęki obwodowe, dolegliwości bólowe, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból w klatce piersiowej, pogorszenie choroby, astenia, złe samopoczucie, pragnienie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie masy ciała, nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi*	Niezbyt często

\*To działanie niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów w okresie przeddializacyjnym

Na podstawie powyższych informacji można stwierdzić, iż u osób przyjmujących parykalcytol często obserwuje się zaburzenia metabolizmu i odżywiania, tj.: hiperkalcemia, hipokalcemia i zmniejszenie łaknienia, a także zaburzenia układu nerwowego, żołądka i jelit, skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często obserwuje się także niedoczynność przytarczyc. Warto zauważyć, że nie zaobserwowano żadnego zdarzenia niepożądanego, które występowałoby u jednego lub więcej na 10 pacjentów (bardzo często).

Informacje dotyczące interakcji produktu leczniczego Paricalcitol Teva® z innymi lekami, a także ostrzeżenia i środki ostrożności związane z jego stosowaniem w oparciu o ChPL zostały szczegółowo opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, w rozdziale dotyczącym omawianej interwencji.

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

#### 9.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2, 4] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency*, *Food and Drug Administration* oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Podczas wyszukiwania na stronie EMA, FDA oraz URPL nie odnaleziono informacji alertów bezpieczeństwa dla substancji czynnej tj. parykalcytolu.

#### 9.5. Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane na podstawie badań obserwacyjnych

Zgodnie z wytycznymi HTA, dane dotyczące poszerzonej oceny bezpieczeństwa pochodzące z badań RCT, włączonych wcześniej do analizy skuteczności, często nie są wystarczające z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji lub zbyt małej liczby pacjentów do nich włączonych. A zatem, kryteria włączenia badań do poszerzonej oceny bezpieczeństwa można rozszerzyć o badania obserwacyjne, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, mogących występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badań RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta lub generujących wysokie koszty, z punktu widzenia płatnika.

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z badań obserwacyjnych jednoramiennych, przeprowadzonych na jak największej populacji pacjentów oraz w jak najdłuższym horyzoncie czasowym.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa oraz poszerzonej oceny skuteczności autorzy analizy postanowili włączyć badania, które spełniały następujące kryteria:

- **POPULACJA:** dorośli pacjenci  $\geq 18$  r.ż. z PChN w stadium V poddawani dializom otrzewnowym, II linia leczenia; dorośli pacjenci  $\geq 18$  r.ż. z PCHN w stadium V poddawani hemodializom, II linia leczenia; dorośli pacjenci  $\geq 18$  r.ż. z PChN w stadium III-IV;
- **INTERWENCJA:** parykalcytol podawany doustnie;
- **TYP BADANIA:** badania obserwacyjne, jednoramienne;
- **PUNKTY KOŃCOWE:** iPTH, stężenie wapnia, stężenia fosforu, markery obrotu kostnego, zgony z powodów sercowych, hospitalizacje, progresja choroby nerek, bezpieczeństwo.
- **CZAS TRWANIA LECZENIA:** > 12 tygodni

Mając powyższe na uwadze, w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono badanie:

- *Martinez-Fernandez 2015* [19].

Uwzględniono także badania: *Sanchez-Alvarez 2013* [20] i *Hadjiyannakos 2013* [21] oraz nieopublikowane badanie *NCT01224782* [22]. Charakterystyki wymienionych badań oraz wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale dotyczącym poszerzonej oceny skuteczności

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

### 9.5.1. Badanie *Martinez-Fernandez 2015*

Badanie *Martinez-Fernandez 2015* pod względem metodologicznym jest jednośrodkowym, jednoramiennym badaniem obserwacyjnym typu *open-label*, w którym oceniano bezpieczeństwo leczenia parykalcytolem podawanym w ramach II linii leczenia w dawce wynoszącej 1  $\mu$ g/48 h w populacji pacjentów z PChN stadium 3-4 w okresie 6 miesięcy leczenia.

Autorzy raportu przedstawili badanie *Martinez-Fernandez 2015* [19] w ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa z uwagi na analizę bezpieczeństwa przeprowadzoną dla punktu końcowego, jakim jest redukcja stężenia wapnia w moczu.

Szczegółowe dane dotyczące omawianego badania *Martinez-Fernandez* przedstawiono w poniższej tabeli.

Parykalcylol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Tabela 99. Charakterystyka badania włączonego do analizy (Martinez-Fernandez 2015)

Badanie	Typ badania	N	Kryteria włączenia/ wykluczenia z badania	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	Schemat leczenia	Wyniki
Martinez-Fernandez 2015	Jednoramienne, obserwacyjne, typu open-label	45	<p><u>Kryteria włączenia:</u>                      Pacjenci z PChN stadium 2-4*, niedializowani; leczeni wcześniej kalcytrolem w dawce 0,25 µg/48 h przez 6 miesięcy; z całkowitym poziomem wapnia &gt; 9,5 mg/dl oraz z poziomem fosforu w surowicy &gt; 4,5 mg/dl.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u>                      Stosowanie steroidów, natywnej formy witaminy D, bisfosfonianów, związków wiążących fosforany, soli wapnia.</p>	<p>Liczebność próby, N: 45</p> <p>Wiek, średnia: 70,7 lat (95% CI: 67,4-74)</p> <p>Płeć: M/K % 46,7/53,3</p> <p>Stadium PChN: ¾ % 42,2/57,7</p>	<p>6-miesięczna terapia PAR w dawce 1 µg/48 h</p> <p>Okres leczenia: 6 miesięcy</p>	<p>Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany (w stosunku do wartości wyjściowej) stężenia fosforu (w surowicy), wapnia (w surowicy), białka C-reaktywnego, stężenia kreatyniny, fosforu (w moczu) po 6 miesiącach leczenia PAR.</p> <p><b>Istotnie statystycznie zmniejszenie wydalania wapnia w 24-h zbiorce moczu po 6 m-cach leczenia PAR (p = 0,04)</b></p>

\*db badania nie włączono żadnego pacjenta w stadium 2 PChN

**Wnioski:** W porównaniu do kalcytriolu, parykalcylol obniża wydzielenie wapnia do moczu u niedializowanych pacjentów z PChN stadium 3-4, co sugeruje, że leczenie parykalcylem pacjentów z WNP może skutkować mniejszymi zaburzeniami metabolizmu wapnia w organizmie.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 10. WNIOSKI

Analizę przeprowadzono w celu odpowiedzi na pytania:

- czy zastosowanie parykalcytolu jako II linii leczenia, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem, u pacjentów z WNP związaną z 3 i 4 stadium PChN oraz u pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych dializom otrzewnowym, wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem BSC?
- czy zastosowanie parykalcytolu jako II linii leczenia, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem, u pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych hemodializom, wykazuje wyższą efektywność kliniczną względem cynakalcetu oraz parykalcytolu podawanego w postaci iniekcji?

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dnia 16.06.2015 r. odnaleziono 5 badań typu RCT, które zostały włączone do analizy głównej: 3 randomizowane próby kliniczne opublikowane w postaci trzech prac wtórnych (Coyne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005); badanie Ross 2008 oraz badanie *IMPACT SHPT 2012*. Ponadto analizę poszerzono o dodatkowe dane dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa, pochodzące z badań obserwacyjnych a także przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne HTA.

