

# Analiza Kliniczna

## Detriol (kalcytriol)

u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę SUN-FARM Sp. z o.o.

[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 1 grudnia 2022 r.

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie .....	8
ANALIZA KLINICZNA .....	14
1 Cel opracowania.....	15
2 Metodyka .....	15
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	15
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	16
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	16
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	18
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	19
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	19
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	20
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	20
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	20
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	20
2.5 Analiza statystyczna.....	21
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	22
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	23
5 Kalcytriol vs alfakalcydol – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych 25	
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	25
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	30
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	30
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	31
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	34
5.4 Skuteczność kliniczna.....	37
5.4.1 Stężenie PTH .....	37
5.4.1.1 Osiągnięcie określonego stężenia PTH.....	39
5.4.2 Ocena pozostałych parametrów laboratoryjnych .....	40
5.4.3 Zużycie leków .....	42

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

5.4.4	Zamiana leczenia ( <i>cross over</i> ) u pacjentów w stabilnym stanie (badanie <i>Kiattisunthorn 2011</i> )	43
5.5	Bezpieczeństwo	44
6	Kalcytriol vs alfakalcydol – hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc	46
6.1	Opis metodyki włączonych badań	46
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	49
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	49
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	51
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	53
6.4	Skuteczność kliniczna	55
6.4.1	Gospodarka wapniowo-fosforanowa	55
6.4.2	Pozostałe parametry laboratoryjne	58
6.4.3	Zużycie leków	59
6.5	Bezpieczeństwo	60
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	61
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	64
9	Badania w toku	66
10	Wyniki	68
11	Dyskusja	74
12	Ograniczenia	78
13	Wnioski końcowe	81
14	Załączniki	82
14.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	82
14.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	82
14.1.2	Skala Jadad	87
14.1	Ocena badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> przy użyciu narzędzia RoB2	88
14.2	Ocena badania <i>Moe 2008</i> przy użyciu narzędzia RoB2	93
14.3	Ocena badania <i>Saha 2021</i> przy użyciu narzędzia RoB2	99
14.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	105
14.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	105

---

14.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	105
14.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	105
14.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	105
14.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	108
14.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	110
14.10.1	<i>Kiattisunthorn 2011</i> .....	110
14.10.2	<i>Moe 2008</i> .....	113
14.10.3	<i>Saha 2021</i> .....	115
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	119
	Spis Tabel.....	120
	Spis Wykresów.....	122
	Piśmiennictwo .....	123

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALFA</b>	Alfakalcydol
<b>ALP</b>	Fosfataza alkaliczna
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>bd.</b>	Brak danych
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>eGFR</b>	Współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FAERS</b>	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IQR</b>	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>interquartile range</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
<b>KAL</b>	Kalcytriol
<b>LOCF</b>	<i>Last Observation Carried Forward</i>
<b>MD</b>	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>ND</b>	Nie dotyczy
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>nPCR</b>	Znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka
<b>NS</b>	Nieistotne statystycznie
<b>OR</b>	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
<b>p.p.</b>	Punkt procentowy
<b>PICOS</b>	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, komparatora, punkty końcowe i rodzaju badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Design</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Per-Protocol</i> )

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

---

PS	Przegląd systematyczny
PTH	Parathormon
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
ROB	Risk of Bias
RPL	Rejestr Produktów Leczniczych
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Detriol (kalcytriol, KAL), aktywnego metabolitu witaminy D, w odniesieniu jego prekursora, syntetycznego analogu – alfa-kalcydolu (ALFA), stosowanych doustnie u osób dorosłych u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają

odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny kalcytriolu w odniesieniu do alfa-kalcydolu w ramach prób z randomizacją przeprowadzanych w zakresie wskazań rejestracyjnych pierwszego leku.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii kalcytriolem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** wiek powyżej 18 r.ż., rozpoznanie: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek albo hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc) albo dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** kalcytriol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Detriol;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** alfa-kalcydol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Alfadiol lub Alpha D3;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej; dodatkowe parametry laboratoryjne związane z oceną gospodarki wapniowo-fosforanowej; zmiana stężenia parathormonu (w przypadku nadczynności przytarczyc); częstość hiperkalcemii i hiperfosfatemii oraz bezpieczeństwo;

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

## Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, czyli opisujących badania z randomizacją porównujące bezpośrednio KAL vs ALFA w zakresie wskazań refundacyjnych.

### Kalcytriol vs alfakalcydol – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kliniczne z randomizacją bez zaślepienia opisujące porównanie kalcytriolu i alfakalcydolu w populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych: *Kiattisunthorn 2011* (w schemacie równoległym w populacji chorych, którzy byli poddawani regularnym dializom od co najmniej 3 miesięcy i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 32$  pmol/l) i *Moe 2008* ( w schemacie naprzemiennym, prowadzonym w populacji

pacjentów, którzy byli poddawani dializom 3 razy w tygodniu i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 20$  pmol/l).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *Kiattisunthorn 2011* była procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni między wyróżnionymi grupami interwencji. Natomiast w próbie *Moe 2008* główny punkt końcowy stanowiła ocena bezwzględnych zmian stężenia PTH wyrażonych w pmol/l. W obu uwzględnionych badaniach analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

Średni okres obserwacji w podstawowej części badania *Kiattisunthorn 2011* wyniósł 23,1 (SD: 2,6) tygodnia. Ponadto u chorych, u których stężenie PTH było kontrolowane, czyli nastąpiło jego zmniejszenie o  $> 40\%$  w porównaniu do wartości wyjściowych, przy stężeniu fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniu wapnia  $< 2,69$  mmol/l, następowała zamiana stosowanego leczenia (*cross over*) na kolejne 24 tygodnie (łącznie 48 tygodni). Z kolei łączny okres obserwacji w badaniu *Moe 2008* wyniósł 16 tygodni, na które składała się pierwsze 6 tygodni terapii, 4-tygodniowy okres wymywania (*washout*) i drugi 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodni próby (*cross over*).

W badaniu *Kiattisunthorn 2011* uwzględniono łącznie 32 chorych – 17 pacjentów w grupie KAL i 15 chorych w grupie ALFA, natomiast próba *Moe 2008* obejmowała tylko 5 chorych, z których każdy otrzymał obie analizowane interwencje. Co ważne, w badaniu *Kiattisunthorn 2011* chorzy zgodnie z zaleceniami klinicznymi otrzymywali około 2 razy większe dawki alfakalcydolu w porównaniu do kalcytriolu, a w próbie *Moe 2008* porównywano podobne dawki

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

aktywnego metabolitu witaminy D (kalcytriolu) z jego syntetycznym prekursorem, co mogło przełożyć się na obserwowane różnice w skuteczności obu preparatów.

### Skuteczność kliniczna

**Stężenie parathormonu (PTH).** U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza w krańcowych stadiach i pacjentów dializowanych w następstwie spadku czynnej masy nerek i defektu 1-alfa-hydroksylacji kalcydiolu dochodzi do niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) oraz hipokalcemii i hiperfosfatemii. To z kolei prowadzi do wtórnego przerostu przytarczyc i zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH). W przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc może występować osteodystrofia nerkowa będąca postępującym zaburzeniem struktury kości w następstwie zbyt szybkiego metabolizmu kości, objawiającym się bólem kości i stawów, samoistnymi złamaniami kości. Ocena stężenia PTH w przewlekłej niewydolności nerek jest istotna, gdyż stanowi ono najwcześniej pojawiające się odchylenie w badaniach biochemicznych i wskazuje na wystąpienie wtórnej nadczynności przytarczyc. Z kolei bezpośrednie uzupełnienie aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub dostarczenie ich syntetycznych prekursorów, jak alfakalcydol, normalizuje stan gospodarki wapniowo-fosforanowej, prowadząc do ustąpienia wtórnej nadczynności przytarczyc i spadku stężenia PTH. Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc.

W ramach przeprowadzonej w badaniu *Kiattisunthorn 2011* oceny różnicy procentowej redukcji stężenia PTH w 24. tygodniu badania, która stanowiła główny punkt końcowy próby, nie stwierdzono istotnych różnic między

grupami: MD = -1,40 p.p. (-23,74; 20,94),  $p = 0,9022$  – w grupie KAL wyniosła ona -50,8% (31,8) p.p., a w grupie ALFA -49,4% (32,5) p.p.,  $p = 0,91$ . Wynik ten był niezależny od wyjściowego stężenia PTH, podobnie różnic nie stwierdzono we wcześniejszych punktach czasowych oraz przy porównaniu średnich stężeń PTH w poszczególnych interwałach czasowych.

W okresie 6-tygodni obserwacji w badaniu *Moe 2008* wykazano istotne różnice między wspomnianymi grupami ( $p = 0,009$ ) – stężenie PTH było niższe u pacjentów otrzymujących kalcytriol (5,44 [SD: 7,44] pmol/l vs 13,7 [SD: 6,98] pmol/l), co wskazuje na jego większą skuteczność w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy podkreślić, że w tym badaniu stosowano podobne dawki aktywnego metabolitu witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jego prekursora alfakalcydolu, syntetycznego analogu, który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co tłumaczy obserwowane różnice w skuteczności na niekorzyść alfakalcydolu. Natomiast różnice między grupami w średnich redukcjach stężenia PTH w tym okresie obserwacji, choć liczbowo również wskazujące na niekorzyść alfakalcydolu (różnica zmian -20,1 pmol/l), nie przekroczyły znamienności statystycznej: -26,22 pmol/l (95% CI: -14,9; -37,5) i 6,12 pmol/l (95% CI: -33,3; 21,05),  $p = 0,13$ .

Dodać należy, że w obu próbach wykazano istotny spadek stężenia PTH po zastosowaniu kalcytriolu, natomiast w grupie ALFA znamiennej redukcję tego stężenia odnotowano tylko w badaniu *Kiattisunthorn 2011*.

W obu analizowanych próbach przedstawiono odsetki chorych uzyskujących określone stężenie PTH – w badaniu *Kiattisunthorn 2011* wynosiło ono 16-32 pmol/l, a w próbie *Moe 2008* 10-

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

20 pmol/l (określano je terapeutycznymi). Różnice między KAL i ALFA w obu z nich były nieistotne, odpowiednio 82,4% vs 66,7%,  $p = 0,44$  i 20% vs 40%,  $p = 0,6$ . W badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano dodatkowo, że wśród pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono stężenie PTH w zakresie 16-32 pmol/l, 9 (52,9%) i 6 (40%) pacjentów utrzymało takie stężenie przez co najmniej 2 następujące po sobie pomiary – różnice między grupami nie były istotne,  $p = 0,46$ .

**Pozostałe parametry laboratoryjne.** W obu próbach w żadnym z pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu czy iloczynu wapnia i fosforu, jak i pozostałych parametrach laboratoryjnych nie zaobserwowano znamienych różnic między grupą KAL i ALFA. W obu badaniach podano, że nie stwierdzono różnic w częstości hiperkalcemii lub hiperfosfatemii pomiędzy grupami. Badacze podali też, że w trakcie trwania badania *Kiattisunthorn 2011* wszystkie przypadki hiperkalcemii dotyczyły pacjentów z wyjściowo wysokim stężeniem PTH ( $>53$  pmol/l). Nie wystąpiły przypadki ciężkiej hiperkalcemii.

**Zużycie leków.** W badaniu *Kiattisunthorn 2011* średnia dawka wyniosła 4,07 (SD: 1,93) mg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (SD: 2,78) mg/tydz. w grupie ALFA – obserwowane różnice były istotne statystycznie,  $p < 0,001$ . Wykazano także, że u pacjentów z wyjściowym stężeniem parathormonu  $> 53$  pmol/l stosowano znamienne wyższą dawkę obu form witaminy D niż w u chorych z takim stężeniem PTH  $\leq 53$  pmol/l – w przypadku kalcytriolu średnia dawka wyniosła odpowiednio 4,96 (SD: 1,71) vs 2,50 (SD: 1,12),  $p < 0,001$ , a dla alfa-kalcydolu odpowiednio 7,37 (SD: 2,87) vs 5,36 (SD: 1,87),  $p = 0,001$ .

**Zamiana leczenia (cross over) u pacjentów wstabilnym stanie (badanie *Kiattisunthorn 2011*).** Po zakończeniu 24-tygodniowego podstawowego okresu badania *Kiattisunthorn 2011* u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniem wapnia  $< 2,69$  mmol/l, z czego u 13 przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji – u 8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA. Średni compliance wyniósł 94,8% (SD: 16,3). Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami interwencji w żadnym innym punkcie czasowym badania. 4 (50%) pacjentów z grupy ALFA i 2 (40%) chorych z grupy KAL miało łagodną hiperkalcemię (2,40-2,69 mg/dl) – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ( $p = 0,54$ ). U 3 (37,5%) i 1 (20%) chorych odpowiednio z grupy alfa-kalcydolu i kalcytriolu odnotowano hiperfosfatemię – różnice te także były nieznamienne ( $p = 0,28$ ). W 24-tygodniowym okresie badania po *cross over* przepisane dawki stopniowo zmniejszały się. Średnio wynosiły 3,96 mg/tydz. w przypadku kalcytriolu i 6,7 mg/tydz. dla alfa-kalcydolu – były to wartości porównywalne do tych, odnotowanych w podstawowym okresie obserwacji opisywanego badania. U wszystkich pacjentów stężenie PTH utrzymywało się w zakresie 16-32 mmol/l w każdym punkcie czasowym. Nie odnotowano różnic w średnich wartościach spożycia wapnia pierwiastkowego, jak i wodorotlenku glinu przed i po zamianie leków w obu wyodrębnionych grupach interwencji.

#### Bezpieczeństwo

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w próbach wartość.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Podobnie brak znamienych różnic dotyczył odsetka chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany w badaniu *Moe 2008*. W próbie *Kiattisunthorn 2011* podano także, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiła hiperkalcemia mieli wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l. U żadnego chorych z tego badania nie stwierdzono ciężkiej (*severe*) hiperkalcemii, czyli stężenia wapnia > 2,99 mmol/l. Nie odnotowano także przypadków śródodializyjnego niedociśnienia ani skurczów spowodowanych hipokalcemią w trakcie hemodializy ze stężeniem wapnia w dializacie wynoszącym 1,0 mmol/l.

#### Kalcytriol vs alfakalcydol – hipokalcemia związana z niedoczynnością przytarczyc

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, które porównywało kalcytriol i alfakalcydol w populacji pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc: *Saha 2021*.

Głównymi punktami końcowymi próby były średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetek chorych z hiperkalciurią, ponieważ normalizację hiperfosfatemii i wydania wapnia z moczem uznano za dodatkowe korzyści u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, którzy mają już optymalną kontrolę kalcemiczną w ramach terapii standardowej.

Pacjentów obserwowano przez 6 miesięcy, przy czym zaplanowano minimalnie 7 wizyt kontrolnych na pacjenta. W próbie uwzględniono łącznie 45 chorych – 25 w grupie KAL i 20 w grupie ALFA.

#### Skuteczność kliniczna

**Gospodarka wapniowo-fosforanowa.** Zarówno w ramach analizy ITT, jak i w ramach populacji PP, w żadnym z analizowanych punktów czasowych próby *Saha 2021* nie wykazano istotnych różnic między KAL a ALFA w odniesieniu do oceny średniego stężenia fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetka chorych z hiperkalciurią.

Podobne wyniki dała ocena na końcu badania (*at completion of study*), w której dla punktów końcowych stosowano uśrednienie ich wartości uzyskanych podczas pomiarów w trakcie dwóch ostatnich wizyt kontrolnych. Nie wykazano znamienych różnic między kalcytriolem a alfakalcydolem w ocenie średniego stężenia fosforanów (odpowiednio 4,9 [SD: 0,6] mg/dl vs 5,0 [SD: 0,7] mg/dl,  $p = 0,56$ ), jak i odsetku chorych z hiperfosfatemią (odpowiednio 76% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Podobnie, brak istotnych różnic dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio 0,28 [SD: 0,16] mg/mg vs 0,23 [SD: 0,10] mg/mg,  $p = 0,29$ ) i odsetka chorych z hiperkalciurią (72% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Nie odnotowano też istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem ( $p = 0,23$ ), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol ( $p = 0,24$ ). Podobny brak znamienych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p = 0,12$ ).

**Pozostałe parametry laboratoryjne.** Nie stwierdzono znamienych różnic w średnim stężeniu 1,25(OH)<sub>2</sub>D zarówno wyjściowo, jak i po 6 miesiącach obserwacji między KAL a ALFA

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

(odpowiednio  $p = 0,25$  i  $p = 0,51$ ). Podobnie brak istotnych różnic między stosowanymi interwencjami dotyczył też średniego stężenia FGF23, które po 6 miesiącach obserwacji wyniosło 113 (SD: 57) w grupie kalcytriolu i 116 (SD: 68) w grupie alfakalcydolu,  $p = 0,88$ . Dane z badania wskazują także na brak różnic między wyróżnionymi interwencjami w ocenie średniego stężenia eGFR, wapnia całkowitego w osoczu, jak i stężenia 25(OH)D (odpowiednio  $p = 0,85$ ,  $p = 0,13$  i  $p = 0,40$ ).

**Zużycie leków.** Mediana dziennej dawki wyniosła 0,75 (0,5; 1,0)  $\mu\text{g}$  w grupie KAL i 2,0 (1,0; 2,5)  $\mu\text{g}$  w grupie ALFA. W badaniu podano także, że 10/24 (41,7%) chorych przydzielonych losowo do grupy KAL wymagało redukcji ich dziennej dawki z uwagi na zwiększenie stężenia wapnia całkowitego  $> 10 \text{ mg/dl}$ .

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i jej ciężkiej postaci między KAL a ALFA. Nie stwierdzono też żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

### Wnioski

W przebiegu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemii spowodowanej pooperacyjną, idiopatyczną lub rzekomą niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej jedynym postępowaniem pozwalającym na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej i uniknięcie powikłań tych zaburzeń metabolicznych jest podawanie aktywnych

metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub jego syntetycznego prekursora (alfakalcydolu).

W ramach porównawczej analizy skuteczności klinicznej kalcytriolu i alfakalcydolu, obejmującej dostępne badania z randomizacją, wykazano podobny wpływ obu preparatów w zakresie normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i dodatkowo zmniejszania stężenia parathormonu w przypadku nadczynności przytarczyc, pod warunkiem uwzględnienia odpowiedniej zależności dawkowania aktywnego biologicznie metabolitu witaminy D (kalcytriolu) lub jego syntetycznego prekursora (alfakalcydolu), wymagającego dalszych przemian w organizmie do kalcytriolu. Profil bezpieczeństwa obu leków był podobny, nie odnotowano także różnic w ryzyku hiperkalcemii lub hiperfosfatemii.