Na podstawie wyników włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych można stwierdzić, że parykalcytol podawany w formie doustnej, wykazuje większą skuteczność względem BSC zarówno w populacji pacjentów z WNP związaną z 3 i 4 stadium PChN, jak i u pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych dializom otrzewnowym. Wniosek wyciągnięty został na podstawie wyników obliczonych parametrów skuteczności, przy czym głównym, najistotniejszym parametrem skuteczności związanym z analizowanym wskazaniem jest redukcja poziomu iPTH. Dodatkowo, w przypadku zmian stężeń markerów aktywności i przebudowy kości obliczone średnie zmiany stężenia dla wszystkich analizowanych markerów wskazały na korzyść leczenia PAR, zarówno w populacji pacjentów z WNP związaną z 3 i 4 stadium PChN, jak i u pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych dializom otrzewnowym.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy PAR a BSC, częstość występowania zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem była porównywalna w obu ramionach terapeutycznych. W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z 3 i 4 stadium PChN wykazano, że leczenie parykalcytolem podawanym doustnie w porównaniu z BSC wiąże się z istotną statystycznie redukcją białkomoczu.

W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych hemodializom, na podstawie analizy wyników badania *IMPACT SHPT 2012* można stwierdzić, że dla porównania skuteczności parykalcytolu stosowanego doustnie z cynakalcetem, pomimo braku istotnych różnic pomiędzy lekami w ramach punktów końcowych związanych z redukcją poziomu iPTH, wykazano większą skuteczność parykalcytolu względem cynakalcetu w ramach takich punktów końcowych jak: średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy, występowanie hipokalcemii, zmiany stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej.

Dodatkowo profil bezpieczeństwa obu produktów był zbliżony, poza dwoma wyjątkami: hiperkalcemią, która częściej występowała u pacjentów leczonych parykalcytolem, oraz hipokalcemią, w przypadku której z kolei wyniki wskazują na niekorzyść cynakalcetu.

Dla porównania leczenia parykalcytolem stosowanym doustnie a parykalcytolem podawanym w postaci iniekcji, u pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN poddawanych hemodializom, generalnie nie wykazano

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

istotnych różnic pomiędzy interwencjami. W przypadku jednego punktu końcowego dotyczącego skuteczności – redukcji poziomu iPTH o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej, wyniki analizy wskazują na istotną korzyść parykalcytolu stosowanego w formie iniekcji. Jednak z drugiej strony należy zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku analizy punktu końcowego, jakim jest redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30% pomiędzy pacjentami w grupie parykalcytolu stosowanego doustnie a parykalcytolu podawanego w formie iniekcji, nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekami.

Profil bezpieczeństwa obu produktów generalnie był zbliżony. Jedynie w przypadku TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem ogółem otrzymano istotny wynik wskazujący na niekorzyść parykalcytolu stosowanego doustnie. W przypadku poszczególnych TAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem, tj.: skurcze mięśni, hipokalcemia, nudności, wymioty, zaparcia, hiperkalcemia oraz hiperfosfatemia nie otrzymano istotnych statystycznie wyników, które wskazywałyby na niekorzyść ocenianej interwencji.

Włączone do poszerzonej analizy skuteczności badania potwierdziły długoterminową skuteczność parykalcytolu stosowanego doustnie, obserwowaną w ramach badań RCT, związaną z redukcją poziomu iPTH. W badaniu *Sanchez-Alvarez 2013* nie tylko wykazano, że stosowanie PAR związane było ze spadkiem poziomu iPTH, ale także nie zaobserwowano różnic w spadku poziomu iPTH pomiędzy pacjentami przyjmującymi wcześniej doustny kalcytriol oraz pacjentami *naive* w stosunku do leczenia kalcytriolem, co może wskazywać na fakt, że PAR jest dobrym lekiem do stosowania zarówno w pierwszej, jak i drugiej linii leczenia WNP. Należy wspomnieć także o pracy *Gonzalez 2003*, która nie została włączona do niniejszej analizy ze względu na brak pełnego tekstu – dostępna jest jedynie w formie abstraktu. Jednakże uwzględniono w niej 26 pacjentów z PChN stadium 5 (hemodializowanych oraz poddawanych dializom otrzewnowym) i ostrą wtórną nadczynnością przytarczyc (iPTH >1000), spośród których 15 pacjentów otrzymywało PAR a 11 PL, 3 razy tygodniowo przez 12 tygodni (dawkę ustalano na podstawie wyjściowej wartości iPTH). Wyniki wykazały, że 80% chorych leczonych PAR oraz 0% chorych, u których zastosowano PL, osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy (redukcja poziomu iPTH o co najmniej 30%, w dwóch kolejnych pomiarach). Ponadto, osoby leczone PAR wykazały  $\geq 30\%$  redukcję średniego stężenia iPTH trzy tygodnie po rozpoczęciu leczenia, która była podtrzymywana podczas dalszego okresu leczenia. PAR był dobrze tolerowany, pomiędzy grupami PAR i PL nie wykazano istotnych różnic w przypadku oceny hiperkalcemii, hiperfosfatemii oraz zwiększonego iloczynu CaP.

Uwzględnione w dodatkowej analizie bezpieczeństwa badanie jednoramienne, dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do poszerzonej oceny skuteczności, a także inne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania parykalcytolu stosowanego doustnie potwierdzają, że jest on lekiem bezpiecznym.

Należy zauważyć, że dowody naukowe przedstawione w niniejszej analizie stanowią badania o najwyższej dostępnej jakości dowodów naukowych (badania RCT). Ponadto, analiza została uzupełniona o dodatkowe dane dotyczące poszerzonej oceny skuteczności oraz oceny bezpieczeństwa. Należy więc spodziewać się, że przedstawiane wyniki leczenia właściwie odzwierciedlają efekty, jakich można oczekiwać po rozpoczęciu stosowania ocenianej interwencji u polskich chorych.

Analiza kliniczna wykazała, że leczenie parykalcytolem stosowanym doustnie w wyselekcjonowanych populacjach chorych z WNP wykazuje generalnie wyższą efektywność kliniczną względem wybranych komparatorów, pozwalając na skuteczniejszą kontrolę objawów WNP. Doustne podanie parykalcytolu stanowi wygodniejszą alternatywę dla podania dożylnego, zwłaszcza w przypadku pacjentów niedializowanych lub poddawanych dializom otrzewnowym. Istotny jest również fakt, na który zwracają uwagę wytyczne kliniczne: aktywne analogi witaminy D nowej generacji (w tym parykalcytol) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż leki starej generacji (np. alfacalcydol).

Biorąc pod uwagę opinie eksperta medycznego

*Parikalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## II. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego dokumentu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań), a także jakość dostępnych danych wejściowych oraz zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli wyników badań udostępnianych jedynie w formie abstraktów, doniesień konferencyjnych, listów i komentarzy edytorskich ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu danych. W analizie głównej uwzględniono wszystkie odnalezione opublikowane w formie pełnotekstowej badania RCT spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Bezpośrednie dowody z randomizowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych.

### Wnioskowana populacja

Populacja pacjentów włączonych do badań RCT nie pokrywała się całkowicie z populacją określoną w przyjętym PICOS. W badaniach nie podano informacji dotyczącej wcześniejszego leczenia pacjentów alfacalcydolem. W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w 3 i 4 stadium, do badania włączano pacjentów, którzy nie stosowali przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii preparatów aktywnej witaminy D. Z kolei w przypadku pacjentów z WNP związanym z PChN w 5 stadium, poddawanych hemodializom, którzy stosowali wcześniej m.in. aktywatory VDR, po włączeniu do badania byli oni poddawani 4-tygodniowemu okresowi *wash-out*. Na podstawie podanych informacji, możemy, można uznać, że część pacjentów włączonych do badań, była wcześniej leczona alfacalcydolem. Kolejnym ograniczeniem dla populacji pacjentów dializowanych otrzewnowo (badanie Ross 2008) jest fakt, iż do badania włączono zarówno pacjentów hemodializowanych, jak również poddawanych dializom otrzewnowym - przed randomizacją nie zastosowano stratyfikacji ze względu na rodzaj dializ, co prawdopodobnie wynika z niewielkiej liczbie populacji pacjentów z dializami otrzewnowymi. Autorzy pracy nie odnieśli się też do potencjalnych różnic w charakterystyce pacjentów włączonych do poszczególnych ramion poddanych dializom otrzewnowym. W przypadku badania *IMPACT SHPT 2012* należy zwrócić z kolei uwagę na fakt, że w grupach leczonych PAR, w przypadku gdy stężenie wapnia w surowicy wynosiło  $\geq 10,5$  mg/dl (2,61 mmol/l) w dwóch kolejnych badaniach krwi, cynakalcet podawany był jako leczenie uzupełniające.

### Wyniki

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego). W przypadku analizy skuteczności w niniejszym raporcie opierano się o wyniki dla punktów końcowych będących surogatami, jednakże należy podkreślić fakt, że wyniki między innymi długookresowego badania *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* [24] oraz wyniki przeglądu systematycznego *Kotcz 2011* [25] dają podstawy do wnioskowania o związku pomiędzy zmianami ocenianych parametrów a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN.

### Jakość dowodów naukowych



*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

Jakość wyników dotyczących skuteczności została określona na poziomie wysokim lub średnim (ocena wg skali GRADE) – głównymi determinantami wpływającymi na jej obniżenie były: brak zachowania istoty randomizacji oraz brak oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów z dializami otrzewnowymi w badaniu Ross 2008 w przypadku punktów końcowych dotyczących zmiany stężenia markerów aktywności i przebudowy kości: BSAP, osteokalcyny, CTx i TRAP-5b. Należy jednak zauważyć, że jedyne dostępne wyniki podano dla łącznej populacji pacjentów dializowanych, dlatego w analizie również umieszczono te wyniki, mając na uwadze informacje podane przez autorów, mówiące o braku znaczących różnic zarówno pod względem charakterystyki pacjentów włączonych do grup HD i PD, jak i pod względem skuteczności leczenia PAR w tych grupach. Ponadto, w przypadku porównania PAR vs PAR i.v. należy również zauważyć brak zachowania istoty randomizacji, wynikający z początkowej stratyfikacji pacjentów do warstw przyjmujących parykalcytol doustnie lub w formie iniekcji, po której dopiero dokonywano randomizacji pacjentów do odpowiednich ramion terapeutycznych.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 12. DYSKUSJA

### 12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji (przeprowadzonego do dnia 16.06.2015 r.) dla produktu Paricalcitol Teva® (substancja czynna: parykalcytol podawany doustnie) nie zastosowano ograniczeń dotyczących:

- interwencji alternatywnej,
- poszukiwanych punktów końcowych,
- rodzaju badań.

z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono zatem pod kątem analizowanej interwencji, uwzględniając terminologię charakterystyczną dla samej interwencji, tj. parykalcytol, jak również wszystkie dostępne nazwy handlowe preparatów zawierających parykalcytol. Pominięcie w strategii słów kluczowych dla punktów końcowych oraz rodzaju badania pozwoliło zachować wysoką czułość wyszukiwania. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji oraz dostępności pracy. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (zgodnie z wytycznymi HTA [1]). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

Autorzy włączali jedynie prace opublikowane w formie pełnego tekstu, co również mogło wpłynąć na obniżenie wartości analizy.

Ponadto, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących rodzaju publikacji, co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań obserwacyjnych zawierających dodatkowe informacje z zakresu efektywności praktycznej oraz bezpieczeństwa w długim okresie czasu. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz dostępnych w medycznych serwisach internetowych). Poszukiwano również badań niepublikowanych. W tym celu przeszukano rejestry badań klinicznych tj. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 5 badań RCT (*podtyp II A*) które zostały włączone do analizy głównej: 3 randomizowane próby kliniczne opublikowane w postaci trzech prac wtórnych (*Coyne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005*); badanie *Ross 2008* oraz badanie *IMPACT SHPT 2012*.

Dodatkowo odnaleziono 3 opublikowane badania nierandomizowane, jednoramienne oraz jedno badanie nieopublikowane, które zostały włączone do poszerzonej oceny skuteczności oraz dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

### 12.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi HTA [1] analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów, lub też w przypadku braku takich opcji terapeutycznych porównanie się z grupą kontrolną, nieprzyjmującą leczenia (naturalnym przebiegiem choroby). Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Analiza problemu decyzyjnego, przeprowadzona z uwzględnieniem przeglądu wytycznych praktyki klinicznej, publikacji opisujących polską praktykę kliniczną oraz opinii ekspertów klinicznych wykazała, że aktualną praktyką w leczeniu WNP związaną z 3 i 4 stadium PChN po nieskutecznej terapii alfakalcydołem jest jedynie parykalcytol, w związku z tym dla wymienionej populacji jako komparator wybrano BSC.

W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN, poddawanych dializom otrzewnowym, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem, aktualną praktyką w polskich ośrodkach jest również parykalcytol, stąd też dla tej populacji pacjentów komparatorem pozostaje BSC.

U pacjentów z WNP związaną z 5 stadium PChN, poddawanych hemodializom, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem, aktualną praktyką w polskich ośrodkach są dwa leki, stosowane w ramach programów lekowych: cynakalcet oraz parykalcytol stosowany w postaci iniekcji.

Wybór BSC, oraz cynakalcetu i parykalcytolu stosowanego w postaci iniekcji, jako komparatorów, spełnia zarówno wymogi prawne porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurą finansowaną w docelowej populacji pacjentów ze środków publicznych, jak i zalecenia zawarte w wytycznych HTA [1] – wymienione komparatory stanowią w Polsce tzw. „istniejącą praktykę”; zostaną one w praktyce medycznej (w grupie docelowej) zastąpione przez ocenianą technologię medyczną; są też w grupie docelowej stosowane najczęściej.

### **12.3. Wiarygodność zewnętrzna**

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populacja pacjentów włączonych do badań RCT nie pokrywała się całkowicie z populacją określoną w przyjętym PICOS. W badaniach nie podano informacji dotyczącej wcześniejszego leczenia pacjentów alfakalcydołem. W przypadku populacji pacjentów z WNP związaną z PChN w 3 i 4 stadium, do badania włączano pacjentów, którzy nie stosowali przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem terapii preparatów aktywnej witaminy D. Z kolei w przypadku pacjentów z WNP związanym z PChN w 5 stadium, poddawanych hemodializom, którzy stosowali wcześniej m.in. aktywatory VDR, po włączeniu do badania byli oni poddawani 4-tygodniowemu okresowi *wash-out*. Na podstawie podanych informacji, możemy jedynie przyjąć, że część pacjentów włączonych do badań, była wcześniej leczona alfakalcydołem. Jednakże w świetle braku badań odnoszących się ściśle do populacji określonej w PICOS dla niniejszej analizy, autorzy raportu zdecydowali się włączyć wymienione badania do analizy, podkreślając jednak ograniczenia wynikające z takiego postępowania. Warto zwrócić uwagę na fakt, że podobną strategię przyjęli autorzy raportu dla produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®, w którym wykorzystali dane z badania *IMPACT SHPT 2012*, jednocześnie wnioskując, aby parykalcytol (stosowany w formie iniekcji) stanowił II rzut terapii dla pacjentów z WNP związaną z PChN w 5 stadium, poddawanych hemodializom.