Obecny brak refundacji aktywnych metabolitów witaminy D i jej prekursorów w postaci doustnej oraz problemy z dostępnością tych preparatów stanowi dodatkowe obciążenie dla pacjenta cierpiącego na wspomniane jednostki chorobowe, mogąc powodować zagrożenie zdrowia, a nawet życia. W świetle dostępnych dowodów, zapewnienie trwałego dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia aktywnymi biologicznie metabolitami witaminy D stanowi oczekiwaną i uzasadnioną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Detriol (kalcytriol), aktywnego metabolitu witaminy D, w odniesieniu jego prekursora, syntetycznego analogu – alfakalcydolu, stosowanych doustnie u osób dorosłych w leczeniu:

- ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek;
- hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc);
- dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

(Ł.K., Ł.O.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Ponadto w celu zweryfikowania trafności wyszukiwania przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 29 listopada 2022 r.):

- ERA-EDTA Congress: 2015-2022;
- Kidney Week: 2018-2022;
- ISPOR Europe: 2019-2021;
- Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis: 2012;
- International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease: 2012.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	calcitriol[mh] OR calcitriol[all]
2	alfacalcidol[nm] OR alfacalcidol[all] OR alphacalcidol[tw]
3	#1 AND #2
4	randomized controlled trial[pt]
5	random allocation[mh]
6	random*[tiab]
7	controlled[tiab]
8	systematic[sb]
9	meta-analysis[ptyp]
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#3 AND #10

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('calcitriol'/exp OR calcitriol) AND [embase]/lim
2	('alfacalcidol'/exp OR alfacalcidol OR alphacalcidol) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
5	randomization:de AND [embase]/lim
6	random*:ab,ti AND [embase]/lim
7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
8	[systematic review]/lim AND [embase]/lim
9	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Nr	Kwerendy
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#3 AND #10

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[mh "calcitriol"] OR calcitriol
2	alfacalcidol OR alphacalcidol
3	#1 AND #2

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 listopada 2022 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Detriol 2022*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 r.ż.</li> <li>rozpoznanie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek</li> <li>hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)</li> <li>dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak spełnienia kryteriów włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>kalcytriol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Detriol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne interwencje</li> <li>kalcytriol dawkowany niezgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Detriol</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>alfakalcidol dawkowany zgodnie z ChPL dla produktu leczniczego Alfadiol lub Alpha D3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne komparatory</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki</li> </ul>

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dodatkowe parametry laboratoryjne związane z oceną gospodarki wapniowo-fosforanowej</li> <li>• zmiana stężenia parathormonu (w przypadku nadczynności przytarczyc)</li> <li>• częstość hiperkalcemii i hiperfosfatemii</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów)</li> <li>• badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>• badania eksperymentalne wczesnej fazy (I/II)</li> <li>• badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009*).

#### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
  - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
  - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

#### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS), w których zaprezentowano ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kalcytriolu w odniesieniu do alfakalcydolu w ramach badań z randomizacją, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji Shea 2017), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Liberati 2009, Moher 2009).

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały kalcytriol w zakresie wskazań rejestracyjnych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K., Ł.O.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K., Ł.O.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2022*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2022*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 29 listopada 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 507 trafień: 87 w Pubmed, 336 w Embase i 84 w Cochrane. Wśród nich do analizy w pełnym tekście włączono 22 opracowania.

Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych, w których przedstawiono by wyniki bezpośredniego porównania KAL z ALFA w ramach badań z randomizacją w populacjach zgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi dla kalcytriolu.

Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 29 listopada 2022 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 507 trafień: 87 w Pubmed, 336 w Embase i 84 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 92 duplikaty.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 415 pozycji, spośród których 410 wykluczono na tym etapie – 25 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 16 było doniesieniami konferencyjnymi, a 253 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 59 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 42 oceniało niewłaściwą interwencję, a 10 nieprawidłową populację. W 5 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

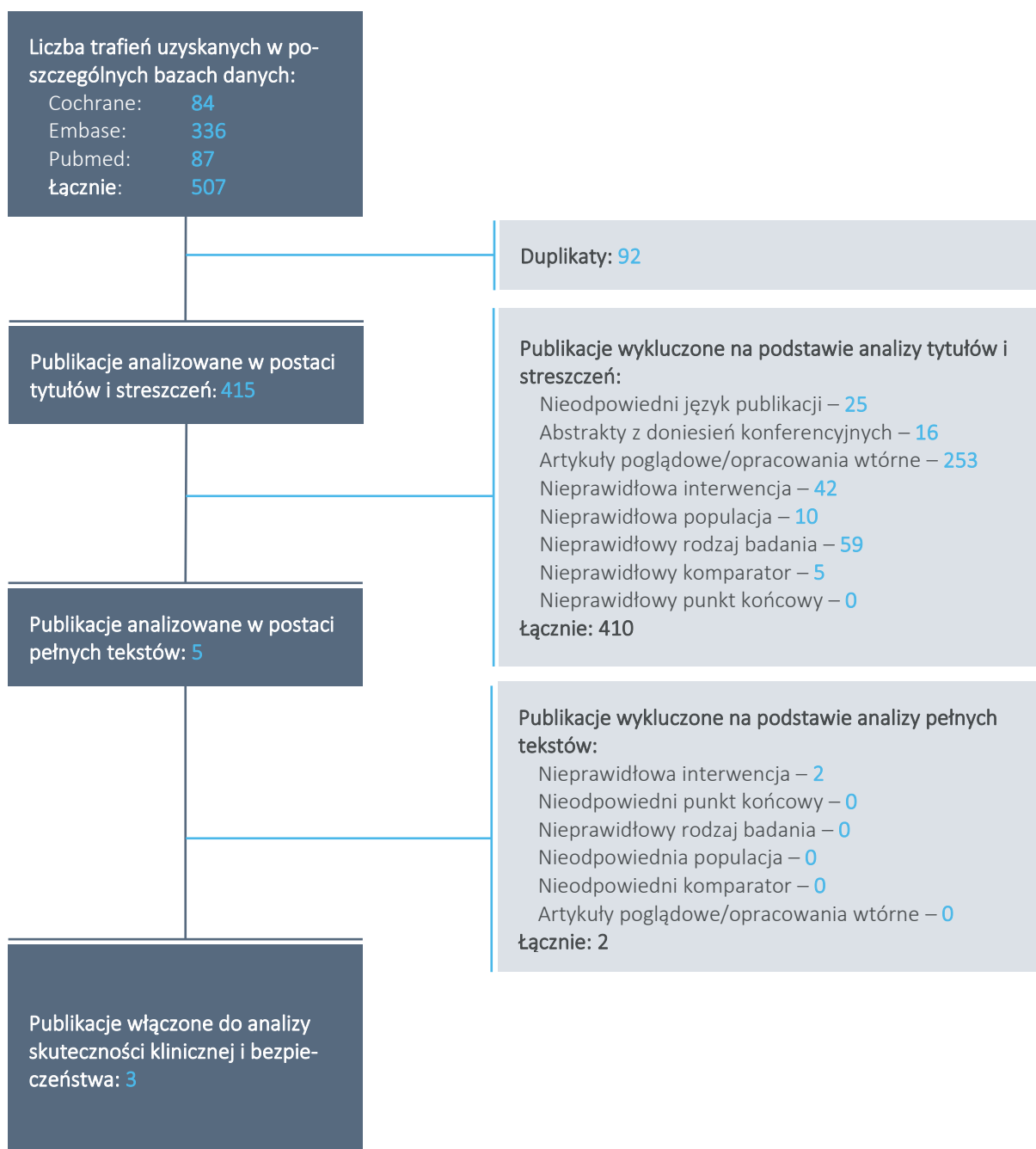
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 5 publikacji, spośród których 2 nie spełniły kryteriów selekcji przyjętych w raporcie i zostało wykluczonych z uwagi na nieprawidłową interwencję w nich zastosowaną.

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 3 publikacje zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- 2 w populacji chorych z przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii: *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*;
- 1 w populacji chorych z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc: *Saha 2021*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 29 listopada 2022 roku.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



## 5 Kalcytriol vs alfakalcydol – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 badania opisujące porównanie kalcytriolu i alfakalcydolu w populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u pacjentów przewlekle dializowanych: *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*. Pierwsza próba była randomizowanym badaniem bez zaślepienia, prowadzonym w schemacie równoległym w populacji chorych, którzy byli poddawani regularnym dializom od co najmniej 3 miesięcy i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 32$  pmol/l. Drugie także było randomizowanym badaniem otwartym, ale w schemacie naprzemiennym, prowadzonym w populacji pacjentów, którzy byli poddawani dializom 3 razy w tygodniu i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 20$  pmol/l.

W próbie *Kiattisunthorn 2011* osoby poddane skryningowi, które spełniły kryteria włączenia, były uwzględniane w 4-tygodniowej fazie wstępnej badania (*run-in*), w której optymalizowano stężenie wapnia i fosforu oraz następował okres wymywania wcześniejszych leków zawierających witaminę D, na końcu której chorych poddawano randomizacji do grupy KAL lub ALFA. Pacjenci kończyli udział w badaniu, jeśli stwierdzono ich zgon, zostali przeniesieni do innych niż wyjściowe oddziałów hemodializ lub mieli ciężką hiperkalcemię ( $> 2,99$  mmol/l) lub hiperfosfatemią ( $> 2,26$  mmol/l) w oparciu o 2 kolejne pomiary, po dostosowaniu leków wiążących fosforany i stężenia wapnia w dializacie. Wyniki dotyczące pacjentów, którzy przedwcześnie kończyli udział w badaniu, były cenzorowane w ostatnim dniu leczenia. Po zakończeniu 24-tygodniowego okresu podstawowego badania u chorych, u których stężenie PTH było kontrolowane, czyli nastąpiło jego zmniejszenie o  $> 40\%$  w porównaniu do wartości wyjściowych, przy stężeniu fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniu wapnia  $< 2,69$  mmol/l, następowała zamiana stosowanego leczenia (*cross over*) na kolejne 24 tygodnie w celu ustalenia czy u pacjentów w stanie stabilnym możliwa jest zmiana terapii przy określonym równoważnym dawkowaniu.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *Kiattisunthorn 2011* była procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni między wyróżnionymi grupami interwencji – zaznaczono, że w badaniu prezentowano dane w postaci zmian procentowych zamiast wartości bezwzględnych z uwagi na szeroki zakres stężeń parathormonu przed wdrożeniem analizowanych terapii. Wśród wyników drugorzędowych znalazły się m.in.: odsetek pacjentów z docelowym stężeniem PTH, zmiany stężenia wapnia i fosforu w osoczu, odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego wapnia w osoczu  $> 2,69$

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie fosforu w osoczu > 1,94 mmol/l) oraz średniego iloczynu wapnia i fosforu > 4,46 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>.

Z kolei w badaniu *Moe 2008* pacjentów przydzielano losowo do grupy KAL lub ALFA, które otrzymywali przez 6 tygodni, następnie przewidziano 4-tygodniowy okres wymywania (*washout*, w którym chorzy nie otrzymywali żadnych postaci witamin D), po którym rozpoczął się kolejny 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodni próby (*cross over*). Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu były zmiany stężenia PTH wyrażonego w pmol/l. Dodatkowo oceniono też zmiany stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D<sub>3</sub>, odsetek chorych z terapeutycznym zakresem stężenia PTH oraz stężenia wapnia skorygowanego, fosforanów i iloczynu wapnia i fosforu, a także odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego wapnia w osoczu > 2,5 mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie fosforu w osoczu > 1,8 mmol/l) i iloczynem wapnia i fosforu > 4,8mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> oraz odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki leków wiążących fosforany. Wskazać trzeba, że autorzy badania zaznaczyli, że z uwagi na trudności w rekrutacji chorych dializowanych, którzy wcześniej nie otrzymywali analogów witaminy D, podjęto decyzję o zakończeniu badania – nastąpiło to przed odślepieniem i analizą pozyskanych wyników.

W tabeli zamieszczonej poniżej podsumowano najważniejsze informacje dotyczące metodologii opisywanych prób.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (KAL vs ALFA)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kiattisunthorn 2011</i> (NCT01115543)	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	średnia: 23,1 (SD: 2,6) tyg.	tak <sup>^</sup>	17 vs 15*	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: ITT	1 (Tajlandia)	bd.
<i>Moe 2008</i>	<i>superiority</i>	IIA/2 (R2; B0; W0)	łącznie okres trwania badania: 16 tyg.	nie	5 vs 5*	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: ITT	3 (Kanada)	<i>The Scott Walker Research Grant, Ontario Branch-Canadian Society of Hospital Pharmacists i Leo Pharma Canada, Inc.</i>

<sup>^</sup> autorzy badania wskazali, że na podstawie danych z wcześniejszych prób, porównujących KAL i ALFA stosowane dożylnie oraz przyjmując standardowe odchylenie dla stężenia PTH w obu terapiach wynoszące 14,2 pmol/l i oczekiwaną istotną średnią różnicę między nimi 16 pmol/l, liczba analizowanych pacjentów na grupę powinna wynosić 15; dodali jednak, że w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

wykazania wspomnianej znamiennej różnicy przy poziomie istotności statystycznej równym 0,05, konieczne byłoby już włączenie 3533 chorych w każdej z grup;

- \* w badaniu *Moe 2008 cross over* zastosowano podczas analizowanego okresu obserwacji i obejmował wszystkich pacjentów, natomiast w próbie *Kiattisunthorn 2011 cross over* zastosowano po zakończeniu 24-tygodniowego okresu podstawowego badania, dla którego prezentowano główne wyniki i tylko u pacjentów spełniających określone wymogi – dotyczył on kolejnych 24 tygodni obserwacji, dla których rezultaty opisano oddzielnie.

W ramach skryningu w badaniu *Kiattisunthorn 2011* analizie poddano 40 osób, ale 8 osób zostało wykluczonych z powodu stężenia PTH w okresie fazy wstępnej < 32 pmol/l (n = 1) i stężenia fosforu > 1,94 mmol/l (n = 7). Randomizacji poddano 32 chorych – 17 do grupy KAL i 15 do grupy ALFA. 28 (87,5%) chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania. Czterech pacjentów wycofano z badania z powodu: niekontrolowanej hipofosfatemii (2 pacjentów w grupie alfa-kalcydolu w 20. tygodniu), uporczywej hiperkalcemii pomimo utrzymywania steroli witaminy D i węgla wapnia, jak również dostosowania stężenia wapnia w dializacie do 1,0 mmol/l (1 chorych w grupie kalcytriolu w 20. tygodniu) i niepowodzenia dostępu naczyniowego (1 pacjent w grupie kalcytriolu w 22. tygodniu).

W badaniu *Moe 2008* podano jedynie, że podczas pierwszego 6-tygodniowego etapu badania przed *cross-over* do grupy KAL losowo przydzielono 4 chorych, a do grupy ALFA 1 pacjenta. Na odwrót było podczas drugiego 6-tygodniowego etapu próby, po zamianie prowadzonych terapii.

Oba badania zostały sklasyfikowane jako poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Za prawidłowy sposób randomizacji, opis wykluczenia pacjentów z badania i brak zaślepienia jakości próby *Kiattisunthorn 2011* została oceniona w skali Jadad na 3 punktów, co oznacza umiarkowaną jakość. Z uwagi na to, że w próbie *Moe 2008* podano szczegółowo tylko informacje o przeprowadzeniu randomizacji, uzyskała ona jedynie 2 punkty we wspomnianej skali, co oznacza jej słabą jakość metodologiczną. Oceny w skali Jadad wraz z komentarzami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Ocena jakości badań *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008* w skali Jadad.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
<b><i>Kiattisunthorn 2011</i></b>		
Randomizacja	Randomizacja blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH ( $\leq 53$ i $> 53$ pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przeprowadzana przez badacza, który nie zajmował się doбором diety, jak i dopasowaniem leków wiążących fosforany	2/2
Zaślepienie	Brak	0/2
Wykluczenia	Zaprezentowano szczegółowy przeptyw pacjentów	1/1

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
<b>Moe 2008</b>		
Randomizacja	Randomizacja przeprowadzana za pomocą komputerowo generowanego kodu przez badacza, który nie miał bezpośrednio kontaktu z pacjentami	2/2
Zaślepienie	Brak*	0/2
Wykluczenia	Nie zaprezentowano szczegółowego przepływu pacjentów	0/1

\* w badaniu podano, że osoby opiekujące się pacjentami nie były zaślepione; w innym miejscu publikacji do badania zaznaczono, że próba została zakończona przed odślepieniem wyników.

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu statystycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>Kiattisunthorn 2011</b>						
Ocena procentowej zmiany stężenia PTH w 24. tyg. badania (główny punkt końcowy)	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena innych parametrów laboratoryjnych	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
<b>Moe 2008</b>						
Ocena stężenia PTH wyrażonego w pmol/l w 6. tygodniu badania (główny punkt końcowy)	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena innych parametrów laboratoryjnych	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

W obu analizowanych próbach randomizacja została przeprowadzona komputerowo. Tylko w badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano szczegółowo, że zastosowano stratyfikację w oparciu o wyjściowe stężenie PTH ( $\leq 53$  i  $> 53$  pmol/l) oraz częstotliwość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup tego badania potwierdza skuteczną randomizację uczestników w zakresie przedstawionych zmiennych. Dla obu badań ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jednak jako średnie z uwagi na brak informacji o utajeniu sekwencji alokacji.

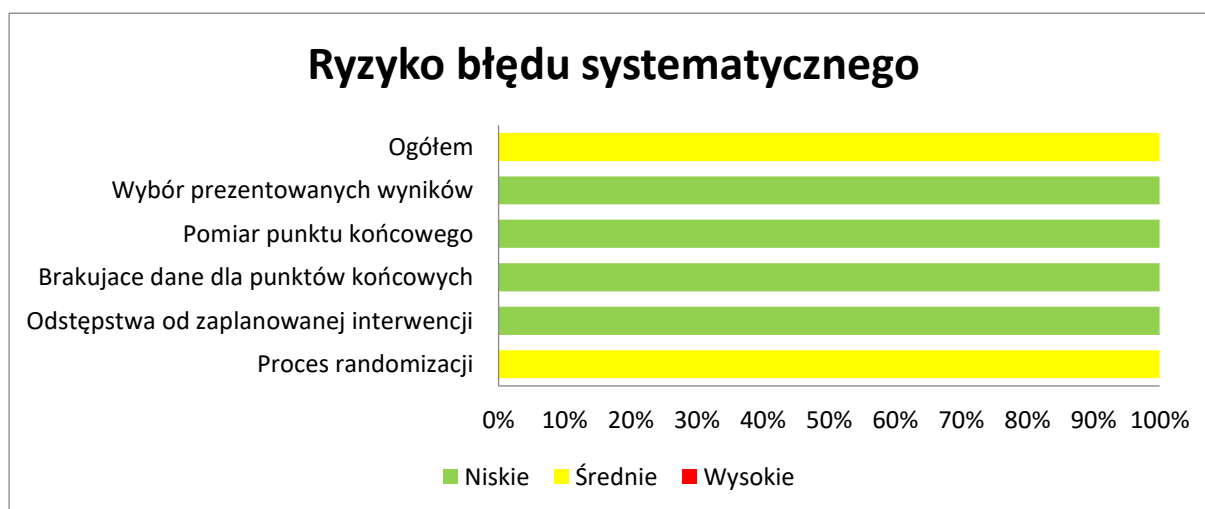
#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono natomiast w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa we włączonych badaniach przeprowadzono w populacji ITT. Wyniki dla obiektywnie zdefiniowanych punktów końcowych oraz dla zdefiniowanych szczegółowo zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. W badaniu *Kiattisunthorn 2011* 87,5% chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania. Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych, jak i metod pomiaru punktów końcowych, oceniono jako niskie dla obu prób. W przypadku selekcji raportowanego wyniku ryzyko błędu systematycznego zostało również ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem.