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Na podstawie charakterystyki pacjentów włączanych do wybranych badań można przyjąć, że populacje oceniane w ramach niniejszej analizy odpowiadają populacjom pacjentów, które mogą odnieść największe korzyści ze stosowania parykalcytolu stosowanego doustnie (Paricalcitol Teva®) w analizowanym wskazaniu, a ich reprezentatywność należy ocenić umiarkowanie wysoko.

Przyjęty w badaniach włączonych do analizy sposób dawkowania parykalcytolu jest zgodny z ChPL Paricalcitol Teva®, zatem reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Analizowane punkty końcowe skuteczności – zmiany stężenia iPTH w surowicy, skorygowane stężenie wapnia, hipokalcemia, hiperkalcemia, stężenie fosforu, skorygowany iloczyn wapniowo-fosforanowy, stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej, zmiany poziomu czynnika FGF-23 - wydają się być słuszne i wystarczające do przedstawienia skuteczności klinicznej ocenianej interwencji. Dotyczą one ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji. W niniejszym raporcie opierano się o wyniki dla punktów końcowych będących surogatami, jednakże należy podkreślić fakt, że dają one podstawy do wnioskowania o związku pomiędzy zmianami ocenianych parametrów a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN.

Celem uzupełnienia analizy zdecydowano o przedstawieniu analizy skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji.

Podsumowując, przeprowadzona analiza efektywności klinicznej parykalcytolu stosowanego doustnie (Paricalcitol Teva®) w przedmiotowych wskazaniach jest zgodna z założeniami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [3].

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania parykalcytolu stosowanego doustnie był zgodny z założeniami analizy, a oceny efektywności klinicznej parykalcytolu podawanego doustnie dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane dla odpowiednich populacji komparatory.

Podobnie wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji.

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty można stwierdzić, że wyniki przedstawione w niniejszym raporcie mają duże odniesienie do populacji ogólnej.

## **12.4. Wiarygodność wewnętrzna**

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (3 randomizowane próby kliniczne opublikowane w postaci trzech prac wtórnych (Coynne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005), badanie Ross 2008 oraz badanie IMPACT SHPT 2012) oznaczone były numerem IIA co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach, a także z podwójnym zaślepieniem (poza badaniem IMPACT SHPT 2012) zapewniającym jednakowe warunki leczenia i ocenę stanu pacjenta oraz pozwalającym na uniknięcie błędów i kontrolę zakłócającego wpływu czynników psychologicznych wynikających z wiedzy o otrzymywanej interwencji.

Publikacjom włączonym do analizy przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Włączone badania charakteryzowały się odpowiednio: wysoką wiarygodnością - 3 randomizowane próby kliniczne opublikowane w postaci trzech prac wtórnych (Coynne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005), umiarkowaną wiarygodnością – badanie *IMPACT SHPT 2012*, niską wiarygodnością – badanie *Ross 2008*. Należy jednak podkreślić, że obniżona wiarygodność badania *Ross 2008*

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

nie jest spowodowana brakiem przeprowadzonego podczas badania procesu randomizacji i podwójnego zaślepienia, lecz brakiem opisu przeprowadzenia tych procesów.

Wszystkie włączone do analizy głównej badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi.

W każdym badaniu analizowano hipotezę *superiority*.

We włączonych pracach autorzy badań nie przeprowadzali analizy ITT. Ocena skuteczności przeprowadzona została w oparciu o dane dla populacji, dla której dostępne były co najmniej dwa wyniki pomiaru stężenia iPTH (po rozpoczęciu leczenia), który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Warto wspomnieć, iż takie podejście jest uzasadnione i logiczne w analizowanej sytuacji. W przypadku podjęcia decyzji o przeprowadzeniu analizy ITT nie byłaby możliwa ocena wspomnianego, kluczowego punktu końcowego.

## **12.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami**

Wynik wyszukiwania odnalezionych przeglądów systematycznych wraz z ich szczegółowym omówieniem znajduje się w rozdziale: Opublikowane przeglądy systematyczne.

Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 13. ZAŁĄCZNIKI

### 13.1. Opis kwerend

#### Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(paricalcitol)	484
2.	(paracalcin)	0
3.	(paracalcitol)	15
4.	(zemplar)	487
5.	(abbott brand of paricalcitol)	484
6.	(abt358)	0
7.	(abt 358)	11
8.	(19-nor-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D2)	484
9.	(19-nor-1,25-(OH)2D2)	17
10.	(19 nor 9, 10 secoergosta 5, 7, 22 triene 1 alpha, 3beta, 25 triol)	0
11.	(19-nor-1, 25-dihydroxycalciferol)	0
12.	(1 alpha, 25 dihydroxy 19 norvitamin d2)	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	507

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

#### Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'paricalcitol'/exp OR paricalcitol	1366
2.	'paracalcin'/exp OR paracalcin	1323
3.	'paracalcitol'/exp OR paracalcitol	1325
4.	'zemplar'/exp OR zemplar	1323
5.	'abbott brand of paricalcitol'	0

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	'abt358'/exp OR abt358	1323
7.	'abt 358'/exp OR 'abt 358'	1323
8.	'19-nor-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D2'	3
9.	'19-nor-1,25-(OH)2D2'	0
10.	'19 nor 9, 10 secoergosta 5, 7, 22 triene 1 alpha, 3beta, 25 triol'	1323
11.	'19-nor-1, 25-dihydroxycalciferol'/exp OR '19-nor-1, 25-dihydroxycalciferol'	1323
12.	'1 alpha, 25 dihydroxy 19 norvitamin d2'/exp OR '1 alpha, 25 dihydroxy 19 norvitamin d2'	1323
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1370
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 AND [embase]/lim	1294
24.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim)	920
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND [in process]/lim	3
26.	#24 OR #25	920
27.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	570

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

#### Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	paricalcitol	123
2.	paracalcin	2
3.	paracalcitol	3
4.	zemplar	23
5.	abbott brand of paricalcitol	1
6.	abt358	0
7.	abt 358	1
8.	19-nor-1 alpha,25-dihydroxyvitamin D2	2

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	19-nor-1,25-(OH)2D2	1
10.	19 nor 9, 10 secoergosta 5, 7, 22 triene 1alpha, 3beta, 25 triol	0
11.	19-nor-1, 25-dihydroxycalciferol	0
12.	1alpha, 25 dihydroxy 19 norvitamin d2	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	134