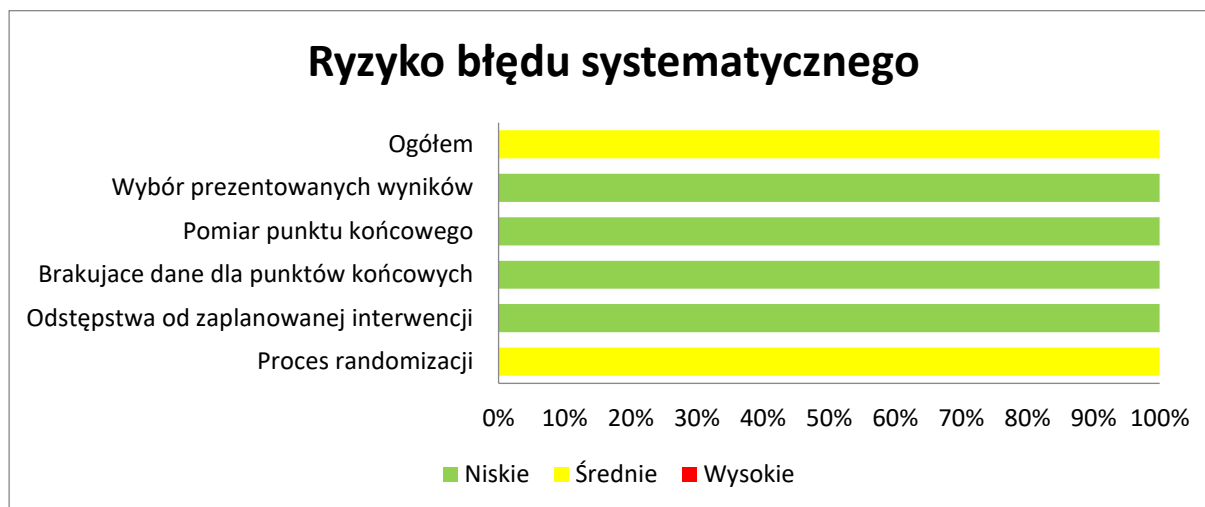
Ogółem, oba badania charakteryzowały się średnim ryzykiem występowania błędu systematycznego. Wynik oceny podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Kiattisunthorn 2011*.



#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Moe 2008*.

## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W obu analizowanych próbach uwzględniono dorosłych pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Musieli oni otrzymywać regularne hemodializy – w próbie *Kiattisunthorn 2011* zdefiniowano, że musiały one zostać wdrożone co najmniej 3 miesiące wcześniej, a w badaniu *Moe 2008* sprecyzowano, że pacjenci musieli je odbywać 3 razy w tygodniu. Ponadto w obu próbach określono wymagane stężenie natywnego PTH – w pierwszej z nich musiało ono wynosić  $\geq 32$  pmol/l, a w drugiej  $\geq 20$  pmol/l. Dodatkowo w badaniu *Moe 2008* wymagano, by chorzy nie otrzymywali wcześniej analogów witaminy D, mieli stabilne dawki leków wiążących fosforany zwierających wapń w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz by stężenie wapnia w dializacie wynosiło 1,25 mmol/l, a stężenie glinu w surowicy  $< 2000$  nmol/l.

Biorąc pod uwagę kryteria wykluczenia, w obu próbach były to: nadwrażliwość na kalcytriol lub alfakacydol, określone wyjściowe stężenia skorygowanego wapnia (w badaniu *Kiattisunthorn 2011*  $\geq 2,54$  mmol/l, a w próbie *Moe 2008*  $> 2,5$  mmol/l) lub fosforu w surowicy (odpowiednio  $\geq 1,94$  mmol/l [po dostosowaniu wapnia w dializacie i leków wiążących fosforany] i 2,0 mmol/l), marskość wątroby, wcześniejsza paratyroidektomia oraz ciąża lub karmienie piersią. Dodatkowo w badaniu *Kiattisunthorn 2011* czynnikiem wykluczającym udział pacjentów w próbie był nowotwór złośliwy lub przewlekłe zakażenie/zapalenie, a w badaniu *Moe 2008* wiek rozrodczy, bez stosowania odpowiedniej metody antykoncepcji i jednoczesne stosowanie fenytoiny, fenobarbitalu lub prymidonu.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w procesie kwalifikacji do analizowanych badań zamieszczono w kolejnej tabeli.

Tabela 8. Kryteria selekcji pacjentów do badań *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<i>Moe 2008</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>• Wtórna nadczynność przytarczyc</li> <li>• Regularne hemodializy od <math>\geq</math> 3 miesięcy</li> <li>• Stężenie natywnego PTH <math>\geq</math> 32 pmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek <math>\geq</math> 18 lat</li> <li>• Wtórna nadczynność przytarczyc</li> <li>• Przewlekłe dializy, 3x/tydz.</li> <li>• Stężenie natywnego PTH <math>\geq</math> 20 pmol/l</li> <li>• Brak wcześniejszego otrzymywania analogów witaminy D</li> <li>• Stężenie wapnia w dializacie = 1,25 mmol/l</li> <li>• Stężenie glinu w surowicy <math>&lt;</math> 2000 nmol/l</li> <li>• Stabilna dawka leków wiążących fosforany zawierających wapń w ciągu ostatnich 4 tygodni</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfakalcydol</li> <li>• Niewystarczające parametry dializy (zdefiniowane jako spKt/V <math>&lt;</math> 1,2 dla schematu 3x/tydz. i <math>&lt;</math> 2,0 dla schematu 2x/tydz.)</li> <li>• Stężenie skorygowanego wapnia w osoczu <math>\geq</math> 2,54 mmol/l lub stężenie fosforu <math>\geq</math> 1,94 mmol/l po dostosowaniu wapnia w dializacie i leków wiążących fosforany</li> <li>• Cięża lub karmienie piersią</li> <li>• Marskość wątroby</li> <li>• Aktywne przeszczepienie nerki</li> <li>• Wcześniejsza paratyroidektomia</li> <li>• Nowotwór złośliwy lub przewlekłe zakażenie/zapalenie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfakalcydol</li> <li>• Wyjściowe stężenie skorygowanego wapnia w surowicy <math>&gt;</math> 2,5 mmol/l</li> <li>• Wyjściowe stężenie fosforu w surowicy <math>&gt;</math> 2,0 mmol/l</li> <li>• Cięża lub karmienie piersią</li> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące odpowiedniej metody antykoncepcji</li> <li>• Marskość wątroby</li> <li>• Wcześniejsza paratyroidektomia</li> <li>• Jednoczesne stosowanie fenytoiny, fenobarbitalu lub prymidonu</li> </ul>

## 5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Kiattisunthorn 2011* uwzględniono łącznie 32 chorych – 17 pacjentów w grupie KAL i 15 chorych w grupie ALFA. Odsetek mężczyzn był bliski 50% w pierwszej grupie, natomiast w drugiej wynosił 66,7%. W grupie kalcytriolu znaleźli się pacjenci starsi niż w grupie alfakalcydolu (56,2 vs 46,7 lat), więcej z nich miało cukrzycę (35,5% vs 6,7%), a czas stosowania u nich hemodializ był krótszy (6,9 vs 9,5 lata). Około 60% analizowanych pacjentów otrzymywało hemodializy 3 razy w tygodniu, najczęściej przez przetokę tętniczo-żylną (82,4% chorych w grupie KAL i 93,3% w grupie ALFA). Średnie stężenie wapnia w dializacie wynosiło 1,2 mmol/l w obu analizowanych grupach, wapnia skorygowanego 2,29 w grupie kalcytriolu i 2,27 w grupie alfakalcydolu, przy średnim spożyciu wapnia pierwiastkowego na poziomie

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

odpowiednio 1210 i 1404 mg/dzień. Znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka (nPCR) wynosił odpowiednio 0,9 i 1,3. Około 84% pacjentów miało wcześniej przepisaną witaminę D. Średnie stężenie natywnego PTH wynosiło 64,7 pmol/l w grupie KAL i 73,2 pmol/l w grupie ALFA, stężenie fosforu odpowiednio 1,58 i 1,74 mmol/l, albumin 39 w obu grupach, a średnia aktywność ALP odpowiednio 110,4 i 102,1 U/l. Badacze określili, że wyjściowe charakterystyki były podobne między analizowanymi grupami, choć istotne różnice wykazano dla odsetka chorych z cukrzycą ( $p = 0,05$ ) i znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka ( $p = 0,005$ ).

W próbie *Moe 2008* uwzględniono znacznie mniej pacjentów niż w badaniu *Kiattisunthorn 2011*, bo jedynie 5, których w schemacie naprzemiennym przydzielono do wyróżnionych grup. Mediana wieku analizowanych chorych wynosiła 61 lat. Mediana czasu trwania dializ przed włączeniem do badania wynosiła 4 tygodnie, a etiologia choroby nerek obejmowała: nefropatię refluksową (1 chory), nefropatię cukrzycową (1), rak nerki (1) oraz niewydolność nerek spowodowaną cyklosporyną (2). Mediana stężenia wapnia skorygowanego wynosiła 2,3, fosforu 1,8, a albumin 30,0. Mediana aktywności ALP wśród włączonych pacjentów wynosiła 61,0. Ponadto podano, że mediana stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D<sub>3</sub> wynosiła 33,0 pmol/l, iloczynu wapnia i fosforu 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>, a stężenia glinu 133,0 nmol/l.

Szczegóły wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej włączonych prób zostały przedstawione tabelarycznie.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Charakterystyka	<i>Kiattisunthorn 2011</i>		<i>Moe 2008</i>
	KAL (N = 17)	ALFA (N = 15)	KAL/ALFA (N = 5)
Średni wiek (SD) [lata]	56,2 (14,7)	46,7 (14,2)	mediana: 61 (IQR: 51, 71)
Liczba mężczyzn (%)	8 (47,1%*)	10 (66,7%*)	bd.
Cukrzyca (%)	6 (35,5%)	1 (6,7%)	bd.
Średni czas trwania hemodializ (SD) [lata]	6,9 (3,3)	9,5 (6,6)	mediana: 4 tyg.
Schemat hemodializ- 2x/tydz./3x/tydz. (%)	10 (58,8%*)/7 (41,2%*)	9 (60%*)/6 (40%*)	bd.
Przetoka tętniczo-żylna/prze- szczepienie tętniczo- żylna/cewnik stały (%)	14 (82,4%*)/2 (11,8%*)/ 1 (5,9%*)	14 (93,3%*)/0 (0%*)/ 1 (6,7%*)	bd.
Średnia szybkość przepływu krwi (SD) [ml/min]	388 (22)	387 (30)	bd.
Średnia szybkość przepływu dializatu (SD) [ml/min]	729 (131)	660 (155)	bd.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Charakterystyka	Kiattisunthorn 2011		Moe 2008
	KAL (N = 17)	ALFA (N = 15)	KAL/ALFA (N = 5)
Średnie stężenie wapnia w dializacie (SD) [mmol/l]	1,2 (0,2)	1,2 (0,2)	bd.
Zalecane stężenie wapnia w dializacie, n (%)	1,0 mmol/l 1,25 mmol/l 1,5 mmol/l	9 (28,1%) 20 (62,5%) 3 (9,4%)	bd.
Średni współczynnik adekwatności dializy spKt/V w ramach hemodializ 2x/tydz. (SD)	2,3 (0,4)	2,1 (0,4)	bd.
Średni współczynnik adekwatności dializy spKt/V w ramach hemodializ 3x/tydz. (SD)	1,9 (0,4)	2,0 (0,2)	bd.
Znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka, nPCR (SD)	0,9 (0,3)	1,3 (0,4)	bd.
Średnie spożycie wapnia pierwiastkowego (SD) [mg/dzień]	1210 (643)	1404 (583)	bd.
Średnie spożycie wodorotlenku glinu (SD) [mg/dzień]	177 (727)	300 (621)	bd.
Pacjenci przyjmujący wodorotlenek glinu (%)	1 (5,9%)	3 (20%)	bd.
Pacjenci z wcześniej przepisanej witaminą D	14 (82,4%)	13 (86,7%)	bd.
Średnie stężenie natywnego PTH (SD) [pmol/l]	64,7 (22,2)	73,2 (32,8)	mediana: 35,8 (IQR: 33,0; 39,3)
Średnie stężenie wapnia skorygowanego (SD) [mmol/l]	2,29 (0,15)	2,27 (0,15)	mediana: 2,3 (IQR: 2,3; 2,4)
Średnie stężenie fosforu (SD) [mmol/l]	1,58 (0,32)	1,74 (0,29)	mediana: 1,8 (IQR: 1,8; 1,9)
Średnie stężenie albumin (SD) [g/l]	39 (4)	39 (4)	mediana: 30,0 (IQR: 29; 31)
Średnia aktywność ALP (SD) [U/l]	110,4 (65,9)	102,1 (69,5)	mediana: 61,0 (IQR: 57,5; 66,8)
Średnie stężenie 1,25-dihydroksywitminy D <sub>3</sub> (SD) [pmol/l]		bd.	mediana: 33,0 (IQR: 18; 36)
Średni iloczyn wapnia i fosforu (SD) [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]		bd.	mediana: 4,4 (IQR: 4,0; 4,5)
Średnie stężenie glinu (SD) [nmol/l]		bd.	mediana: 133,0 (IQR: 104; 189)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

### 5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych próbach interwencją stanowił kalcytriol lub alfakalcydol, podawane doustnie.

W badaniu *Kiattisunthorn 2011* obie formy aktywne steroli witaminy D podawano w dniach hemodializy przed snem z całkowitą tygodniową dawką podzieloną przez częstotliwość hemodializ. Chorzy ze stężeniem PTH w zakresie 32-53 pmol/l otrzymywali kalcytriol w dawce początkowej 1-2 µg/tydzień lub alfakalcydol w dawce początkowej 2-4 µg/tydzień, podawane 2× lub 3×/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ. Natomiast u pacjentów ze stężeniem PTH > 53 pmol/l stosowano kalcytriol w dawce początkowej 1,5-3 µg/tydzień lub alfakalcydol w dawce początkowej 3-5 µg/tydzień, podawane 2× lub 3×/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ. Dostosowywanie dawki następowało co 4 tygodnie w celu osiągnięcia docelowego stężenia PTH w zakresie 16-32 pmol/l, a także w odniesieniu do zmian stężenia wapnia skorygowanego i fosforu (szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej). Analizę stosowanej diety i dostosowanie leków wiążących fosforany przeprowadzano co 4-8 tygodni. W badaniu nie stosowano leków kalcymimetycznych. Zgodność przestrzegania zaleceń lekarskich w odniesieniu do przyjmowanych leków (*compliance*) dla obu interwencji łącznie wyniosła 93,9%, w tym 93,2% dla KAL i 93,8% dla ALFA. W badaniu zaznaczono, że z uwagi na niedostępność środków wiążących fosforany niezawierających wapnia i glinu, w Tajlandii do kontroli stężenia fosforu w osoczu stosuje się węglan wapnia i wodorotlenek glinu [Al(OH)<sub>3</sub>]. Maksymalna dawka tego ostatniego wynosiła 3000 mg/dzień i nie mógł być on stosowany dłużej niż 4 tygodnie. Leki wiążące fosforany były dopasowywane, by stężenia fosforu w osoczu było mniejsze niż 1,78 mmol/l. Dopuszczalne stężenie wapnia musiało mieścić się w zakresie 2,10-2,37 mmol/l. Standardowym stężeniem wapnia w płynie dializacyjnym było 1,25 mmol/l, jednakże dopuszczalna była jego zmiana na 1,0 mmol/l w dowolnym momencie badania, jeśli u pacjenta wystąpiła hiperkalcemia po zmniejszeniu dawki preparatów wiążących fosforany i aktywnych steroli witaminy D. Natomiast stężenie wapnia w dializacie 1,5 i 1,75 mmol/l było stosowane, jeśli stężenie wapnia w osoczu było mniejsze niż 2,10 mmol/l.

Z kolei w próbie *Moe 2008* pacjentów randomizowano do grupy KAL lub ALFA w dawce 0,75 mg stosowanej 3 razy w tygodniu (2,25 mg/tydz.) w okresie pierwszych 6 tygodni badania. Następnie miał miejsce 4-tygodniowy okres wymywania (*washout*, w którym chorzy nie otrzymywali żadnych witamin D), po którym rozpoczynał się kolejny 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodni próby (*cross over*). Dopuszczano zmiany terapii

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

dotkających w przypadku wystąpienia hiperkalcemii oraz hiperfosfatemii, które szczegółowo opisano poniżej.

Powyższe dane podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 10. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Badanie	Opis interwencji
<i>Kiattisunthorn 2011</i>	<p>Obie formy aktywne steroli witaminy D podawano w dniach hemodializy przed snem z całkowitą tygodniową dawką podzieloną przez częstotliwość hemodializ. Dostosowywanie dawki następowało co 4 tyg. w celu osiągnięcia docelowego stężenia PTH w zakresie 16-32 pmol/l.</p> <p><u>Dawkowanie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie PTH 32-53 pmol/l: kalcytriol w dawce 1-2 µg/tydz. lub alfakalcydol w dawce 2-4 µg/tydz., podawane 2× lub 3×/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ</li> <li>• Stężenie PTH &gt; 53 pmol/l: kalcytriol w dawce 1,5-3 µg/tydz. lub alfakalcydol w dawce 3-5 µg/tydz., podawane 2× lub 3×/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ</li> </ul> <p><u>Dostosowywanie dawki podczas trwania badania zgodnie ze stężeniem PTH w ciągu ostatnich 4 tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie PTH poniżej docelowego i brak co najmniej 25% redukcji: 50% zwiększenie dawki w porównaniu do ostatniej</li> <li>• Redukcja stężenia PTH w zakresie 25,1%-50%: kontynuacja tej samej dawki</li> <li>• Redukcja stężenia PTH &gt; 50%: 25% zmniejszenie dawki w porównaniu do ostatniej</li> <li>• Stężenie PTH &lt; 10,5 pmol/l lub stężenia wapnia skorygowanego &gt; 2,87 mmol/l lub stężenie fosforu &gt; 2,42 mmol/l: wstrzymanie leczenia do osiągnięcia stężenia wapnia ≤ 2,62 mmol/l lub fosforu &lt; 1,94 mmol/l lub stężenia PTH &gt; 32 pmol/l, a następnie ponowne jego wdrożenie z połową poprzedniej dawki</li> </ul> <p>Analizę stosowanej diety i dostosowanie leków wiążących fosforany przeprowadzono co 4-8 tygodni. W badaniu nie stosowano leków kalcymimetycznych.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u></p> <p>W badaniu zaznaczono, że z uwagi na niedostępność środków wiążących fosforany niezawierających wapnia i glinu, w Tajlandii do kontroli stężenia fosforu w osoczu stosuje się węglan wapnia i wodorotlenek glinu [Al(OH)<sub>3</sub>]. Maksymalna dawka tego ostatniego wynosiła 3000 mg/dzień i nie mógł być on stosowany dłużej niż 4 tygodnie. Leki wiążące fosforany były dopasowywane, by stężenia fosforu w osoczu było mniejsze niż 1,78 mmol/l. Dopuszczalne stężenie wapnia musiało mieścić się w zakresie 2,10-2,37 mmol/l. Standardowym stężeniem wapnia w płynie dializacyjnym było 1,25 mmol/l, jednakże dopuszczalna była jego zmiana na 1,0 mmol/l w dowolnym momencie badania, jeśli u pacjenta wystąpiła hiperkalcemia po zmniejszeniu dawki preparatów wiążących fosforany i aktywnych steroli witaminy D. Natomiast stężenie wapnia w dializacie 1,5 i 1,75 mmol/l było stosowane, jeśli stężenie wapnia w osoczu było mniejsze niż 2,10 mmol/l.</p>
<i>Moe 2008</i>	<p>KAL lub ALFA w dawce 0,75 mg stosowanej 3 razy w tygodniu (2,25 mg/tydz.) w okresie pierwszych 6 tygodni badania. Następnie przewidziano 4-tygodniowy okres wmywania (<i>washout</i>, w którym chorzy nie otrzymywali żadnych witamin D), po którym rozpoczął się kolejny 6-tygodniowy okres leczenia, podczas którego</p>

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Badanie	Opis interwencji
	<p>następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodniu próby (<i>cross over</i>).</p> <p>W przypadku wystąpienia hiperkalcemii definiowanej jako stężenie wapnia skorygowanego w osoczu <math>\geq 2,7</math> mmol/l dawka leków wiążących fosforany zawierających wapń była redukowana zgodnie z decyzją badacza. Natomiast w przypadku wystąpienia hiperfosfatemii (stężenie fosforu w osoczu <math>&gt; 1,8</math> mmol/l następowało zwiększenie dawki leków wiążących fosforany zawierających wapń lub dodawano takie preparaty, w których składzie nie występował wapń (decyzję podejmował badacz).</p>

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 5.4 Skuteczność kliniczna

### 5.4.1 Stężenie PTH

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza w krańcowych stadiach i pacjentów dializowanych w następstwie spadku czynnej masy nerek i defektu 1-alfa-hydroksylacji kalcydiolu dochodzi do niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) oraz hipokalcemii i hiperfosfatemii. To z kolei prowadzi do wtórnego przerostu przytarczyc i zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH). W przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc może występować ostedystrofia nerkowa będąca postępującym zaburzeniem struktury kości w następstwie zbyt szybkiego metabolizmu kości, objawiającym się bólem kości i stawów, samoistnymi złamaniami kości. Ocena stężenia PTH w przewlekłej niewydolności nerek jest istotna, gdyż stanowi ono najwcześniej pojawiające się odchylenie w badaniach biochemicznych i wskazuje na wystąpienie wtórnej nadczynności przytarczyc. Z kolei bezpośrednie uzupełnienie aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub dostarczenie ich syntetycznych prekursorów, jak alfakalcydol, normalizuje stan gospodarki wapniowo-fosforanowej, prowadząc do ustąpienia wtórnej nadczynności przytarczyc i spadku stężenia PTH. Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc (*Nowicki 2009, Franek 2022*).

Ocenę stężenia parathormonu jako wskaźnika nadczynności przytarczyc, przedstawiono w obu włączonych próbach.

W badaniu *Kiattisunthorn 2011* głównym punktem końcowym była ocena procentowej zmiany stężenia PTH w 24. tygodniu obserwacji. Rezultaty te oraz dane z pozostałych punktów czasowych zaprezentowano w tabeli poniżej. Nie stwierdzono znamienych różnic ( $p = 0,91$ ) między KAL a ALFA w 24. tygodniu w ocenie tego punktu końcowego, a obserwowane zmiany wyniosły odpowiednio  $-50,8$  (SD: 31,8) p.p. i  $-49,4$  (SD: 32,5) p.p. Autorzy podali dodatkowo, że w żadnym z ocenianych punktów czasowych nie odnotowano różnic pomiędzy grupami. Obie interwencje podobnie skutecznie obniżały stężenie PTH niezależnie od wyjściowego stężenia tego hormonu – u pacjentów  $\leq 53$  pmol/l wyniosły odpowiednio  $-44,3$  (SD: 40,4) p.p. vs  $-50,1$  (SD: 9,1) p.p. ( $p = 0,75$ ), a u chorych z  $> 53$  pmol/l odpowiednio  $-55,1$  (SD: 26,5) p.p. vs  $-49,2$  (SD: 37,3) p.p. ( $p = 0,7$ ).

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 11. Procentowe zmiany stężenia PTH oraz średnie stężenie w poszczególnych punktach czasowych; KAL vs ALFA; badanie *Kiattisunthorn 2011*.

Punkt czasowy badania	Grupa		MD (95% CI), p*	p#
	KAL N = 17	ALFA N = 15		
<b>Średnia procentowa zmiana stężenia PTH (SD) [p.p.]^</b>				
Tydzień 4	-6,0 (bd.)	-4,2 (bd.)		
Tydzień 8	-9,4 (bd.)	-17,8 (bd.)		
Tydzień 12	-31,9 (bd.)	-34,2 (bd.)	-	NS
Tydzień 16	-45,0 (bd.)	-42,9 (bd.)		
Tydzień 24/populacja ogólna	-50,8 (31,8)	-49,4 (32,5)	-1,40 (-23,74; 20,94), p = 0,9022	0,91
Tydzień 24/wyjściowe stężenie PTH ≤ 53 pmol/l	-44,3 (40,4)	-50,1 (9,1)	-	0,75
Tydzień 24/ wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l	-55,1 (26,5)	-49,2 (37,3)	-	0,7
<b>Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]^^</b>				
Tydzień 0	64,7 (22,2)	73,2 (32,8)	-	0,39
Tydzień 12	43,1 (27,9) p < 0,05 vs tydzień 0	49,4 (33,4)	-	0,57
Tydzień 24	31,2 (18,9) p < 0,01 vs tydzień 0	41,8 (31,1) p < 0,01 vs tydzień 0	-	0,33

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
# dane z publikacji *Kiattisunthorn 2011*;  
^ badacze podali również, że w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem PTH > 105 pmol/l zmiana stężenia PTH w 24. tygodniu wyniosła -54,2 % (SD: 30,4%) i nie różniła się od tej (p = 0,89), odnotowanej u pacjentów z wyjściowym PTH < 105 pmol/l;  
^^ pomiar przeprowadzany z użyciem chemiluminescencyjnego testu immunologicznego z zakresem odniesienia wynoszącym 1,6-6,8 pmol/l i czułością 0,13 pmol/l;

W próbie *Kiattisunthorn 2011* podano także informacje na temat średniego stężenia parathormonu w danych punktach czasowych – w tym przypadku też nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy grupami. Ponieważ w badaniu *Kiattisunthorn 2011* nie zaprezentowano bezwzględnych zmian wartości w poszczególnych punktach czasowych względem wartości wyjściowych, a jedynie ich średnie wartości, odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości MD, podając wartości p zamieszczone przez badaczy.

Z kolei w próbie *Moe 2008* bezwzględna zmiana stężenia PTH względem wartości wyjściowych stanowiła główny punkt końcowy, wyniki te wraz ze średnimi wartościami przedstawiono w następnej tabeli. Z uwagi na naprzemienny schemat badania *Moe 2008* i małą liczbę uwzględnionych pacjentów (n = 5) nie przeprowadzono samodzielnego obliczeń MD w tej próbie, gdzie badacze dla części wyników przedstawili wartości średnich zmian bądź mediany zmian.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Z tych samych powodów oraz w związku z różnicami w stosunku dawek ocenianych leków nie przeprowadzono też metaanaliz wyników obu badań. Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

Tabela 12. Zmiany stężenia PTH oraz średnie stężenie; KAL vs ALFA; *Moe 2008*.

Punkt czasowy badania	Grupa		p <sup>#</sup>
	KAL N = 5	ALFA N = 5	
<b>Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]<sup>^</sup></b>			
Tydzień 0	31,7 (6,7)	19,9 (20,2)	0,30
Tydzień 6	5,44 (7,44) p = 0,003 vs tydzień 0	13,7 (6,98) p = 0,57 vs tydzień 0	<b>0,009</b>
<b>Średnia redukcja stężenia PTH (95% CI) [pmol/l]</b>			
Tydzień 6	-26,22 (-14,9; -37,5)	-6,12 (-33,3; 21,05)	0,13

<sup>^</sup> pomiar przeprowadzany z użyciem chemiluminescencyjnego testu immunologicznego z czułością 0,1 pmol/l;

<sup>#</sup> dane z publikacji *Moe 2008*.

W okresie 6-tygodni obserwacji w badaniu *Moe 2008* wykazano istotne różnice między wspomnianymi grupami (p = 0,009) – stężenie PTH było niższe u pacjentów otrzymujących kalcytriol (5,44 [SD: 7,44] pmol/l vs 13,7 [SD: 6,98] pmol/l), co wskazuje na jego większą skuteczność w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy podkreślić, że w tym badaniu stosowano podobne dawki aktywnej postaci witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jej analogu, czyli alfa-kalcydolu, który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co tłumaczy obserwowane różnice w skuteczności na niekorzyść alfa-kalcydolu. Natomiast różnice między grupami w średnich redukcjach stężenia PTH w tym okresie obserwacji, choć liczbowo również wskazujące na niekorzyść alfa-kalcydolu (różnica zmian -20,1 pmol/l), nie przekroczyły znamienności statystycznej: -26,22 pmol/l (95% CI: -14,9; -37,5) i 6,12 pmol/l (95% CI: -33,3; 21,05), p = 0,13.

Dodać trzeba, że w obu analizowanych próbach wykazano istotny spadek stężenia PTH po zastosowaniu kalcytriolu, natomiast w grupie ALFA znamiennej redukcję tego stężenia odnotowano tylko w badaniu *Kiattisunthorn 2011*.

#### 5.4.1.1 Osiągnięcie określonego stężenia PTH

W obu analizowanych próbach przedstawiono odsetki chorych uzyskujących określone stężenie PTH – w badaniu *Kiattisunthorn 2011* wynosiło ono 16-32 pmol/l, a w próbie *Moe 2008* 10-20 pmol/l (nazwano je terapeutycznym). Z uwagi na naprzemienny schemat badania *Moe 2008* i małą liczbę uwzględnionych pacjentów (n = 5), odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości RB i RD, a jedynie przedstawiono

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

wartości p podane przez autorów publikacji i nie przeprowadzono także metaanalizy danych obu prób. Szczegółowe dane na ten temat zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Osiągnięcie określonego stężenia PTH; KAL vs ALFA; badania *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa		RB (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p <sup>^</sup>
		KAL	ALFA			
<i>Kiattisunthorn 2011</i> <sup>^^</sup>	24 tygodnie	14/17 (82,4%)	10/15 (66,7%)	1,24 (0,81; 1,88) p = 0,3242	0,16 (-0,14; 0,46) p = 0,3048	0,44
<i>Moe 2008</i>	6 tygodni	1/5 (20%*)	2/5 (40%*)	-	-	0,6

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane podane w publikacjach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*;

<sup>^^</sup> w badaniu podano także, że 5 (29,4%) i 6 (40%) chorych odpowiednio z grupy KAL i ALFA nigdy nie osiągnęło stężenia PTH < 32 pmol/l, co wydaje się błędnymi danymi z uwagi na łączną liczbę analizowanych pacjentów i liczbę chorych, którzy osiągnęli stężenie PTH 16-32 pmol/l przynajmniej raz podczas okresu obserwacji, podane w niniejszej tabeli.

W obu analizowanych próbach nie odnotowano istotnych różnic w częstości uzyskiwania określonego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA. W badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano dodatkowo, że wśród pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono stężenie PTH w zakresie 16-32 pmol/l, 9 (52,9%) i 6 (40%) pacjentów utrzymało takie stężenie przez co najmniej 2 następujące po sobie pomiary – różnice między grupami nie były istotne, p = 0,46. U żadnego pacjenta z wyjściowym stężeniem parathormonu > 105 pmol/l (1 chory z grupy kalcytriolu i 3 pacjentów z grupy alfakalcydolu) nie stwierdzono stężenia PTH < 32 pmol/l.

#### 5.4.2 Ocena pozostałych parametrów laboratoryjnych

Pozostałe dane oceny skuteczności dotyczącej parametrów laboratoryjnych w analizowanych próbach zebrano w następnej tabeli. Ponieważ w badaniu *Kiattisunthorn 2011* nie zaprezentowano zmian wartości poszczególnych punktów końcowych względem wartości wyjściowych, a jedynie ich średnie wartości w poszczególnych punktach czasowych, odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości MD, podając wartości p zamieszczone przez badaczy w publikacjach. Ponadto z uwagi na naprzemienny schemat badania *Moe 2008* i małą liczbę uwzględnionych pacjentów (n = 5) nie przeprowadzono takich obliczeń również w tej próbie, gdzie badacze dla części wyników przedstawili wartości średnich zmian bądź mediany zmian.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Tabela 14. Pozostałe oceniane parametry laboratoryjne; KAL vs ALFA; badania *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa		p
		KAL	ALFA	
<b><i>Kiattisunthorn 2011 (N = 17 vs N = 15)</i></b>				
Średnie stężenie wapnia skorygowanego (SD) [mmol/l]	Tydzień 0	2,30 (0,15)	2,27 (0,15)	0,59
	Tydzień 12	2,35 (0,27)	2,40 (0,17) p < 0,05 vs tydzień 0	0,49
	Tydzień 24	2,47 (0,22) p < 0,01 vs tydzień 0	2,47 (0,20) p < 0,01 vs tydzień 0	0,40
Średnia zmiana procentowa stężenia wapnia skorygowanego (SD) p.p.	24 tydzień	6,0 (7,2)	10,9 (6,5)	0,10
Średnie stężenie fosforu (SD) [mmol/l]	Tydzień 0	1,58 (0,32)	1,74 (0,29)	0,13
	Tydzień 12	1,61 (0,36)	1,78 (0,36)	0,23
	Tydzień 24	1,71 (0,39)	1,94 (0,74)	0,38
Średnia zmiana procentowa stężenia fosforu (SD) p.p.	24 tydzień	13,0 (29,4)	16,7 (57,2)	0,83
Średni iloczyn wapnia i fosforu (SD) [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	Tydzień 0	3,65 (0,86)	3,99 (0,70)	0,23
	Tydzień 12	3,82 (0,96)	4,29 (0,87)	0,15
	Tydzień 24	4,28 (1,09)	4,81 (1,71)	0,34
Średnia zawartość wapnia pierwiastkowego w lekach wiążących fosforany (SD) [mg/dzień]	Tydzień 0	1210 (644)	1404 (583)	0,38
	Tydzień 12	1239 (685)	1524 (584)	0,22
	Tydzień 24	1180 (741)	1422 (868)	0,36
Średnia dawka wodorotlenku glinu (SD) [mg/dzień]	Tydzień 0	177 (728)	300 (621)	0,61
	Tydzień 12	794 (1312)	1700 (1485) p < 0,01 vs tydzień 0	0,08
	Tydzień 24	400 (890)	808 (778)	0,39
Średnia wartość nPCR (SD) – znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek	Tydzień 0	0,9 (0,3)	1,3 (0,4)	0,005
	Tydzień 12	1,0 (0,3)	1,1 (0,2)	0,30
	Tydzień 24	1,0 (0,2)	1,0 (0,2) p < 0,05 vs tydzień 0	0,99
<b><i>Moe 2008 (N = 5 vs N = 5)</i></b>				
Średnie stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D <sub>3</sub> [pmol/l]	Tydzień 0	25,6 (9,4)	25,2 (9,6)	0,97
	Tydzień 6	25,8 (13,6) p = 0,98 vs tydzień 0	41,6 (13,8) p = 0,038 vs tydzień 0	0,12
Mediana zmiany stężenia 1,25-	Tydzień 6	2,20 (14,8)	16,4 (16,8)	0,23

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa		p
		KAL	ALFA	
dihydroksywitamina D <sub>3</sub> [pmol/l]				
Stężenie wapnia skorygowanego [mmol/l]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,262 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,13 i p = 0,80).		
Stężenie fosforanów [mmol/l]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,41 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,44 i p = 0,14).		
Iloczyn wapnia i fosforu [mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> ]	Tydzień 0/6	Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,55 i p = 0,60). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,86 i p = 0,18).		

W obu próbach w żadnym z pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu oraz iloczynu wapnia i fosforu, nie zaobserwowano znamienych różnic między grupą kalcytriolu a alfa-kalcydolu.

W obu badaniach podano, że nie stwierdzono różnic w częstości hiperkalcemii lub hiperfosfatemii pomiędzy grupami.

Badacze podali też, że w trakcie trwania badania *Kiattisunthorn 2011* wszystkie przypadki hiperkalcemii dotyczyły pacjentów z wyjściowo wysokim stężeniem PTH (>53 pmol/l). Nie wystąpiły przypadki ciężkiej hiperkalcemii. Stężenia albumin nie uległy zmianie. Podczas 24-tygodniowego okresu podstawowego próby wodorotlenek glinu stosowano 19 razy u 11 pacjentów z grupy KAL i 20 razy u 10 chorych z grupy ALFA (p = 0,48). Pacjenci stosujący Al(OH)<sub>3</sub> mieli wyższą wartość nPCR (znormalizowany wskaźnik katabolizmu białek) i stężenie fosforu niż chorzy bez takiego leczenia: odpowiednio 1,17 (SD: 0,25) vs 0,99 (SD: 0,25), p < 0,001 i 1,88 (SD: 0,57) vs 1,58 (SD: 0,37), p = 0,003. Stężenie wapnia było podobne bez względu na stosowanie bądź nie wodorotlenku glinu, odpowiednio 2,41 (SD: 0,19) vs 2,36 (SD: 0,18), p = 0,17. To samo stężenie wapnia w dializacie przez cały okres trwania badania otrzymało 8 (47%) i 9 (60%) chorych odpowiednio z grupy KAL i ALFA. Odpowiednio 10 (59%) i 9 (60%) pacjentów miało stężenia wapnia w płynie dializacyjnym w 24. tygodniu wynoszące 1,0 mmol/l.

### 5.4.3 Zużycie leków

Dane na ten temat zaprezentowano tylko w publikacji *Kiattisunthorn 2011*. Podano w niej, że przepisane dawki witaminy D były zwiększane stopniowo co 4 tygodnie w obu analizowanych grupach, aby osiągnąć

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

stężenie PTH w zakresie 16-32 pmol/l. Średnia dawka wyniosła 4,07 (SD: 1,93) mg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (SD: 2,78) mg/tydz. w grupie ALFA – obserwowane różnice były istotne statystycznie,  $p < 0,001$ . Wykazano także, że u pacjentów z wyjściowym stężeniem parathormonu  $> 53$  pmol/l stosowano znamienne wyższą dawkę obu form witaminy D niż w u chorych z takim stężeniem PTH  $\leq 53$  pmol/l – w przypadku kalcytriolu średnia dawka wyniosła odpowiednio 4,96 (SD: 1,71) vs 2,50 (SD: 1,12),  $p < 0,001$ , a dla alfakalcydolu odpowiednio 7,37 (SD: 2,87) vs 5,36 (SD: 1,87),  $p = 0,001$ .