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

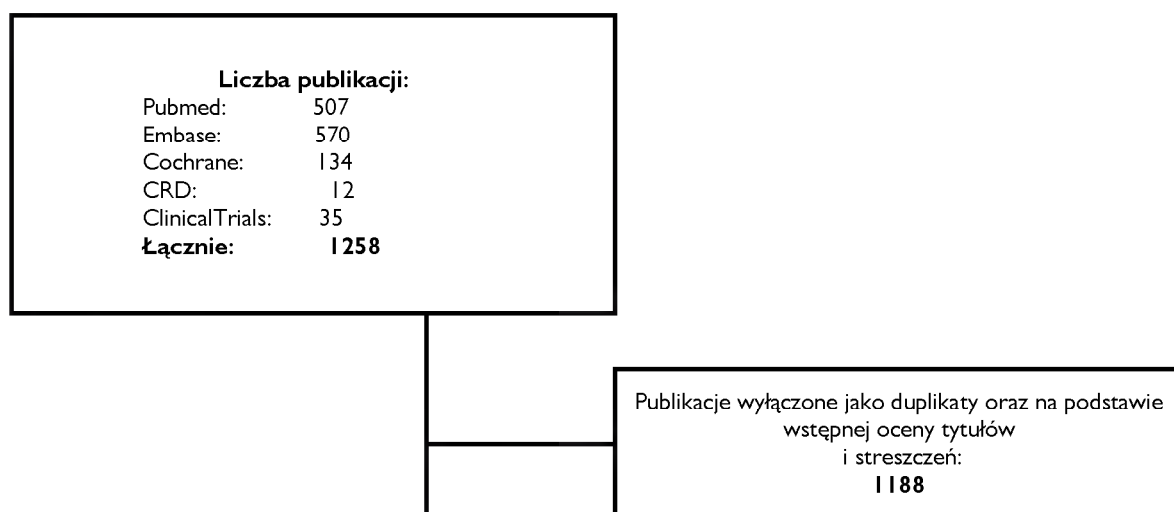
**Strategia wyszukiwania w bazie CRD (badania wtórne)**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(paricalcitol)	12
2.	(paricalcitol) OR (paracalcin) OR (paracalcitol) IN DARE, NHSEED, HTA	12
3.	(Zemplar) OR (Abboitt brand of paricalcitol) OR (abt358) IN DARE, NHSEED, HTA	2
4.	(abt 358) IN DARE, NHSEED, HTA	0
22.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	12

Data wyszukiwania: 15.06.2015 r.

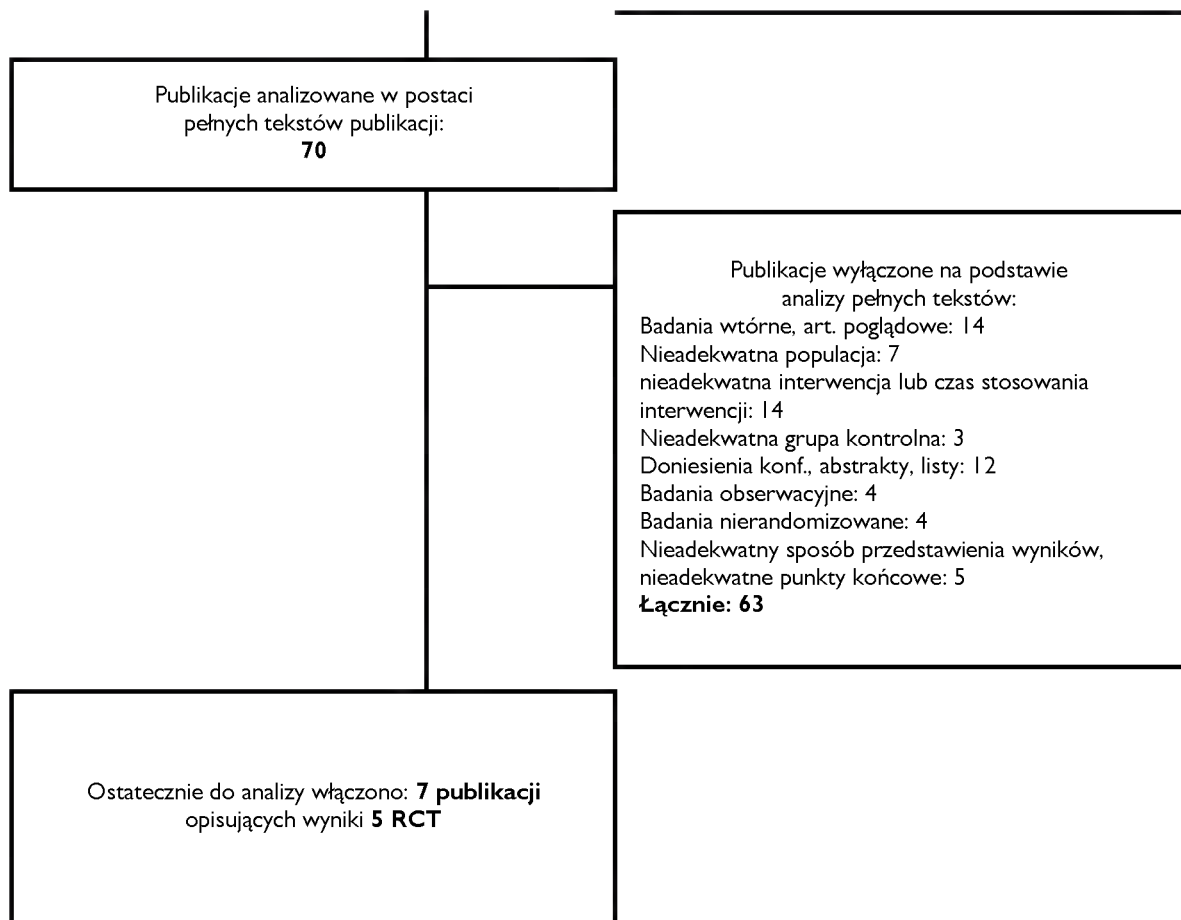
### 13.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM):





*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

### 13.3. Ocena wiarygodności badań wg Jadad

Poniżej zestawiono oceny poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 100. Ocena wiarygodności 3 randomizowanych prób klinicznych opublikowanych w postaci trzech prac wtórnych (Coyné 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>MAX</b>	<b>4</b>

Tabela 101. Ocena wiarygodności badania Ross 2008

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

Tabela 102. Ocena wiarygodności badania *IMPACT SHPT 2012*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

### 13.4. Formularze ekstrakcji danych

#### 13.4.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIT:.....	
Populacja	Punkty końcowe
Interwencja	

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---



---

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

### **I 3.4.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)**

---

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

---

Publikacje:

---

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

### 13.4.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

### 13.4.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji		Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n	N	n	N	n	

Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc z powiązaną z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcidolem – analiza efektywności klinicznej

### 13.4.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

<b>Badanie</b>	<b>Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)</b>

### 13.4.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/C/I/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/C/I/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/C/I/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

*Parikalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

---

---

---

---

---



Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej

## 13.5. Skale

### 13.5.1. Skale oceny jakości badań

Tabela 103. Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfa-kalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

**Tabela 104. 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 <math>&gt;2</math> (albo <math>&lt;0,5</math>) 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 <math>&gt;5</math> (albo <math>&lt;0,2</math>) 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>

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

## 14. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. 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 z późn. zm.).
3. Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza problemu decyzyjnego Instytut Arcana 2015
4. 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 (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
5. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org), 2011.
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
9. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
10. Rutkowski P, Małyszko J, Stompór T. Witamina D – komu, jaka i dlaczego? Forum Nefrologiczne 2011, 4 (4): 356-361.