#### 5.4.4 Zamiana leczenia (*cross over*) u pacjentów w stabilnym stanie (badanie *Kiattisunthorn 2011*)

Po zakończeniu 24-tygodniowego podstawowego okresu badania *Kiattisunthorn 2011* u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniem wapnia  $< 2,69$  mmol/l. U 13 z nich przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji – u 8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA. Wszyscy ci chorzy byli poddawani dializom 2 razy w tygodniu. 24-tygodniowy okres leczenia po zamianie interwencji ukończyło 11 (85%) pacjentów, podczas, gdy dwóch chorych zostało wykluczonych z powodu: naruszenia protokołu próby (1 chory z grupy alfakalcydolu w 40. tygodniu) i niekontrolowanej hiperfosfatemii (1 chory z grupy alfakalcydolu w 40. tygodniu). Średni *compliance* wyniósł 94,8% (SD: 16,3). Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami, tak wyjściowo, jak i w 24. tygodniu, a także w żadnym innym punkcie czasowym badania. 4 (50%) pacjentów z grupy ALFA i 2 (40%) chorych z grupy KAL miało łagodną hiperkalcemię (2,40-2,69 mg/dl) – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ( $p = 0,54$ ). U 3 (37,5%) i 1 (20%) chorych odpowiednio z grupy alfakalcydolu i kalcytriolu odnotowano hiperfosfatemie – różnice te były nieznamienne ( $p = 0,28$ ). W 24-tygodniowym okresie badania po zamianie leczenia przepisane dawki stopniowo zmniejszały się. Średnio wynosiły 3,96 mg/tydz. w przypadku kalcytriolu i 6,7 mg/tydz. dla alfakalcydolu – były to wartości porównywalne do tych, odnotowanych w podstawowym okresie obserwacji opisywanego badania. U wszystkich pacjentów stężenie PTH utrzymywało się w zakresie 16-32 mmol/l w każdym punkcie czasowym. Nie odnotowano różnicy w średnich wartościach spożycia wapnia pierwiastkowego, jak i wodrotlenku glinu przed i po zamianie leków w obu wyodrębnionych grupach interwencji.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 5.5 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat analizy bezpieczeństwa w badaniach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*. Z uwagi na naprzemienny schemat badania *Moe 2008* i małą liczbę uwzględnionych pacjentów ( $n = 5$ ), odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości RR i RD, a jedynie przedstawiono wartości p podane przez autorów publikacji. Z tego samego względu oraz z uwagi na różnice w definicjach poszczególnych punktów końcowych powtarzających się w obu badaniach nie przeprowadzono także metaanalizy ich wyników.

Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa; KAL vs ALFA; badania *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

Punkt końcowy	KAL n (%)	ALFA n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
<b><i>Kiattisunthorn 2011 (N = 17 vs N = 15)</i></b>					
Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l)	2 (11,8%)	1 (6,7%)	1,87 (0,15; 22,94) p = 0,6258	0,05 (-0,15; 0,25) p = 0,6147	0,31
Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l), liczba zdarzeń (%)	3 (3,5%)	1 (1,4%)	-	-	0,20
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l)	11 (64,7%)	10 (66,7%)	0,92 (0,21; 3,96) p = 0,9072	-0,02 (-0,35; 0,31) p = 0,9071	0,78
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l), liczba zdarzeń (%)	19 (22,4%)	22 (29,8%)	-	-	0,48
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,46 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	10 (58,8%)	12 (80%)	0,36 (0,07; 1,75) p = 0,2049	-0,21 (-0,52; 0,10) p = 0,1797	0,53
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,46 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> , liczba zdarzeń (%)	21 (24,7%)	27 (36,5%)	-	-	0,34
<b><i>Moe 2008 (N = 5 vs N = 5, schemat naprzemienny)</i></b>					
Hiperkalcemia (stężenie wapnia skorygowanego > 2,5 mmol/l)	2 (40%*)	1 (20%*)			0,6
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,8 mmol/l)	2 (40%*)	2 (40%*)	-	-	1,0
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,8 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	1 (20%*)	2 (40%*)			0,6

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Punkt końcowy	KAL n (%)	ALFA n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
Zwiększenie dawki leków wiążących fosforany	2 (40%*)	1 (20%*)			0,6

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane podane w publikacjach *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w próbach wartość. Podobnie brak znamienych różnic dotyczył odsetka chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany w badaniu *Moe 2008*. W próbie *Kiattisunthorn 2011* podano także, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiła hiperkalcemia mieli wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l. U żadnego chorych z tego badania nie stwierdzono ciężkiej (*severe*) hiperkalcemii, czyli stężenia wapnia > 2,99 mmol/l. Nie odnotowano także przypadków śródodializacyjnego niedociśnienia ani skurczów spowodowanych hipokalcemią w trakcie hemodializy ze stężeniem wapnia w dializacie wynoszącym 1,0 mmol/l.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 6 Kalcytriol vs alfakalcydol – hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc

### 6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, które porównywało kalcytriol i alfakalcydol w populacji pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc: *Saha 2021*.

Głównymi punktami końcowymi próby były średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetek chorych z hiperkalciurią, ponieważ normalizację hiperfosfatemii i wydalania wapnia z moczem uznano za dodatkowe korzyści u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, którzy mają już optymalną kontrolę kalcemiczną w ramach terapii standardowej. Dodatkowymi punktami końcowymi badania były ocena stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D i FGF23 w osoczu, co miało odzwierciedlać odpowiedź bioadaptacyjną.

Pacjentów obserwowano przez 6 miesięcy, przy czym zaplanowano minimalnie 7 wizyt kontrolnych na pacjenta. Pierwsze 2 wizyty następowały w odstępie 2 tygodni w celu wczesnego wykrycia hipo- lub hiperkalcemii spowodowanej przejściem na kalcytriol. Kolejne 5 wizyt zaplanowano w odstępach miesięcznych ( $\pm 3$  dni). Podczas każdej wizyty mierzono stężenia wapnia całkowitego, fosforu i 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu. W celu wzmocnienia regularnego uczestnictwa w wizytach oraz pomiarów biochemicznych pacjentom zwracano koszty podróży oraz zapewniano śniadanie w dniu wizyty. Kontaktowano się z nimi także telefonicznie w celu sprawdzenia stosowania zaleceń lekarskich dotyczących prowadzonych terapii. Również chorzy mogli się kontaktować telefonicznie z badaczami, by zgłosić jakiegokolwiek objawy wynikające z przejścia z ALFA na KAL.

W tabeli zamieszczonej poniżej podsumowano najważniejsze informacje dotyczące metodologii badania *Saha 2021*.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 16. Charakterystyka metodyki badania *Saha 2021*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punk-tacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (KAL vs ALFA)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Saha 2021</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	6 miesięcy	nie	25 vs 20 <sup>^</sup>	Ocena skuteczności: ITT i PP Ocena bezpieczeństwa: PP	1 (Indie)	<i>Indian Council of Medical Research</i>

<sup>^</sup> w badaniu wyróżniono jeszcze kontrolę w postaci osób zdrowych, lecz nie stanowiła ona odpowiedniego komparatora w niniejszej analizie, dlatego nie została opisana.

W badaniu nie przeprowadzono formalnego oszacowania wymaganej wielkości próby, jak i oceny mocy statystycznej. Ocenę skuteczność w analizowanej próbie wykonano zarówno w populacji ITT, jak i PP. Pierwsza z nich obejmowała chorych poddanych randomizacji do poszczególnych grup leczenia, natomiast druga uwzględniała pacjentów, którzy przestrzegali przydzielonego schematu leczenia i spełnili wszystkie kryteria włączenia do ostatniej zaplanowanej wizyty kontrolnej, zgodnie z protokołem badania. W ramach analizy ITT w przypadku brakujących danych stosowano metodę LOCF. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji PP.

Łącznie w badaniu uwzględniono 45 chorych. Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów. Wyjątek stanowił 1 pacjent, u którego w 4. miesiącu obserwacji rozpoznano gruźlicę płuc i został z tego względu wykluczony z badania. Analizę PP przeprowadzono w populacji 42 (93,3%) chorych – wykluczono z niej wspomnianego pacjenta z gruźlicą w grupie ALFA, a także chorą w tej samej grupie, która zaszła w ciążę oraz 1 pacjenta z grupy KAL, który miał niski *compliance* od 5. wizyty kontrolnej. Ogółem, 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 93,3% chorych, z czego 96% w grupie KAL i 90% w grupie ALFA.

Analizowane badanie zostało sklasyfikowane jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Za prawidłowy sposób randomizacji, opis wykluczenia pacjentów z badania i brak zaślepienia jakości próby *Saha 2021* została oceniona w skali Jadad na 3 punktów, co oznacza umiarkowaną jakość. Ocena w skali Jadad wraz z komentarzami podsumowano w tabeli poniżej.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 17. Ocena jakości badania *Saha 2021* w skali Jadad.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalciuria, 2) hiperfosfatemia i brak hiperkalciurii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalciuria oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalciurii. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zapieczętowanych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach).	2/2
Zaślepienie	Brak	0/2
Wykluczenia	Zaprezentowano szczegółowy przepływ pacjentów	1/1

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu statystycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *Saha 2021* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ocena głównych punktów końcowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena dodatkowych punktów końcowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalciuria, 2) hiperfosfatemia i brak hiperkalciurii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalciuria oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalciurii. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zapieczętowanych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach). Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup tego badania potwierdza skuteczną randomizację uczestników w zakresie przedstawionych zmiennych. Dlatego też ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jako niskie.

**Detriol (kalcytriol)**

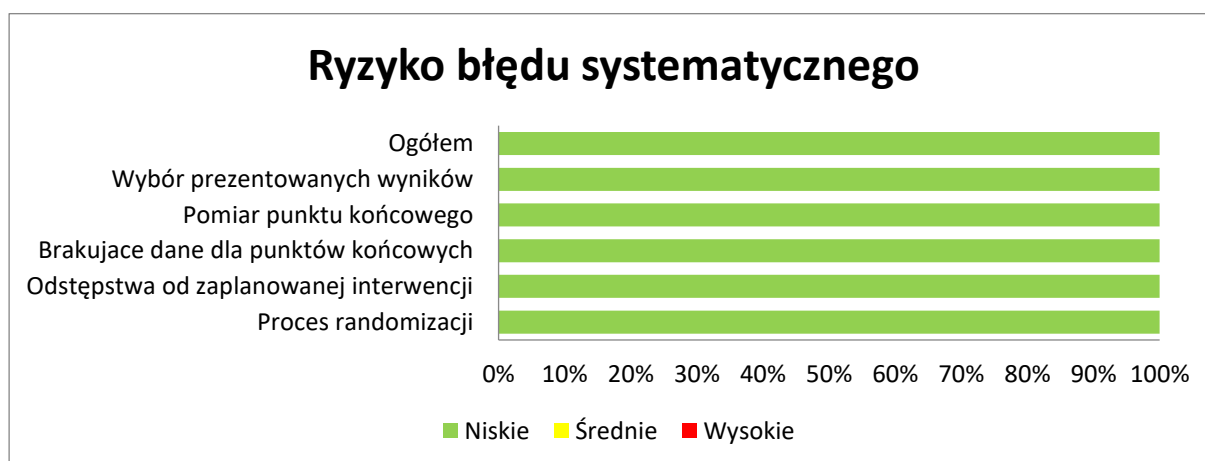
w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Niskie ryzyko błędu systematycznego też w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji. Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT i PP. Wyniki dla obiektywnie zdefiniowanych punktów końcowych oraz dla zdefiniowanych szczegółowo zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów. Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych, jak i metod pomiaru punktów końcowych, oceniono jako niskie dla obu prób. W przypadku selekcji raportowanego wyniku ryzyko błędu systematycznego zostało również ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem.

Ogółem, badanie *Saha 2021* charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. Wynik oceny podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *Saha 2021*.



## 6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Saha 2021* uwzględniono pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc, którzy w latach 2019-2020 byli leczeni w klinikach endokrynologicznych *All India Institute of Medical Sciences* w New Delhi w Indiach. Stanowili oni większą część kohorty chorych z IH, dla których zbierano dane od 1998 r. Rozpoznanie jednostki chorobowej opierało się na stwierdzeniu hipokalcemii oraz niskiego lub nieprawidłowego stężenia PTH w surowicy. U żadnego z pacjentów nie występowała pooperacyjna, jak i syndromiczna niedoczynność przytarczyc. Nie stosowali oni także leków wiążących fosforany, suplementów magnezu i diuretyków tiazydowych. Wymagano, aby u pacjentów było utrzymywane

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

optymalne stężenia wapnia w surowicy podczas terapii alfakalcydołem podczas 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 miesiąca. Chorzy musieli także wyrazić zgodę na udział we wszystkich zaplanowanych wizytach kontrolnych.

Kryteriami wykluczającymi udział pacjentów w badaniu były: ciąża, karmienie piersią, wiek < 16 lat. Nie uwzględniono również pacjentów, którzy nie mogli często uczestniczyć w wizytach kontrolnych w ramach badania ze względu na dużą odległość od miejsca zamieszkania. Ponadto czynnikami uniemożliwiającymi udział w próbie były również choroby współtowarzyszące, takie jak choroba wieńcowa, choroba tętnic, celiakia czy zaburzenia neuropsychiatryczne oraz odmowa przejścia z ALFA na KAL. Nie uwzględniono również pacjentów, którzy nie przestrzegali zaleceń dotyczących terapii we wcześniejszych próbach prowadzonych przez badaczy.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia zastosowane w badaniu *Saha 2021* podsumowuje następująca tabela.

Tabela 19. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Saha 2021*.

<i>Saha 2021</i>	
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc – rozpoznanie oparte na stwierdzeniu hipokalcemii oraz niskiego lub nieprawidłowego stężenia PTH w surowicy</li> <li>• Leczenie w latach 2019-2020 byli w klinikach endokrynologicznych <i>All India Institute of Medical Sciences</i> w New Delhi w Indiach</li> <li>• Brak stosowania leków wiążących fosforany, suplementów magnezu i diuretyków tiazydowych</li> <li>• Utrzymywanie optymalnego stężenia wapnia w surowicy podczas terapii alfakalcydołem podczas 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 miesiąca</li> <li>• Zgoda na udział we wszystkich zaplanowanych wizytach kontrolnych</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek &lt; 16 lat</li> <li>• Brak możliwości częstego uczestnictwa w wizytach kontrolnych w ramach badania ze względu na dużą odległość od miejsca zamieszkania</li> <li>• Ciąża i karmienie piersią</li> <li>• Choroby współtowarzyszące, takie jak choroba wieńcowa, choroba tętnic, celiakia czy zaburzenia neuropsychiatryczne</li> <li>• Odmowa przejścia z ALFA na KAL</li> <li>• Brak przestrzegania zaleceń dotyczących terapii we wcześniejszych próbach prowadzonych przez badaczy</li> </ul>	

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Saha 2021* uwzględniono łącznie 45 chorych – 25 w grupie KAL i 20 w grupie ALFA. Średni wiek wynosił odpowiednio 41 i 43 lata, natomiast średni czas trwania choroby odpowiednio 15 i 18 lat. W grupie ALFA niż w grupie KAL w wywiadzie częstsze były napady padaczkowe (75% vs 40%) i zwapnienie wewnątrzczaszkowe (75% vs 52%), natomiast w grupie KAL większy odsetek pacjentów niż w grupie ALFA miał zaćmę (64% vs 55%). Pacjenci randomizowani do kalcytriolu charakteryzowali się średnim BMI wynoszącym około 25 kg/m<sup>2</sup>, średnim aktualnym stężeniem wapnia całkowitego w osoczu wynoszącym 9,1 mg/dl i średnim aktualnym stężeniem fosforanów w osoczu wynoszącym 4,9 mg/dl, a także średnim stężeniem fosfatazy alkalicznej wynoszącym 91. Dla grupy ALFA wartości te wynosiły odpowiednio około 24 kg/m<sup>2</sup>, 8,9, 5,1 i 99. Mediana aktualnej dawki alfakalcydolu w grupie KAL wynosiła 1,75, a w grupie ALFA 2,0. Porównywalne między grupami były także: średnie stężenie kreatyniny w osoczu (w grupie KAL 1,0 mg/dl, a w grupie ALFA 0,9 mg/dl), średni CKD-EPI eGFR (87 m/min/1,73 m<sup>2</sup> vs 91 m/min/1,73 m<sup>2</sup>), średni stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (0,26 mg/mg vs 0,26 mg/mg), średnie wydalanie frakcyjne fosforanów (13,2% vs 13,0%), a także średnie spożycie dzienne kalorii oraz wapnia i fosforu w diecie (odpowiednio 2425 vs 2535 kcal/dzień, 910 vs 1036 mg/dzień i 1693 vs 1780 mg/dzień). Hipofosfatemia występowała u 76% chorych z grupy kalcytriolu i 80% pacjentów z grupy alfakalcydolu.

Ogółem, badacze podali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były podobne między analizowanymi grupami (nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnej z nich). Szczegóły wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej analizowanego badania zebrano poniżej formie tabelarycznej.

Tabela 20. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *Saha 2021*.