### Przeglądy systematyczne

11. 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, 7: 391-400.

### Badania włączone do przeglądu

12. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P et al.: Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int 2005, 68: 2823-2828.
13. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battie D, Rosansky S et al.: Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis 2006, 47: 263-276.
14. Abboud H, Coyne D, Smolenski O, Anger M, Lunde N, Qiu P et al.: A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. American journal of nephrology 2006, 26: 105-114.
15. Ross EA, Tian J, Abboud H, Hippensteel R, Melnick JZ, Pradhan RS et al.: Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. Am J Nephrol 2008, 28: 97-106.
16. Cozzolino M, Ketteler M, Martin KJ, Sharma A, Goldsmith D, Khan S: 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 2014, 29: 899-905.
17. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, Goldsmith D, Sharma A, Khan S et al.: Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis:

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrology, dialysis, transplantation* 2012, 27: 1942-1949.

18. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D et al.: 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. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27: 3270-3278.

#### **Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa**

19. Martinez-Fernandez I, Saracho R: Effects of paricalcitol on urinary calcium in patients with chronic kidney disease stages 2 - 4. *Clin Nephrol* 2015, 83: 201-207.
20. Sanchez-Alvarez JE, Rodriguez-Suarez C, Coronel-Aguilar D, Gonzalez-Diaz I, Nunez-Moral M, Pelaez-Requejo B et al.: Paricalcitol reduces proteinuria but does not modify peritoneal protein loss in patients on peritoneal dialysis. *Nefrologia* 2013, 33: 70-76.
21. Hadjiyannakos D, Filiopoulos V, Trompouki S, Sonikian M, Karatzas I, Panagiotopoulos K et al.: Treatment with oral paricalcitol in daily clinical practice for patients with chronic kidney disease stage 3-4: a preliminary study. *Clin Kidney J* 2013, 6: 164-168.
22. Wyniki badania o akronimie NCT01224782 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224782>) oraz dane ze strony sponsora
23. Charakterystyka Produktu leczniczego dla Paricalcitol Teva® (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11.07.2015)

#### **Wnioski, ograniczenia i dyskusja**

24. Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22: 574-581.
25. 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: 04.08. 2015 r.)

#### **Pozostałe badania wyłączone**

##### **Nieadekwatna populacja**

26. Coronel F, Rodriguez-Cubillo B, Cigarran S, Gomis A: Effects of oral paricalcitol on hyperparathyroidism and proteinuria in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2011, 27: 130-133.
27. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N: Oral Paricalcitol in the Treatment of Patients With CKD and Proteinuria: A Randomized Trial. *American journal of kidney diseases* 2009, 54: 647-652.
28. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P, Versace M et al.: Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension* 2014, 64: 1005-1011.
29. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z et al.: Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008, 52: 249-255.
30. Donate-Correa J, Dominguez-Pimentel V, Mendez-Perez ML, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernandez C, Martin-Nunez E et al.: Selective vitamin D receptor activation as anti-inflammatory target in chronic kidney disease. *Mediators Inflamm* 2014, 2014: 670475.
31. Keyzer CA, de Jong MA, Fenna van BG, Vervloet MG, Laverman GD, Hemmelder M et al.: Vitamin D receptor activator and dietary sodium restriction to reduce residual urinary albumin excretion in chronic kidney disease (ViRTUE study): rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2015
32. Hervas Sanchez JG, Prados Garrido MD, Polo MA, Cerezo MS: Effectiveness of treatment with oral paricalcitol in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011, 31: 697-706.

##### **Nieadekwatna interwencja (inna droga podania parykalcytolu, za krótki okres leczenia)**

33. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J: 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1998, 9: 1427-1432.
34. Lindberg J, Martin KJ, Gonzalez EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C: A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001, 56: 315-323.

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

35. Wetmore JB, Gurevich K, Sprague S, Roza GD, Buerkert J, Reiner M et al.: A randomized trial of cinacalcet versus vitamin D analogs as monotherapy in secondary hyperparathyroidism (PARADIGM). *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2015, 10: 1031-1040.
36. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE: Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patients. *J Nephrol* 2009, 22: 59-68.
37. Rodriguez M, Urena-Torres P, Petavy F, Cooper K, Farouk M, Goodman WG: Calcium-mediated parathyroid hormone suppression to assess progression of secondary hyperparathyroidism during treatment among incident dialysis patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98: 618-625.
38. Portoles J, Lopez-Sanchez P, Bajo MA, Castellano I, del PG, Rodriguez JR et al.: Cinacalcet improves control of secondary hyperparathyroidism in peritoneal dialysis: A multicenter study. *Peritoneal Dial Int* 2012, 32: 208-221.
39. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, Roza GD, Buerkert J, Reiner M et al.: Effect of cinacalcet and vitamin D analogs on fibroblast growth factor-23 during the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2015, 10: 1021-1030.
40. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Pedersen EB: Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled trial. *BMC Nephrol* 2013, 14: 163.
41. Esposito P, Rampino T, Gregorini M, Tinelli C, De SA, Malberti F et al.: Management of mineral metabolism in hemodialysis patients: discrepancy between interventions and perceived causes of failure. *Journal of nephrology* 2014, 27: 689-697.
42. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM: Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 1174-1181.
43. de Boer IH, Sachs M, Hoofnagle AN, Utzschneider KM, Kahn SE, Kestenbaum B et al.: Paricalcitol does not improve glucose metabolism in patients with stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney international* 2013, 83: 323-330.
44. Llach F, Yudd M: Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001, 38: S45-S50.
45. Brancaccio D, Cozzolino M, Cannella G, Messa P, Bonomini M, Cancarini G et al.: Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality. *Blood Purif* 2011, 32: 124-132.
46. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, Chattopadhyay J, Avram MM: Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: A 2-year, single-center crossover study. *Kidney international* 2010, 78: S33-S36.

#### **Brak adekwatnego komparatora**

47. Coyne DW, Goldberg S, Faber M, Ghossein C, Sprague SM: A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2014, 9: 1620-1626.
48. Jamaluddin EJ, Gafor AH, Yean LC, Cader R, Mohd R, Kong NC et al.: Oral paricalcitol versus oral calcitriol in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2014, 18: 507-514.
49. Ong LM, Narayanan P, Goh HK, Manocha AB, Ghazali A, Omar M et al.: Randomized controlled trial to compare the efficacy and safety of oral paricalcitol with oral calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2013, 18: 194-200.

#### **Nieadekwatny typ badania**

50. Navarro-Gonzalez JF, Donate-Correa J, Mendez ML, de Fuentes MM, Garcia-Perez J, Mora-Fernandez C: Anti-inflammatory profile of paricalcitol in hemodialysis patients: a prospective, open-label, pilot study. *J Clin Pharmacol* 2013, 53: 421-426.
51. Schumock GT, Walton SM, Lee TA, Marx SE, Audhya P, Address DL: Comparative effectiveness of paricalcitol versus cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011, 117: c151-c159.
52. Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A et al.: COSMOS: The dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013, 28: 1922-1935.

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

53. Hojs N, Bevc S, Balon BP, Hojs R, Ekart R: Paricalcitol reduces proteinuria in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial* 2013, 17: 368-372.
54. Shuja SB, Raja RM: Severe hyperparathyroidism despite paricalcitol therapy: one-year follow-up. *Adv Perit Dial* 2003, 19: 231-235.