Charakterystyka	<i>Saha 2021</i>	
	KAL (N = 25)	ALFA (N = 20)
Liczba mężczyzn (%)	11 (44%)	9 (45%)
Średni wiek w momencie wystąpienia objawów (SD) [lata]	26 (14)	25 (12)
Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	15 (7)	18 (9)
Napady padaczkowe w wywiadzie (%)	10 (40%)	15 (75%)
Zaćma (%)	16 (64%)	11 (55%)
Zwapnienie wewnątrzczaszkowe (%)	13 (52%)	15 (75%)
Średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu w momencie diagnozy (SD) [mg/dl]	5,6 (1,0)	5,4 (1,2)

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Charakterystyka	Saha 2021	
	KAL (N = 25)	ALFA (N = 20)
Średnie stężenie fosforanów w osoczu w momencie diagnozy (SD) [mg/dl]	7,1 (1,6)	6,9 (1,8)
Średnie stężenie PTH w momencie diagnozy (SD), mediana (IQR) [mg/dl]	7,7 (7,3), 4,5 (3,5; 9,1)	6,0 (5,0), 5,0 (1,8; 7,9)
Średnie aktualne BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	24,7 (5,2)	23,9 (3,8)
Średni aktualny wiek (SD) [lata]	41 (16)	43 (15)
Średnie aktualne stężenie wapnia całkowitego w osoczu (SD) [mg/dl]	9,1 (0,5)	8,9 (0,5)
Średnie aktualne stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]	4,9 (0,6)	5,1 (0,6)
Hipofosfatemia (%)	19 (76%)	16 (80%)
Średnie stężenie fosfatazy alkalicznej w osoczu (SD) [IU]	91 (28)	99 (21)
Średnie stężenie albuminy w osoczu w momencie randomizacji (SD) [mg/dl]	4,8 (0,3)	4,7 (0,4)
Średnie stężenie magnezu w osoczu w momencie randomizacji (SD) [mg/dl]	1,9 (0,1)	1,9 (0,2)
Mediana aktualnej dawki alfakalcydolu (IQR) [µg/dzień]	1,75 (1,5; 2,0)	2,0 (1,0-2,5)
Mediana spożycia wapnia pierwiastkowego (IQR) [mg/dzień]	1,5 (0; 2,0)	1,0 (0; 2,0)
Średnie stężenie kreatyniny w osoczu (SD) [mg/dl]	1,0 (0,3)	0,9 (0,2)
Średni CKD-EPI eGFR (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	87 (25)	91 (22)
Średnie stężenie 25(OH)D (SD) [ng/ml]	36,9 (9,9)	37,5 (11,5)
Średnie stężenie 1,25(OH) <sub>2</sub> D (SD) [pg/ml]	37,6 (18,9)	31,8 (12,4)
Średnia zawartość wapnia w moczu w ciągu doby (SD) [mg]	240 (157)	188 (148)
Średnia zawartość kreatyniny w moczu w ciągu doby (SD) [mg]	977 (426)	775 (307)
Średnia zawartość sodu w moczu w ciągu doby (SD) [mg]	81 (39)	65 (35)
Średni stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]	0,26 (0,16)	0,26 (0,20)
Średni stosunek wapnia/kreatyniny w moczu > 0,2 (%)	15 (60%)	13 (65%)
Średnie wydalanie frakcyjne fosforanów (SD) [%]	13,2 (7,3)	13,0 (5,4)
Średnia łączne spożycie kalorii (SD) [kcal/dzień]	2425 (775)	2535 (885)

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Charakterystyka	Saha 2021	
	KAL (N = 25)	ALFA (N = 20)
Średnia łączne spożycie wapnia w diecie (SD) [mg/dzień]	910 (436)	1036 (628)
Średnia łączne spożycie fosforu w diecie (SD) [mg/dzień]	1693 (608)	1780 (732)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanej próbie interwencją stanowił kalcytriol lub alfakalcydol, podawane doustnie – pacjenci otrzymywali pakiety zawierające niezbędną liczbę kapsułek KAL lub ALFA wraz tabletkami wapnia.

Chorzy randomizowani do grupy ALFA kontynuowali swoją dotychczasową dawkę leczenia – w momencie włączenia do badania ALFA stosowano w dziennej dawce od 0,5-1,0 µg na podstawie nasilenia hipokalcemii wraz z 1,0-2,0 g wapnia pierwiastkowego w postaci soli węglanowej (każda tabletkę zawierała 500 mg wapnia pierwiastkowego i 250 IU cholekalcyferolu). Podczas okresu obserwacji dawka alfakalcydolu była dostosowywana do maksymalnie 3,0 µg/dzień w celu uzyskania optymalnej kontroli kalcemicznej.

Z kolei osoby losowo przydzielone do grupy KAL otrzymali go w połowie dawki stosowanej w ramach wcześniejszej terapii alfakalcydolem. Minimalna zawartość kalcytriolu i alfakalcydolu na kapsułkę wynosiła 0,25 µg. W sytuacji, gdy nie było możliwości przepisania dawki kalcytriolu odpowiadającej połowie dawki alfakalcydolu, chorzy otrzymywali go w wyższej dawce bez przełamywania kapsułki. W obu grupach próby pacjenci kontynuowali przyjmowanie zwykłej dawki dobowej doustnego węglanu wapnia.

Jeśli stężenie wapnia całkowitego w surowicy mieściło się w zakresie 8,0-9,5 mg/dl przepisana dawka KAL i ALFA była utrzymywana. Dawkę obu leków miareczkowano w sytuacji, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy wynosiło > 10,0 mg/dl lub < 7,5 mg/dl podczas każdej wizyty kontrolnej bądź > 9,5 mg/dl, ale < 10 mg/dl bądź > 7,5 mg/dl i < 8,0 mg/dl podczas 2 kolejnych wizyt kontrolnych. Dzienna dawka KAL lub ALFA była zwiększana bądź zmniejszana o 0,25 µg. W każdej sytuacji zmiany dawki zalecana była dodatkowa wizyta kontrolna, poza standardowymi miesięcznymi odstępami. Pacjenci w obu grupach od 3 miesiąca do zakończenia badania otrzymywali cholekalcyferol w dawce 60000 j.m.

Zgodność stosowania się do zaleceń lekarskich, wyrażona jako odsetek tabletek wykorzystanych w odniesieniu do przepisanych wyniosła 97% (SD: 4) w grupie KAL i 98% (SD: 3) w grupie ALFA. *Compliance*

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

w odniesieniu do tabletek wapnia wyniósł odpowiednio 95% (SD: 5) i 98% (SD: 3). W obu przypadkach różnice między grupami nie były znamienne, odpowiednio  $p = 0,35$  i  $p = 0,09$ .

Ponadto pacjentom doradzono, by w okresie obserwacji nie zmieniali nawyków żywieniowych, jak i harmonogramu ćwiczeń. Spożycie kalorii, węglowodanów, białek, tłuszczów, wapnia i fosforu dla każdego pacjenta było oceniane przez wyszkoloną dietetyka stosującego kwestionariusz półilościowej częstotliwości posiłków oraz wartości odżywcze żywności indyjskiej, w tym informacje na temat 7 grup żywności oraz 40 powszechnych produktów żywieniowych w Indiach. W celu prawidłowego oszacowania porcji posiłków uczestnikom badania zademonstrowano różne rozmiary misek i naczyń.

Powyższe dane podsumowuje kolejna tabela.

Tabela 21. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu *Saha 2021*.

Opis interwencji
<p><b>KAL:</b> Pacjenci przypisani losowo do kalcytriolu otrzymali go w połowie dawki stosowanej w ramach wcześniejszej terapii alfa-kalcydołem. W sytuacji, gdy nie było możliwości przepisania dawki kalcytriolu odpowiadającej połowie dawki alfakalcydolu, chorzy otrzymywali go w wyższej dawce bez przełamywania kapsułki.</p> <p><b>ALFA:</b> Chorzy randomizowani do grupy ALFA kontynuowali swoją dotychczasową dawkę leczenia – w momencie włączenia do badania ALFA stosowano w dziennej dawce od 0,5-1,0 <math>\mu\text{g}</math> na podstawie nasilenia hipokalcemii wraz z 1,0-2,0 g wapnia pierwiastkowego w postaci soli węglanowej (każda tabletkę zawierała 500 mg wapnia pierwiastkowego i 250 IU cholekalcyferolu). Podczas okresu obserwacji dawka alfakalcydolu była dostosowywana do maksymalnie 3,0 <math>\mu\text{g}</math>/dzień w celu uzyskania optymalnej kontroli kalcemicznej.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki podczas trwania badania:</u></p> <p>Jeśli stężenie wapnia całkowitego w surowicy mieściło się w zakresie 8,0-9,5 mg/dl przepisana dawka KAL i ALFA była utrzymywana. Dawkę obu leków miareczkowano w sytuacji, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy wynosiło <math>&gt; 10,0</math> mg/dl lub <math>&lt; 7,5</math> mg/dl podczas każdej wizyty kontrolnej bądź <math>&gt; 9,5</math> mg/dl, ale <math>&lt; 10</math> mg/dl bądź <math>&gt; 7,5</math> mg/dl i <math>&lt; 8,0</math> mg/dl podczas 2 kolejnych wizyt kontrolnych. Dzienna dawka KAL lub ALFA była zwiększana bądź zmniejszana o 0,25 <math>\mu\text{g}</math>. W każdej sytuacji zmiany dawki zalecana była dodatkowa wizyta kontrolna, poza standardowymi miesięcznymi odstępami.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u></p> <p>Pacjenci w obu grupach od 3 miesiąca do zakończenia badania otrzymywali cholekalcyferol w dawce 60000 j.m. Chorzy kontynuowali także przyjmowanie zwykłej dawki dobowej doustnego węglanu wapnia.</p>

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 6.4 Skuteczność kliniczna

### 6.4.1 Gospodarka wapniowo-fosforanowa

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny głównych punktów końcowych badania *Saha 2021*, czyli średniego stężenia fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetka chorych z hiperkalciurią. Hiperfosfatemię zdefiniowano jako stężenie fosforu w osoczu > 4,5 mg/dl, a hiperkalciurię jako 24-godzinny stosunek wapnia/kreatynina w moczu > 0,2 mg/mg.

Ponieważ w próbie nie zaprezentowano zmian wartości poszczególnych punktów końcowych względem wartości wyjściowych, a jedynie ich średnie wartości w poszczególnych punktach czasowych, odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości MD, podając wartości p zamieszczone przez badaczy w publikacji.

Tabela 22. Ocena głównych punktów końcowych; KAL vs ALFA; badanie *Saha 2021*.

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa interwencji		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
<b>Populacja ITT (N = 25 vs N = 20)</b>						
Średnie stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]	Wyjściowo	4,9 (0,6)	5,1 (0,6)			0,43
	1 miesiąc	4,9 (0,5)	5,0 (0,5)			0,85
	2 miesiąc	4,9 (0,6)	4,8 (0,5)			0,78
	3 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,5)	-		0,76
	4 miesiąc	4,7 (0,6)	4,8 (0,6)			0,48
	5 miesiąc	4,8 (0,7)	5,0 (0,5)			0,42
	6 miesiąc	4,9 (0,6)	5,0 (0,8)			0,75
Liczba chorych z hiperfosfatemią (%)	Wyjściowo	19 (76%)	16 (80%)	0,95 (0,70; 1,30) p = 0,7463	-0,04 (-0,28; 0,20) p = 0,7464	0,99
	1 miesiąc	20 (80%)	14 (70%)	1,14 (0,81; 1,62) p = 0,4513	0,10 (-0,15; 0,35) p = 0,4418	0,50
	2 miesiąc	15 (60%)	15 (75%)	0,80 (0,53; 1,20) p = 0,2837	-0,15 (-0,42; 0,12) p = 0,2762	0,35
	3 miesiąc	17 (68%)	16 (80%)	0,85 (0,60; 1,20) p = 0,3585	-0,12 (-0,37; 0,13) p = 0,3532	0,50
	4 miesiąc	18 (72%)	14 (70%)	1,03 (0,71; 1,50) p = 0,8835	0,02 (-0,25; 0,29) p = 0,8833	0,99
	5 miesiąc	16 (64%)	16 (80%)	0,80 (0,55; 1,15) p = 0,2330	-0,16 (-0,42; 0,10) p = 0,2227	0,33

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa interwencji		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
		KAL	ALFA			
	6 miesiąc	20 (80%)	15 (75%)	1,07 (0,77; 1,47) p = 0,6927	0,05 (-0,20; 0,30) p = 0,6906	0,73
Średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]	Wyjściowo	0,26 (0,16)	0,26 (0,20)			0,94
	1 miesiąc	0,33 (0,15)	0,26 (0,13)			0,10
	2 miesiąc	0,30 (0,15)	0,27 (0,15)			0,47
	3 miesiąc	0,30 (0,20)	0,27 (0,16)		-	0,60
	4 miesiąc	0,32 (0,17)	0,25 (0,10)			0,13
	5 miesiąc	0,30 (0,19)	0,24 (0,13)			0,24
	6 miesiąc	0,28 (0,18)	0,23 (0,09)			0,26
Liczba chorych z hiperkalcurią (%)	Wyjściowo	15 (60%)	13 (65%)	0,92 (0,59; 1,45) p = 0,7295	-0,05 (-0,33; 0,23) p = 0,7299	0,77
	1 miesiąc	20 (80%)	14 (70%)	1,14 (0,81; 1,62) p = 0,4513	0,10 (-0,15; 0,35) p = 0,4418	0,50
	2 miesiąc	19 (76%)	14 (70%)	1,09 (0,76; 1,56) p = 0,6559	0,06 (-0,20; 0,32) p = 0,6529	0,74
	3 miesiąc	14 (56%)	14 (70%)	0,80 (0,51; 1,26) p = 0,3318	-0,14 (-0,42; 0,14) p = 0,3265	0,37
	4 miesiąc	18 (72%)	16 (80%)	0,90 (0,65; 1,25) p = 0,5293	-0,08 (-0,33; 0,17) p = 0,5279	0,73
	5 miesiąc	18 (72%)	14 (70%)	1,03 (0,71; 1,50) p = 0,8835	0,02 (-0,25; 0,29) p = 0,8833	0,99
	6 miesiąc	17 (68%)	13 (65%)	1,05 (0,69; 1,59) p = 0,8329	0,03 (-0,25; 0,31) p = 0,8323	0,99
<b>Populacja PP (N = 24 vs N = 18)</b>						
Średnie stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]	Wyjściowo	4,9 (0,6)	5,0 (0,6)			0,46
	1 miesiąc	4,9 (0,5)	4,9 (0,5)			0,83
	2 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,6)			0,85
	3 miesiąc	4,9 (0,6)	4,9 (0,5)		-	0,83
	4 miesiąc	4,7 (0,6)	4,8 (0,6)			0,46
	5 miesiąc	4,8 (0,7)	5,0 (0,5)			0,38
	6 miesiąc	4,9 (0,6)	5,0 (0,9)			0,69
Liczba chorych z hiperfosfatemią (%)	Wyjściowo	18 (75%)	14 (78%)	0,96 (0,69; 1,35) p = 0,8330	-0,03 (-0,29; 0,23) p = 0,8333	0,99
	1 miesiąc	19 (79%)	12 (67%)	1,19 (0,81; 1,75) p = 0,3826	0,13 (-0,15; 0,40) p = 0,3672	0,48
	2 miesiąc	14 (58%)	14 (78%)	0,75 (0,49; 1,14) p = 0,1781	-0,19 (-0,47; 0,08) p = 0,1663	0,32

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa interwencji		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p <sup>^</sup>
		KAL	ALFA			
	3 miesiąc	16 (67%)	15 (83%)	0,80 (0,56; 1,14) p = 0,2118	-0,17 (-0,42; 0,09) p = 0,2008	0,30
	4 miesiąc	17 (71%)	13 (72%)	0,98 (0,67; 1,44) p = 0,9212	-0,01 (-0,29; 0,26) p = 0,9213	0,99
	5 miesiąc	15 (63%)	15 (83%)	0,75 (0,52; 1,09) p = 0,1301	-0,21 (-0,47; 0,05) p = 0,1151	0,18
	6 miesiąc	19 (79%)	14 (78%)	1,02 (0,74; 1,40) p = 0,9140	0,01 (-0,24; 0,27) p = 0,9138	0,99
	Wyjściowo	0,27 (0,16)	0,26 (0,21)			0,92
Średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]	1 miesiąc	0,34 (0,15)	0,26 (0,13)			0,08
	2 miesiąc	0,30 (0,15)	0,27 (0,15)			0,54
	3 miesiąc	0,30 (0,20)	0,27 (0,16)		-	0,62
	4 miesiąc	0,32 (0,18)	0,25 (0,10)			0,14
	5 miesiąc	0,29 (0,18)	0,24 (0,14)			0,37
	6 miesiąc	0,28 (0,18)	0,23 (0,10)			0,26
	Wyjściowo	15 (63%)	11 (61%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9271	0,01 (-0,28; 0,31) p = 0,9270	0,99
	1 miesiąc	19 (79%)	12/17 (71%)	1,12 (0,78; 1,62) p = 0,5426	0,09 (-0,18; 0,36) p = 0,5346	0,71
	2 miesiąc	18 (75%)	12 (67%)	1,13 (0,75; 1,68) p = 0,5639	0,08 (-0,19; 0,36) p = 0,5572	0,73
	3 miesiąc	14 (58%)	12 (67%)	0,88 (0,55; 1,40) p = 0,5778	-0,08 (-0,38; 0,21) p = 0,5783	0,75
	4 miesiąc	16 (70%)	14 (78%)	0,80 (0,54; 1,19) p = 0,2794	-0,15 (-0,43; 0,12) p = 0,2723	0,73
	5 miesiąc	15 (68%)	11/17 (65%)	0,97 (0,60; 1,54) p = 0,8846	-0,02 (-0,32; 0,28) p = 0,8848	0,99
	6 miesiąc	15 (65%)	11 (61%)	1,02 (0,63; 1,66) p = 0,9271	0,01 (-0,28; 0,31) p = 0,9270	0,99

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane podane w publikacji *Saha 2021*.

Zarówno w ramach analizy ITT, jak i w ramach populacji PP, w żadnym z analizowanych punktów czasowych próby *Saha 2021* nie wykazano istotnych różnic między KAL a ALFA w odniesieniu do oceny średniego stężenia fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetka chorych z hiperkalciurią.

Podobne wyniki dała ocena na końcu badania (*at completion of study*), w której dla punktów końcowych stosowano uśrednienie ich wartości uzyskanych podczas pomiarów w trakcie dwóch ostatnich wizyt

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

kontrolnych. Nie wykazano znamienych różnic między kalcytriolem a alfakalcydołem w ocenie średniego stężenia fosforanów (odpowiednio 4,9 [SD: 0,6] mg/dl vs 5,0 [SD: 0,7] mg/dl,  $p = 0,56$ ), jak i odsetku chorych z hiperfosfatemią (odpowiednio 76% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Podobnie, brak istotnych różnic dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio 0,28 [SD: 0,16] mg/mg vs 0,23 [SD: 0,10] mg/mg,  $p = 0,29$ ) i odsetka chorych z hiperkalciurią (72% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Badacze podali także, że nie odnotowano istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem ( $p = 0,23$ ), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol ( $p = 0,24$ ). Podobny brak znamienych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p = 0,12$ ).

Ponadto podano, że podobne między KAL i ALFA po 6 miesiącach obserwacji były również średnia zawartość wapnia w moczu w ciągu doby (odpowiednio 260 [SD: 123] mg vs 198 [SD: 99] mg,  $p = 0,08$ ) i średnie wydalanie sodu (odpowiednio 95 [SD: 39] mmol vs 85 [SD: 41] mmol,  $p = 0,41$ ).

#### 6.4.2 Pozostałe parametry laboratoryjne

Kolejna tabela zawiera dane na temat oceny stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  i FGF23 w osoczu, co odzwierciedla odpowiedź bioadaptacyjną. Dodatkowo zamieszczono w niej także informacje na temat zmian średniego eGFR, średniego stężenia wapnia całkowitego w osoczu oraz średniego stężenia  $25(\text{OH})\text{D}$ .

Ponieważ w próbie nie zaprezentowano zmian wartości poszczególnych punktów końcowych względem wartości wyjściowych, a jedynie ich średnie wartości w poszczególnych punktach czasowych, odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości MD, podając wartości  $p$  zamieszczone przez badaczy w publikacji.

Tabela 23. Dodatkowe punkty końcowe; KAL vs ALFA; badanie *Saha 2021*.