#### **Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników, nieadekwatne punkty końcowe**

55. Coronel F, Cigarran S, Gomis A, Rodriguez-Cubillo B, Herrero JA, Delgado P et al.: Changes in peritoneal membrane permeability and proteinuria in patients on peritoneal dialysis after treatment with paricalcitol - a preliminary study. *Clin Nephrol* 2012, 78: 93-99.
56. Thethi TK, Bajwa MA, Ghanim H, Jo C, Weir M, Goldfine AB et al.: Effect of paricalcitol on endothelial function and inflammation in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Complications* 2015, 29: 433-437.
57. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH et al.: Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2014, 25: 175-186.
58. Tamez H, Zoccali C, Packham D, Wenger J, Bhan I, Appelbaum E et al.: Vitamin D reduces left atrial volume in patients with left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease. *American heart journal* 2012, 164: 902-909.
59. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H et al.: Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2012, 307: 674-684.

#### **Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania kosztowe, wytyczne etc.)**

60. Miller JE, Molnar MZ, Kovesdy CP, Zaritsky JJ, Streja E, Salusky I et al.: Administered paricalcitol dose and survival in hemodialysis patients: A marginal structural model analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012, 21: 1232-1239.
61. Wolf M, Thadhani R: Beyond minerals and parathyroid hormone: role of active vitamin D in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2005, 18: 302-306.
62. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts DJ, Ahmed SB, Rabi DM: Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin Kidney J* 2015, 8: 41-48.
63. Noertersheuser PA, Pradhan RS, Klein CE, Williams LA, Palaparthy R, Garimella TS et al.: Exposure-clinical response analysis of paricalcitol in patients with chronic kidney disease (stage 5) on hemodialysis or peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 2012, 52: 1162-1173.
64. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D et al.: Impact of Vitamin D on Chronic Kidney Diseases in Non-Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2013, 8.
65. Hwang E, Choi BS, Oh K-H, Kwon YJ, Kim G-H: Management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Korean working group recommendations. *Kidney Res Clin Pract* 2015, 34: 4-12.
66. Han T, Rong G, Quan D, Shu Y, Liang Z, She N et al.: 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.
67. Bellasi A, Galassi A, Salvi P, Cozzolino M: Paricalcitol and cardiorenal outcome: from the IMPACT study to clinical practice. *Blood Purif* 2013, 36: 12-16.
68. Dyer CA: Safety and tolerability of paricalcitol in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf* 2013, 12: 717-728.
69. Pritchett Y, Jemai Y, Chang Y, Bhan I, Agarwal R, Zoccali C et al.: The use of group sequential, information-based sample size re-estimation in the design of the PRIMO study of chronic kidney disease. *Clin Trials* 2011, 8: 165-174.
70. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli Giovanni FM: Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2009, Issue 4.
71. 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 nephrology* 2013, 14.

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

72. Melamed ML, Thadhani RI: Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2012, 7: 358-365.
73. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daures JP, Argiles A: Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *American journal of nephrology* 2013, 37(3): 239-248.

#### **Abstrakty**

74. Cozzolino M, Galassi A, Brancaccio D: Cinacalcet, paricalcitol, or both? *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22: 3087-3088.
75. Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ: Meta-analysis of the impact of vitamin D receptor activators for reduction of proteinuria in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013, 28: i366.
76. Qiu P, Smolenski O, Fadem S, Kant KS, Borneman L, Hippensteel R et al.: Rapid control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol (Zemlar®) capsule in patients on peritoneal dialysis. [abstract no: SA-PO847]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003, 14: 484A.
77. Badalamenti J, Abboud H, Lindberg J, Smith W: Safety and efficacy of paracalcin (19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>) in hemodialysis patients: results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [abstract]. *Nephrology* 1997, 3: S182.
78. Acharya M, Andress D, Lunde N, Qiu P, Williams L, Coyne D: Safety experience of paricalcitol (Zemlar®) capsule in phase 3 trials in CKD stages 3 and 4 patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). [abstract no: SU-PO935]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004, 15: 734A.
79. Sezer S, Tutal E, Bal Z, Ozelsancak R, Demirci BG, Torun D et al.: Treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients: A randomised clinical trial comparing paricalcitol, calcitriol and sinacalcet. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012, 27: ii509-ii510.
80. Oruc A, Korkmaz S, Bal O, Oral AY, Ersoy A, Gullulu M: Vitamin D receptor activators preserve vascular calcification by reducing osteoprotegerin levels in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012, 27: ii146-ii147.
81. Coyne D, Martin KJ, Qiu P, Acharya M, Batlle D, Rosansky S et al.: Paricalcitol (Zemlar®) capsule controls secondary hyperparathyroidism (SHPT) in chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4 patients. [abstract no: SU-PO934]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004, 15: 733A.
82. Qiu P, Gonzalez EA, Melnick JZ, Williams LA, Sprague SM: Paricalcitol (Zemlar®) capsule controls secondary hyperparathyroidism (SHPT) in CKD stage 5 patients [abstract no: 96]. *American journal of kidney diseases* 2004, 43: A38.
83. Abboud H, Anger M, Kavanaugh A, Melnick J, Batlle D: Paricalcitol (Zemlar®) capsule dosed with daily or three times a week regimen is equally effective in reducing iPTH levels in CKD stage 3-4 patients. [abstract no: SU-PO936]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004, 15: 734A.
84. Cheek D, Teitelbaum I, Zawada E, Echlin D, Williams L, Fadem S: Paricalcitol (Zemlar®) capsule reduced elevated iPTH levels significantly in CKD stages 3 and 4 patients regardless of race, gender, age, disease severity and diabetic status. [abstract no: SU-PO937]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004, 15: 734A.
85. Gonzalez EA, Qiu P, Silberzweig J, Hippensteel R, Fukumoto S, Williams LA et al.: Paricalcitol (Zemlar®) capsule reduces iPTH in CKD Stage 5 patients with severe (iPTH>1000) secondary hyperparathyroidism. [abstract no: F-PO628]. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2003, 14: 199A.

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem – analiza efektywności klinicznej*

## SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu .....	15
Tabela 2. Charakterystyka badań <i>Coyne 2006</i> .....	24
Tabela 3. Przepływ pacjentów w badaniach <i>Coyne 2006</i> .....	25
Tabela 4. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań <i>Coyne 2006</i> .....	25
Tabela 5. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanych badań <i>Coyne 2006</i> .....	26
Tabela 6. Charakterystyka interwencji w badaniu <i>Coyne 2006</i> .....	28
Tabela 7. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie <i>Coyne 2006</i> .....	29
Tabela 8. Odsetki pacjentów, u których uzyskano, co najmniej 30% redukcję iPTH względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	29
Tabela 9. Odsetki pacjentów, u których uzyskano poziom iPTH wynoszący <110 pg/ml; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	30
Tabela 10. Średnia % zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006</i> ) .....	30
Tabela 11. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	31
Tabela 12. Średnia zmiana stężenia osteokalcyny; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	31
Tabela 13. Średnia zmiana stężenia dezoksyperydynoliny; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	31
Tabela 14. Średnia zmiana stężenia pirydynoliny; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	32
Tabela 15. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	33
Tabela 16. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia AEs ogółem; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006; Coyne 2006</i> ) .....	33
Tabela 17. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	33
Tabela 18. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prawdopodobnie związanych z leczeniem; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006</i> ) .....	34
Tabela 19. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich AEs; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	34
Tabela 20. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia AEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	34
Tabela 21. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią oraz ze zwiększonym iloczynem Ca x P; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	35
Tabela 22. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia redukcji białkomoczu; PAR vs PL ( <i>Agarwal 2005</i> ) .....	35
Tabela 23. Średnia zmiana stężenia wapnia w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006</i> ) .....	36
Tabela 24. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006</i> ) .....	36
Tabela 25. Średnia zmiana skorygowanego iloczynu Ca x P w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Abboud 2006</i> ) .....	36
Tabela 26. Średnia zmiana stężenia wapnia w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	37
Tabela 27. Średnia zmiana stężenia fosforu w dobowej zbiorce moczu względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	37
Tabela 28. Średnia zmiana wartości eGFR w względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	37
Tabela 29. Średnia zmiana kreatyniny w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL ( <i>Coyne 2006</i> ) .....	37
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>Ross 2008</i> .....	39
Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Ross 2008</i> .....	40
Tabela 32. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania <i>Ross 2008</i> .....	41