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa		p
		KAL	ALFA	
<b>Populacja PP (N = 20 vs N = 18)</b>				
Średnie stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (SD) [pg/ml]	Wyjściowo	37,6 (18,9)	31,8 (12,4)	0,25
	6 miesiąc	32,3 (16,9)	35,3 (11,6)	0,51
Średnie stężenie FGF23 (SD) [pg/ml]	6 miesiąc	113 (57)	116 (68)	0,88
Średnie stężenie eGFR (SD) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	6 miesiąc	92 (27)	94 (22)	0,85

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa		p
		KAL	ALFA	
Średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu (SD) [mg/dl]	6 miesiąc	8,9 (0,4)	8,7 (0,4)	0,13
Średnie stężenie 25(OH)D	6 miesiąc	47,0 (11,8)	44,0 (10,4)	0,40

Nie stwierdzono znamienych różnic w średnim stężeniu 1,25(OH)<sub>2</sub>D zarówno wyjściowo, jak i po 6 miesiącach obserwacji między KAL a ALFA (odpowiednio p = 0,25 i p = 0,51). W badaniu podano również, że nie odnotowano też istotnych zmian w średnim stężeniu 1,25(OH)<sub>2</sub>D u pacjentów, którzy zmienili leczenie z ALFA na KAL, odpowiednio 35,3 (SD: 15,4) vs 32,3 (SD: 16,9), p = 0,48.

Podobnie brak istotnych różnic między stosowanymi interwencjami dotyczył też średniego stężenia FGF23, które po 6 miesiącach obserwacji wyniosło 113 (SD: 57) w grupie kalcytriolu i 116 (SD: 68) w grupie alfakalcydolu, p = 0,88. Dodatkowo badacze podali, że średnie stężenie fosforu i FEPH było porównywalne u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc tak z wysokim, jak i z prawidłowym stężeniem FGF23 w osoczu, odpowiednio 4,9 (SD: 0,7) vs 5,0 (SD: 0,8), p = 0,81 i 14,8 (SD: 9,9) vs 11,4 (SD: 4,2), p = 0,34.

Dane z badania wskazują także na brak różnic między wyróżnionymi interwencjami w ocenie średniego stężenia eGFR, wapnia całkowitego w osoczu, jak i stężenia 25(OH)D (odpowiednio p = 0,85, p = 0,13 i p = 0,40).

### 6.4.3 Zużycie leków

Informacje o zużyciu leków w badaniu *Saha 2021* zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 24. Zużycie leków; KAL vs ALFA; badanie *Saha 2021*.

Punkt końcowy	Punkt czasowy badania	Grupa		p
		KAL	ALFA	
Populacja ITT (N = 25 vs N = 20)				
Mediana dziennej dawki (IQR) [µg]	6 miesiąc	0,75 (0,5; 1,0)	2,0 (1,0; 2,5)	bd.

Mediana dziennej dawki wyniosła 0,75 (0,5; 1,0) µg w grupie KAL i 2,0 (1,0; 2,5) µg w grupie ALFA. W badaniu podano także, że 10/24 (41,7%) chorych przydzielonych losowo do grupy KAL wymagało redukcji ich dziennej dawki z uwagi na zwiększenie stężenia wapnia całkowitego > 10 mg/dl. Średni stosunek wagi (µg/µg) dla dziennej wymaganej dawki kalcytriolu do alfakalcydolu po 6 miesiącach obserwacji wyniósł u tych 24 pacjentów 0,45 (SD: 0,15), a jego mediana 0,5 (IQR: 0,33; 0,50).

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 6.5 Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat analizy bezpieczeństwa w badaniu *Saha 2021*, której analizę przeprowadzono w populacji PP.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa; KAL vs ALFA; badanie *Saha 2021*.

Punkt końcowy	KAL (N = 20) n (%)	ALFA (N = 18) n (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	p^
Hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 10,6 mg/dl)	5 (20,8%*)	2 (11,1%*)	2,25 (0,50; 10,20) p = 0,2929	0,14 (-0,10; 0,38) p = 0,2546	0,68
Ciężka hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 11,0 mg/dl)	2 (10%*)	1 (5,6%*)	1,80 (0,18; 18,21) p = 0,6187	0,04 (-0,12; 0,21) p = 0,6058	bd.
Hipokalcemia (stężenie wapnia w osoczu < 7,0 mg/dl) lub konieczność udzielenia pomocy w nagłych wypadkach	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane podane w publikacji *Saha 2021*.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i jej ciężkiej postaci między KAL a ALFA. Nie stwierdzono też żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Detriol (*ChPL Detriol 2022*).

### Tabelaryczny wykaz zdarzeń niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej odzwierciedlają doświadczenia z badań klinicznych kalcytriolu oraz doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była hiperkalcemia.

Tabela 26. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych kalcytriolem (*ChPL Detriol 2022*).

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Częstość występowania				Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	
Zaburzenia układu immunologicznego				ciężkie reakcje alergiczne na olej arachidowy	nadwrażliwość, pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperkalcemia		zmniejszony apetyt		polidypsja, odwodnienie, utrata masy ciała
Zaburzenia psychiczne					apatia, zaburzenia psychiczne
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy			osłabienie mięśniowe, zaburzenia czucia, senność
Zaburzenia serca					zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia żołądka i jelit		ból brzucha, nudności	wymioty		zaparcia, niedrożność jelita porażenna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka			rumień, śwιάd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					opóźnienie wzrostu

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Częstość występowania				Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zakażenie dróg moczowych			wielomocz, nokturia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					kalcynoza, gorączka, pragnienie
Badania diagnostyczne			zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		

\* MedDRA wersja 12.0

## Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Ponieważ kalcytriol wykazuje działanie witaminy D, mogą wystąpić działania niepożądane podobne do tych, które występują po przyjęciu nadmiernej dawki witaminy D, tj. zespół hiperkalcemii lub zatrucie wapniem (w zależności od ciężkości i czasu trwania hiperkalcemii).

Sporadyczne ostre objawy obejmują zmniejszenie apetytu, ból głowy, nudności, wymioty, ból brzucha lub ból brzucha z towarzyszącymi zaparciami.

Ze względu na krótki biologiczny okres półtrwania kalcytriolu, badania farmakologiczne wykazały normalizację zwiększonego stężenia wapnia w surowicy w ciągu kilku dni od zaprzestania leczenia, czyli znacznie szybciej niż w przypadku leczenia produktami zawierającymi witaminę D3.

Przewlekłe działania mogą obejmować osłabienie mięśni, zmniejszenie masy ciała, zaburzenia czucia, gorączkę, pragnienie, polidypsję, wielomocz, odwodnienie, apatię, opóźnienie wzrostu i zakażenia dróg moczowych.

Przy jednoczesnej hiperfosfatemii > 6 mg/100 mL lub > 1,9 mmol/L, może wystąpić kalcyfikacja widoczna radiologicznie.

U osób wrażliwych mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym wysypka, rumień, świąd i pokrzywka.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

### Po wprowadzeniu do obrotu

Liczba działań niepożądanych zgłaszanych w związku ze stosowaniem kalcytriolu w praktyce klinicznej we wszystkich wskazaniach w okresie 15 lat jest bardzo mała, a każde pojedyncze działanie, w tym hiperkalcemia, występuje z częstością 0,001% lub mniejszą.

#### **Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Detriol, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL 2022), na portalu *European Medicines Agency* (EMA 2022) oraz na stronie *Food and Drug Administration* (FDA 2022) nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Detriol lub innych produktów leczniczych zawierających kalcytriol.

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2022 r.) odnotowano łącznie 2 682 przypadków zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kalcytriol, w tym 2 426 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 334 zgony. Do pięciu najczęstszych kategorii, które obejmowały zdarzenia występujące po podaniu (oprócz zgonów): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 931$ ; 38,4%), zaburzenia metabolizmu i odżywiania ( $n = 925$ ; 38,1%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ( $n = 663$ ; 27,3%), zaburzenia żołądka i jelit ( $n = 636$ ; 26,2%) oraz badania diagnostyczne ( $n = 552$ ; 22,8%) (FDA 2022a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, nie odnaleziono informacji dotyczących produktu leczniczego Detriol. Odnaleziono natomiast informacje na temat 1 287 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi (z pięciu najczęstszych kategorii) raportowanymi w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kalcytriol (dane do 28 listopada 2022 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania ( $n = 476$ ; 37,0%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ( $n = 340$ ; 26,4%),

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



badania diagnostyczne (n = 257; 20,0%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 242; 18,8%), zaburzenia nerek i układu moczowego (n = 231; 17,9%) (*EudraVigilance 2022*).

Podobnie w bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre nie zgromadzono żadnego zgłoszenia o działaniach niepożądanych występujących u chorych stosujących lek Detriol<sup>1</sup>. Zamieszczono natomiast informacje o 2 898 zdarzeniach niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających kalcytriol (dane do 27 listopada 2022 r.). Najwięcej zgłoszeń dotyczyło zaburzeń żołądka i jelit (n = 663; 22,9%), zaburzeń metabolizmu i odżywiania (n = 620; 21,4%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (n = 614; 21,2%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 598; 20,6%) i zaburzeń układu nerwowego (n = 454; 15,7%) (*VigiAccess 2022*).

Data ostatniego dostępu: 29 listopada 2022 r.

---

<sup>1</sup> w bazie raportowane są zdarzenia niepożądane dla leku Detriol jednak zawierającego substancję czynną cholekalcyferol, co wskazuje, że chodzi o produkt leczniczy Detriol-60 K.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Detriol w leczeniu: ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek; hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc); dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej u pacjentów dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Detriol OR calcitriol). Wyszukiwanie przeprowadzono 29 listopada 2022 r. i otrzymano 252 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 35 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Z wyszukiwania wykluczono badania I lub Ib/II fazy. Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 3 badania przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Detriol.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
<b>wtórna nadczynność przytarczyc</b>			
NCT05298163	Effects of Calcitriol on Podocytes in Diabetic Kidney Disease Patients: Assessment of Urine Podocin, Urine Nephryn, Urine Interleukin-6, Urine KIM-1, Plasma Renin, and Albuminuria	<b>Metodyka:</b> jednoosódkowe, podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją i grupą kontrolną <b>Cel:</b> ocena wpływu stosowania kalcytriolu vs placebo na biomarkery (podocyna, nefryna, inetreukina 6, KIM-1 w moczu, renina i albuminuria w osoczu) u chorych z cukrzycową chorobą nerek	<b>Data rozpoczęcia:</b> kwiecień 2022 r. <b>Data zakończenia:</b> październik 2022 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego grudzień 2022 r.) <b>Sponsor:</b> Indonesia University <b>Liczba uczestników:</b> 120 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
NCT04967469	Comparison of Serum Calcium Level Between Pre-operative Vitamin D and Non-vitamin D Regimen of Total Parathyroidectomy in	<b>Metodyka:</b> jednoosódkowe, badanie z randomizacją i grupą kontrolną, z pojedynczym zaślepieniem (pacjentów)	<b>Data rozpoczęcia:</b> 1 września 2020 r. <b>Data zakończenia:</b> 31 maja 2024 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 31 maja 2024 r.) <b>Sponsor:</b> Rajavithi Hospital

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	End-stage Renal Failure Patients in Rajavithi Hospital	<b>Cel:</b> porównanie poziomu wapnia w osoczu u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek poddanych całkowitej paratyroidektomii leczonych kalcytriolem lub alfakalcydołem vs brak podawania aktywnych postaci witaminy D	<b>Liczba uczestników:</b> 60 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
<b>hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc</b>			
NCT03249012	Comparing the Quality of Life Associated With Empiric Calcium Repletion and Parathormone (PTH) Based Calcium Repletion for Post Thyroidectomy Hypoparathyroidism	<b>Metodyka:</b> otwarte jednośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną, bez zaślepienia <b>Cel:</b> ocena wpływu stosowania kalcytriolu + węglan wapnia (porównywano grupę otrzymującą leczenie pooperacyjne niezależnie od poziomu PTH vs w dawkowaniu zależnym od pooperacyjnego poziomu PTH) na jakość życia pacjentów z pooperacyjną niedoczynnością przytarczyc spowodowaną całkowitym wycięciem tarczycy lub dokończeniem hemityroidektomii	<b>Data rozpoczęcia:</b> 1 września 2017 r. <b>Data zakończenia:</b> 1 września 2022 r. (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego 1 września 2022 r.) <b>Sponsor:</b> CHU de Quebec-Universite Laval <b>Liczba uczestników:</b> 120 <b>Status:</b> Badanie aktywne, aktualnie rekrutuje pacjentów
<b>dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna</b>			
-	-	-	-

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 10 Wyniki

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego raportu, czyli opisujących badania z randomizacją porównujące bezpośrednio KAL vs ALFA w zakresie wskazań refundacyjnych.

### Kalcytriol vs alfakalcydol – wtórna nadczynność przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania kliniczne z randomizacją bez zaślepienia opisujące porównanie kalcytriolu i alfakalcydolu w populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc u chorych przewlekle dializowanych: *Kiattisunthorn 2011* (w schemacie równoległym w populacji chorych, którzy byli poddawani regularnym dializom od co najmniej 3 miesięcy i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 32$  pmol/l) i *Moe 2008* ( w schemacie naprzemiennym, prowadzonym w populacji pacjentów, którzy byli poddawani dializom 3 razy w tygodniu i mieli stężenie natywnego PTH  $\geq 20$  pmol/l).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *Kiattisunthorn 2011* była procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni między wyróżnionymi grupami interwencji. Natomiast w próbie *Moe 2008* główny punkt końcowy stanowiła ocena bezwzględnych zmian stężenia PTH wyrażonych w pmol/l. W obu uwzględnionych badaniach analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT.

Średni okres obserwacji w podstawowej części badania *Kiattisunthorn 2011* wyniósł 23,1 (SD: 2,6) tygodnia. Ponadto u chorych, u których stężenie PTH było kontrolowane, czyli nastąpiło jego zmniejszenie o  $> 40\%$  w porównaniu do wartości wyjściowych, przy stężeniu fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniu wapnia  $< 2,69$  mmol/l, następowała zamiana stosowanego leczenia (*cross over*) na kolejne 24 tygodnie (łącznie 48 tygodni). Z kolei łączny okres okresu obserwacji w badaniu *Moe 2008* wyniósł 16 tygodni, na które składała się pierwsze 6 tygodni terapii, 4-tygodniowy okres wymywania (*washout*) i drugi 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodni próby (*cross over*).

W badaniu *Kiattisunthorn 2011* uwzględniono łącznie 32 chorych – 17 pacjentów w grupie KAL i 15 chorych w grupie ALFA, natomiast próba *Moe 2008* obejmowała tylko 5 chorych, z których każdy otrzymał obie analizowane interwencje. Co ważne, w badaniu *Kiattisunthorn 2011* chorzy zgodnie z zaleceniami klinicznymi otrzymywali około 2 razy większe dawki alfakalcydolu w porównaniu do kalcytriolu,

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

a w próbie *Moe 2008* porównywano podobne dawki aktywnego metabolitu witaminy D (kalcytriolu) z jego syntetycznym prekursorem, co mogło przełożyć się na obserwowane różnice w skuteczności obu preparatów.

### Skuteczność kliniczna

**Stężenie parathormonu (PTH).** U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, zwłaszcza w końcowych stadiach i pacjentów dializowanych w następstwie spadku czynnej masy nerek i defektu 1-alfa-hydroksylacji kalcydiolu dochodzi do niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) oraz hipokalcemii i hiperfosfatemii. To z kolei prowadzi do wtórnego przerostu przytarczyc i zwiększonego wydzielania parathormonu (PTH). W przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc może występować osteodystrofia nerkowa będąca postępującym zaburzeniem struktury kości w następstwie zbyt szybkiego metabolizmu kości, objawiającym się bólem kości i stawów, samoistnymi złamaniami kości. Ocena stężenia PTH w przewlekłej niewydolności nerek jest istotna, gdyż stanowi ono najwcześniej pojawiające się odchylenie w badaniach biochemicznych i wskazuje na wystąpienie wtórnej nadczynności przytarczyc. Z kolei bezpośrednio uzupełnienie aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub dostarczenie ich syntetycznych prekursorów, jak alfa-kalcydol, normalizuje stan gospodarki wapniowo-fosforanowej, prowadząc do ustąpienia wtórnej nadczynności przytarczyc i spadku stężenia PTH. Korzystny wpływ kalcytriolu na osteodystrofię nerkową wydaje się wynikać z wyrównania hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc.

W ramach przeprowadzonej w badaniu *Kiattisunthorn 2011* oceny różnicy procentowej redukcji stężenia PTH w 24. tygodniu badania, która stanowiła główny punkt końcowy próby, nie stwierdzono istotnych różnic między grupami: MD = -1,40 p.p. (-23,74; 20,94),  $p = 0,9022$  – w grupie KAL wyniosła ona -50,8% (31,8) p.p., a w grupie ALFA -49,4% (32,5) p.p.,  $p = 0,91$ . Wynik ten był niezależny od wyjściowego stężenia PTH, podobnie różnic nie stwierdzono we wcześniejszych punktach czasowych oraz przy porównaniu średnich stężeń PTH w poszczególnych interwałach czasowych.

W okresie 6-tygodni obserwacji w badaniu *Moe 2008* wykazano istotne różnice między wspomnianymi grupami ( $p = 0,009$ ) – stężenie PTH było niższe u pacjentów otrzymujących kalcytriol (5,44 [SD: 7,44] pmol/l vs 13,7 [SD: 6,98] pmol/l), co wskazuje na jego większą skuteczność w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Należy podkreślić, że w tym badaniu stosowano podobne dawki aktywnego metabolitu witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jego prekursora alfa-kalcydolu, syntetycznego analogu, który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

tłumaczy obserwowane różnice w skuteczności na niekorzyść alfakalcydolu. Natomiast różnice między grupami w średnich redukcjach stężenia PTH w tym okresie obserwacji, choć liczbowo również wskazujące na niekorzyść alfakalcydolu (różnica zmian  $-20,1$  pmol/l), nie przekroczyły znamienności statystycznej:  $-26,22$  pmol/l (95% CI:  $-14,9$ ;  $-37,5$ ) i  $6,12$  pmol/l (95% CI:  $-33,3$ ;  $21,05$ ),  $p = 0,13$ .

Dodać należy, że w obu próbach wykazano istotny spadek stężenia PTH po zastosowaniu kalcytriolu, natomiast w grupie ALFA znamiennej redukcję tego stężenia odnotowano tylko w badaniu *Kiattisunthorn 2011*.

W obu analizowanych próbach przedstawiono odsetki chorych uzyskujących określone stężenie PTH – w badaniu *Kiattisunthorn 2011* wynosiło ono 16-32 pmol/l, a w próbie *Moe 2008* 10-20 pmol/l (określano je terapeutycznymi). Różnice między KAL i ALFA w obu z nich były nieistotne, odpowiednio 82,4% vs 66,7%,  $p = 0,44$  i 20% vs 40%,  $p = 0,6$ . W badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano dodatkowo, że wśród pacjentów, u których co najmniej raz stwierdzono stężenie PTH w zakresie 16-32 pmol/l, 9 (52,9%) i 6 (40%) pacjentów utrzymało takie stężenie przez co najmniej 2 następujące po sobie pomiary – różnice między grupami nie były istotne,  $p = 0,46$ .