*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Tabela 33. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania Ross 2008 .....	41
Tabela 34. Charakterystyka interwencji w badaniu Ross 2008.....	43
Tabela 35. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w badaniu Ross 2008.....	43
Tabela 36. Odsetki pacjentów, których wystąpił co najmniej 30% spadek stężenia iPTH względem wartości wyjściowej zaobserwowano w dwóch kolejnych pomiarach; PAR vs PL (Ross 2008) .....	44
Tabela 37. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy względem wartości wyjściowej; PAR vs PL (Ross 2008) .....	44
Tabela 38. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej; PAR vs PL (Ross 2008) .....	45
Tabela 39. Średnia zmiana stężenia osteokalcyny; PAR vs PL (Ross 2008) .....	45
Tabela 40. Średnia zmiana stężenia CTx; PAR vs PL (Ross 2008) .....	45
Tabela 41. Średnia zmiana stężenia TRAP-5b; PAR vs PL (Ross 2008) .....	46
Tabela 42. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia hiperkalcemii; PAR vs PL (Ross 2008).....	46
Tabela 43. Charakterystyka badania IMPACT SHPT 2012 .....	48
Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniu IMPACT SHPT 2012 .....	49
Tabela 45. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania IMPACT SHPT 2012 .....	50
Tabela 46. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do analizowanego badania IMPACT SHPT 2012.....	51
Tabela 47. Charakterystyka interwencji w badaniu IMPACT SHPT 2012.....	52
Tabela 48. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie IMPACT SHPT 2012 .....	53
Tabela 49. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	54
Tabela 50. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	54
Tabela 51. Odsetek pacjentów z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012).....	55
Tabela 52. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	55
Tabela 53. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	55
Tabela 54. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	56
Tabela 55. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej (AP) w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	56
Tabela 56. Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej (BSAP) w czasie 28 tygodni badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012).....	56
Tabela 57. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	58
Tabela 58. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia AEs ogółem; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	58
Tabela 59. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	58
Tabela 60. Liczby, odsetki oraz ilorazy szans wystąpienia ciężkich AEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	59
Tabela 61. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012).....	60
Tabela 62. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	60
Tabela 63. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania leczenia; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	61
Tabela 64. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia kardiologicznych AEs; PAR vs CIN (IMPACT SHPT 2012) .....	61

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Tabela 65. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia pojawiających się podczas leczenia TEAEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs CIN ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ).....	<b>Błąd! Nie zdefiniowano załładki.</b>
Tabela 66. Charakterystyka punktów końcowych, uwzględnionych w analizie klinicznej; badanie <i>IMPACT SHPT 2012</i> .....	62
Tabela 67. Odsetek pacjentów z iPTH w zakresie 150-300 pg/ml w okresie od 21-28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	63
Tabela 68. Średnia zmiana stężenia iPTH w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) ...	63
Tabela 69. Odsetek pacjentów z redukcją iPTH o co najmniej 30% lub 50% w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	63
Tabela 70. Średnia zmiana skorygowanego stężenia wapnia w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	64
Tabela 71. Odsetek pacjentów z hipo- lub hiperkalcemią w okresie od 21 do 28 tygodnia badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	64
Tabela 72. Średnia zmiana stężenia fosforu w surowicy w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> )	64
Tabela 73. Średnia zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> )	65
Tabela 74. Średnia zmiana stężenia specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej w czasie 28 tygodni badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	65
Tabela 75. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia zgonu; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ).....	66
Tabela 76. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs ogółem; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	66
Tabela 77. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs przypuszczalnie związanych z leczeniem; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	67
Tabela 78. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia poważne TEAEs; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	68
Tabela 79. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia ciężkich TEAEs; PAR vs PAR i.v. <i>IMPACT SHPT 2012</i> ).....	68
Tabela 80. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania badania; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	68
Tabela 81. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia TEAEs prowadzących do przerwania leczenia; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ) .....	69
Tabela 82. Liczby, odsetki oraz iloraz szans wystąpienia kardiologicznych TEAEs; PAR vs PAR i.v. ( <i>IMPACT SHPT 2012</i> ).....	69
Tabela 83. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> ).....	70
Tabela 84. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> ).....	70
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> ).....	71
Tabela 86. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniu <i>Sanchez-Alvarez 2013</i> .....	71
Tabela 87. Skuteczność w badaniu <i>Sanchez Alvarez 2013</i> .....	72
Tabela 88. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Hadjiyannakos 2013</i> ).....	73
Tabela 89. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>Hadjiyannakos 2013</i> ).....	73
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>Hadjiyannakos 2013</i> ).....	73
Tabela 91. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniu <i>Hadjiyannakos 2013</i> .....	74
Tabela 92. Skuteczność w badaniu <i>Hadjiyannakos 2013</i> .....	74
Tabela 93. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>NCT01224782</i> ).....	75
Tabela 94. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania ( <i>NCT01224782</i> ).....	76
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa pacjentów ( <i>NCT01224782</i> ) .....	76
Tabela 96. Skuteczność w badaniu <i>NCT01224782</i> .....	76

*Parykalcytol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

Tabela 97. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniach klinicznych prowadzonych na pacjentach w 3-4 stadium PChN, w oparciu o ChPL .....	79
Tabela 98. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniu klinicznym fazy III prowadzonym na pacjentach z PChN, w oparciu o ChPL. ....	79
Tabela 99. Częstość występowania działań niepożądanych o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem produktu Paricalcitol Teva®, zgłaszanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań.....	80
Tabela 100. Charakterystyka badania włączonego do analizy ( <i>Martinez-Fernandez 2015</i> ) .....	84
Tabela 101. Ocena wiarygodności 3 randomizowanych prób klinicznych opublikowanych w postaci trzech prac wtórnych ( <i>Coyne 2006, Abboud 2006, Agarwal 2005</i> ).....	98
Tabela 102. Ocena wiarygodności badania <i>Ross 2008</i> .....	98
Tabela 103. Ocena wiarygodności badania <i>IMPACT SHPT 2012</i> .....	99
Tabela 104. Opis skali <i>Jadad</i> .....	105
Tabela 105. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE .....	106

*Parykalcitol (Paricalcitol Teva®) w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfacalcydolem – analiza efektywności klinicznej*

## SPIS WYKRESÓW

Wykres I. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM): .....	96
--	----