**Pozostałe parametry laboratoryjne.** W obu próbach w żadnym z pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych dotyczących gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu czy iloczynu wapnia i fosforu, jak i pozostałych parametrach laboratoryjnych nie zaobserwowano znamiennych różnic między grupą KAL i ALFA. W obu badaniach podano, że nie stwierdzono różnic w częstości hiperkalcemii lub hiperfosfatemii pomiędzy grupami. Badacze podali też, że w trakcie trwania badania *Kiattisunthorn 2011* wszystkie przypadki hiperkalcemii dotyczyły pacjentów z wyjściowo wysokim stężeniem PTH ( $>53$  pmol/l). Nie wystąpiły przypadki ciężkiej hiperkalcemii.

**Zużycie leków.** W badaniu *Kiattisunthorn 2011* średnia dawka wyniosła 4,07 (SD: 1,93) mg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (SD: 2,78) mg/tydz. w grupie ALFA – obserwowane różnice były istotne statystycznie,  $p < 0,001$ . Wykazano także, że u pacjentów z wyjściowym stężeniem parathormonu  $> 53$  pmol/l stosowano znamienne wyższą dawkę obu form witaminy D niż w u chorych z takim stężeniem PTH  $\leq 53$  pmol/l – w przypadku kalcytriolu średnia dawka wyniosła odpowiednio 4,96 (SD: 1,71) vs 2,50 (SD: 1,12),  $p < 0,001$ , a dla alfakalcydolu odpowiednio 7,37 (SD: 2,87) vs 5,36 (SD: 1,87),  $p = 0,001$ .

**Zamiana leczenia (cross over) u pacjentów w stabilnym stanie (badanie *Kiattisunthorn 2011*).** Po zakończeniu 24-tygodniowego podstawowego okresu badania *Kiattisunthorn 2011* u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu  $< 1,94$  mmol/l i stężeniem wapnia  $< 2,69$

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

mmol/l, z czego u 13 przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji – u 8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA. Średni *compliance* wyniósł 94,8% (SD: 16,3). Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami interwencji w żadnym innym punkcie czasowym badania. 4 (50%) pacjentów z grupy ALFA i 2 (40%) chorych z grupy KAL miało łagodną hiperkalcemię (2,40-2,69 mg/dl) – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami ( $p = 0,54$ ). U 3 (37,5%) i 1 (20%) chorych odpowiednio z grupy alfakalcydolu i kalcytriolu odnotowano hiperfosfatemię – różnice te także były nieznamienne ( $p = 0,28$ ). W 24-tygodniowym okresie badania po *cross over* przepisane dawki stopniowo zmniejszały się. Średnio wynosiły 3,96 mg/tydz. w przypadku kalcytriolu i 6,7 mg/tydz. dla alfakalcydolu – były to wartości porównywalne do tych, odnotowanych w podstawowym okresie obserwacji opisywanego badania. U wszystkich pacjentów stężenie PTH utrzymywało się w zakresie 16-32 mmol/l w każdym punkcie czasowym. Nie odnotowano różnicy w średnich wartościach spożycia wapnia pierwiastkowego, jak i wodorotlenku glinu przed i po zamianie leków w obu wyodrębnionych grupach interwencji.

## Bezpieczeństwo

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w próbach wartość. Podobnie brak znamienych różnic dotyczył odsetka chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany w badaniu *Moe 2008*. W próbie *Kiattisunthorn 2011* podano także, że wszyscy pacjenci, u których wystąpiła hiperkalcemia mieli wyjściowe stężenie PTH > 53 pmol/l. U żadnego chorych z tego badania nie stwierdzono ciężkiej (*severe*) hiperkalcemii, czyli stężenia wapnia > 2,99 mmol/l. Nie odnotowano także przypadków śródodializacyjnego niedociśnienia ani skurczów spowodowanych hipokalcemią w trakcie hemodializy ze stężeniem wapnia w dializacie wynoszącym 1,0 mmol/l.

## Kalcytriol vs alfakalcydol – hipokalcemia związana z niedoczynnością tarczyc

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie kliniczne z randomizacją i bez zaślepienia, które porównywało kalcytriol i alfakalcydol w populacji pacjentów z idiopatyczną niedoczynnością przytarczyc: *Saha 2021*.

Głównymi punktami końcowymi próby były średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetek

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

chorych z hiperkalciurią, ponieważ normalizację hiperfosfatemii i wydalania wapnia z moczem uznano za dodatkowe korzyści u pacjentów z niedoczynnością przytarczyc, którzy mają już optymalną kontrolę kalcemiczną w ramach terapii standardowej.

Pacjentów obserwowano przez 6 miesięcy, przy czym zaplanowano minimalnie 7 wizyt kontrolnych na pacjenta. W próbie uwzględniono łącznie 45 chorych – 25 w grupie KAL i 20 w grupie ALFA.

### Skuteczność kliniczna

**Gospodarka wapniowo-fosforanowa.** Zarówno w ramach analizy ITT, jak i w ramach populacji PP, w żadnym z analizowanych punktów czasowych próby *Saha 2021* nie wykazano istotnych różnic między KAL a ALFA w odniesieniu do oceny średniego stężenia fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetka chorych z hiperkalciurią.

Podobne wyniki dała ocena na końcu badania (*at completion of study*), w której dla punktów końcowych stosowano uśrednienie ich wartości uzyskanych podczas pomiarów w trakcie dwóch ostatnich wizyt kontrolnych. Nie wykazano znamienych różnic między kalcytriolem a alfakalcydolem w ocenie średniego stężenia fosforanów (odpowiednio 4,9 [SD: 0,6] mg/dl vs 5,0 [SD: 0,7] mg/dl,  $p = 0,56$ ), jak i odsetku chorych z hiperfosfatemią (odpowiednio 76% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Podobnie, brak istotnych różnic dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio 0,28 [SD: 0,16] mg/mg vs 0,23 [SD: 0,10] mg/mg,  $p = 0,29$ ) i odsetka chorych z hiperkalciurią (72% vs 75%,  $p = 0,99$ ). Nie odnotowano też istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem ( $p = 0,23$ ), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol ( $p = 0,24$ ). Podobny brak znamienych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p = 0,12$ ).

**Pozostałe parametry laboratoryjne.** Nie stwierdzono znamienych różnic w średnim stężeniu  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  zarówno wyjściowo, jak i po 6 miesiącach obserwacji między KAL a ALFA (odpowiednio  $p = 0,25$  i  $p = 0,51$ ). Podobnie brak istotnych różnic między stosowanymi interwencjami dotyczył też średniego stężenia FGF23, które po 6 miesiącach obserwacji wyniosło 113 (SD: 57) w grupie kalcytriolu i 116 (SD: 68) w grupie alfakalcydolu,  $p = 0,88$ . Dane z badania wskazują także na brak różnic między wyróżnionymi interwencjami w ocenie średniego stężenia eGFR, wapnia całkowitego w osoczu, jak i stężenia  $25(\text{OH})\text{D}$  (odpowiednio  $p = 0,85$ ,  $p = 0,13$  i  $p = 0,40$ ).

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



**Zużycie leków.** Mediana dziennej dawki wyniosła 0,75 (0,5; 1,0) µg w grupie KAL i 2,0 (1,0; 2,5) µg w grupie ALFA. W badaniu podano także, że 10/24 (41,7%) chorych przydzielonych losowo do grupy KAL wymagało redukcji ich dziennej dawki z uwagi na zwiększenie stężenia wapnia całkowitego > 10 mg/dl.

### Bezpieczeństwo

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i jej ciężkiej postaci między KAL a ALFA. Nie stwierdzono też żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 11 Dyskusja

W przebiegu wszystkich rozpatrywanych schorzeń tj. wtórnej nadczynności przytarczyc, niedoczynności przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej dochodzi do zaburzenia gospodarki mineralnej wapniowo-fosforanowej kontrolowanej poprzez wydzielanie PTH oraz zaburzenia metabolizmu witaminy D. Wszystkie wskazane schorzenia charakteryzują się postępującym przebiegiem oraz szerokim spektrum często nieswoistych objawów klinicznych, co nierzadko utrudnia diagnostykę. Objawy te ponadto znacząco wpływają na życie codzienne pacjentów, co stanowi dla nich (i ich opiekunów w przypadku dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej) istotne obciążenie. Wtórna nadczynność przytarczyc nie ma specyficznych objawów, ale może pojawiać się u takich chorych ostrodystrofia nerkowa. Z kolei w wyniku przewlekłej hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc mogą występować zaburzenia neurologiczne i psychiczne oraz zmiany troficzne tkanek pochodzenia ektodermalnego. W obrazie klinicznym dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej charakterystycznymi objawami są natomiast deformacja kończyn dolnych o typie szpotawości czy osłabienie siły mięśniowej i wydolności wysiłkowej, poszerzenie przynasad kości długich, bransolety krzywiczne bądź różaniec krzywicy (*AOTMiT 2016a, Franek 2022, Michałus 2022*).

Obok leczenia przyczynowego, wszyscy powyżsi pacjenci wymagają zastosowania leczenia zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, polegającego na podawaniu m.in. witaminy D pod postacią aktywnych metabolitów (*Kokot 2022, Franek 2022, Michałus 2022*). Witamina D występuje w dwóch równoważnych formach biologicznych – witaminy D<sub>2</sub> (ergokalcyferol) i witaminy D<sub>3</sub> (cholekalcyferol). Obie one są nieaktywne biologicznie, a następnie są metabolizowane w wątrobie do kalcydiolu [25(OH)D], który jest przekształcany w nerkach i niektórych innych tkankach przy udziale 1 $\alpha$ -hydroksylazy do 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], zwanej kalcytriolem. To właśnie jego endokryne i autokryne działanie, polegające na aktywowaniu komórkowych receptorów dla witaminy D, są głównymi biologicznymi efektami witaminy D (*Kennel 2010*). Syntetycznym prekursorem kalcytriolu jest alfakalcydol, który jest pochodną hydroksylovaną w pozycji 1, więc dla jego aktywacji do kalcytriolu konieczna jest hydroksylacja w wątrobie (*ChPL Alfadiol 2021*).

We wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, ze względu na brak możliwości 1 $\alpha$ -hydroksylacji kalcydiolu do kalcytriolu w nerkach, podawanie egzogenego kalcytriolu reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową i zmniejsza nadczynność przytarczyc i stężenie parathormonu, podobnie brak produkcji parathormonu stymulującego wytwarzanie kalcytriolu w niedoczynności przytarczyc idiopatycznej, pooperacyjnej lub rzekomej (z opornością tkanek docelowych na PTH)

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

może być kompensowany poprzez podawanie kalcytriolu, regulującego kalcemię oraz zmniejszanie fosfatemii poprzez ograniczenie podaży fosforu. Również w dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (opornej na witaminę D), stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D oraz podawanie preparatów fosforanowych reguluje zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Na terenie Polski do obrotu zostały dopuszczone produkty lecznicze zawierające substancję czynną *calcitriolum* (Detriol) oraz *alfacalcidolum* (Alfadiol i Alfacalcidol ELC) (RPL 2022), jednak nie są one objęte refundacją. Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 22 września 2022 r. obecnie występują problemy z zapewnieniem dostępności produktów leczniczych z tymi substancjami, w związku z czym podjęto decyzję o umożliwieniu importu interwencyjnego produktów leczniczych Alpha D3, Alfacalcidol Kappler i Alfadiol (zawierających alfakalcydol) oraz produktu leczniczego Decostriol (zawierającego kalcytrol) (MZ 22/09/2022). Według informacji statystycznych zamieszczonych na portalu *gdziepolek.pl* w okresie po wydaniu komunikatu MZ, w polskich aptekach dostępne były produkty lecznicze Alfadiol oraz Alpha D3 oraz Decostriol. Należy jednak zauważyć, że dostęp do wskazanych w komunikacie Ministerstwa Zdrowia leków ma charakter importu interwencyjnego (Farmacol 11/2022), a więc nie ma charakteru przewidywalnego i powszechnego. Zatem brak trwałego dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia wspomnianymi preparatami zawierającymi aktywne biologicznie metabolity witaminy D lub ich prekursory stanowi niezaspokojoną potrzebę kliniczną we wspomnianych wyżej populacjach chorych.

Celem niniejszego raportu była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa kalcytriolu w odniesieniu do alfakalcydolu, podawanych doustnie, we wskazaniach rejestracyjnych dla kalcytriolu. Zdecydowano się na włączanie jedynie prób klinicznych z randomizacją porównujących obie te terapie, ponieważ stanowią one od lat znane i powszechnie stosowane preparaty i są już dobrze przebadane, a włączenie innych rodzajów badań utrudniłoby selekcję najbardziej wiarygodnych i istotnych danych klinicznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania z randomizacją – dwa z nich przedstawiały dane w odniesieniu do populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii (Kiattisunthorn 2011 i Moe 2008), natomiast ostatnie dotyczyło pacjentów z hipokalcemią spowodowaną niedoczynnością przytarczyc (Saha 2021). Nie odnaleziono żadnej próby RCT przeprowadzonej w populacji pacjentów z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną, co może być jednak spowodowane tym, że to schorzenie zaliczane jest to chorób rzadkich (Orphanet 2022).

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Zaznaczyć trzeba, że w każdej z populacji docelowych podawanie aktywnych metabolitów witaminy D jest postępowaniem koniecznym dla zachowania zdrowia i życia, z tego względu porównawcza ocena kliniczna może dotyczyć tylko dwóch preparatów aktywnych, zatem nie należy oczekiwać, że możliwa będzie ocena wpływu na przeżycie pacjentów czy inne istotne klinicznie punkty końcowe. Pośrednio jednak, poprzez osiągnięcie wyrównania metabolizmu wapniowo-fosforanowego i hormonalnego, terapia ta wpływa na uzyskanie korzyści klinicznych także w tym zakresie.

W ramach oceny skuteczności w próbie *Moe 2008* wykazano, że w ciągu pierwszych 6 tygodni terapii doustnej kalcytriol jest istotnie ( $p = 0,009$ ) skuteczniejszy niż alfakalcydol w redukcji stężenia PTH, co wskazuje na jego większą efektywność w łagodzeniu nadmiernego wydzielania parathormonu spowodowanego wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Jednocześnie zauważyć trzeba, że w próbie tej nie odnotowano istotnych różnic między grupami w średnich redukcjach stężenia PTH odnotowanych w tym okresie obserwacji. Jak zaznaczyli autorzy badania nie jest jasne czy obserwowana wczesna, szybka i znamienne większa supresja stężenia PTH wyrażonego w pmol/l w grupie KAL utrzymałby się w czasie długookresowej obserwacji – sami wskazali, że jest prawdopodobne, że obserwowany efekt może być wynikiem schematu naprzemiennego zastosowanego w badaniu, jak i być przypadkowy bądź przejściowy. Odpowiedzią na tę wątpliwość mogą być wyniki drugiej włączonej próby, *Kiattisunthorn 2011*, w której nie wykazano istotnych zmian w stężeniu parathormonu wyrażonym w pmol/l, jak i jego średnich zmianach procentowych między KAL a ALFA po 24 tygodniach obserwacji, choć podkreślić trzeba, że stężenie PTH zostało w obu analizowanych grupach zmniejszone o około 50%. W obu analizowanych próbach nie odnotowano też istotnych różnic w częstości uzyskiwania określonego stężenia PTH pomiędzy KAL, a ALFA. Jednocześnie w badaniu w tym wykazano istotną ( $p < 0,001$ ) różnicę między stosowanymi dawkami analizowanych terapii, które dla ALFA był 1,5-2 razy większa niż w przypadku KAL, przy podobnej skuteczności w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych analizowanych w próbie, w tym stężenia wapnia skorygowanego i fosforu oraz iloczynu wapnia i fosforu. Z kolei w próbie *Moe 2008* stosowano podobne dawki aktywnej postaci witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jej syntetycznego prekursora, czyli alfakalcydolu, który wymaga dalszych przekształceń w wątrobie do kalcytriolu, co także może tłumaczyć obserwowane znamienne różnice w skuteczności na niekorzyść alfakalcydolu. Jak wynika z badania *Kiattisunthorn 2011*, u chorych z wyjściowym stężeniem PTH  $> 53$  pmol/l stosowano wyższe dawki obu analogów witaminy D. Wykazano w nim również, że KAL po 24 tygodniach leczenia znamienne redukował stężenie PTH ( $p < 0,01$ ) oraz istotnie zwiększał średnie stężenie wapnia skorygowanego ( $p < 0,01$ ).

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Ani w próbie *Kiattisunthorn 2011*, ani w badaniu *Moe 2008* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii, hiperfosfatemii (zgodnie z przyjętymi definicjami) oraz iloczynu wapnia i fosforu ponad określoną w próbach wartość. Podobnie brak znamienych różnic dotyczył odsetka chorych, u których konieczne było zwiększenie dawki leków wiążących fosforany w badaniu *Moe 2008*. W próbie *Kiattisunthorn 2011* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej (*severe*) hiperkalcemii, śród-dializacyjnego niedociśnienia ani skurczów spowodowanych hipokalcemią w trakcie hemodializy ze stężeniem wapnia w dializacie wynoszącym 1,0 mmol/l.

Z kolei w próbie *Saha 2021*, przeprowadzonej w populacji chorych z niedoczynnością przytarczyc, którzy charakteryzowali się optymalnym stężeniem wapnia w surowicy podczas terapii alfakalcydolem podczas 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 miesiąca, po półrocznej terapii nie wykazano istotnych różnic między KAL a ALFA w żadnym z analizowanych punktów czasowych w odniesieniu do oceny średniego stężenia fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetka chorych z hiperfosfatemią, średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetka chorych z hiperkalciurią. Podobne wyniki między grupami dotyczyły też oceny stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , FGF23, eGFR, wapnia całkowitego w osoczu, jak i  $25(\text{OH})\text{D}$ . Podobne i fizjologiczne (wnioski oparte na porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, która nie została opisana w niniejszym raporcie) stężenie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dowodzi, że oba leki są jednakowo przydatne do kontroli kalcemii w niedoczynności przytarczyc. Jednocześnie wysoki odsetek chorych z hiperfosfatemią dowodzi, że terapie nie wpływają znacząco na stężenie fosforanów w surowicy. W badaniu tym wykazano także, że podobną skuteczność obu leków wykazano przy medianie dawki w grupie KAL wynoszącej 0,75  $\mu\text{g}$ , a w grupie ALFA 2,0  $\mu\text{g}$  i jednocześnie, że po zmianie terapii z ALFA na KAL dzienna wymagana dawka uległa redukcji o 45%.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania hiperkalcemii i jej ciężkiej postaci między KAL a ALFA. Nie stwierdzono też żadnego przypadku hipokalcemii czy konieczności udzielenia pomocy w nagłych wypadkach.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 12 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- Odnaleziono dwa badania opisujące porównanie KAL vs ALFA w populacji chorych z wtórną nadczynnością przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek wymagającej dializoterapii: *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008* – były to niewielkie próby (odpowiednio 32 i 5 chorych), przeprowadzone odpowiednio w Tajlandii i Kanadzie, nie mniej jednak wystarczały do porównania skuteczności klinicznej obu leków, zwłaszcza w zakresie zmniejszania stężenia PTH i normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej, dodatkowo umożliwiając ocenę zależności dawkowania aktywnego metabolitu witaminy D, czyli kalcytriolu oraz jego prekursora, syntetycznego analogu – alfakalcydolu;
- W przypadku hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc uwzględniono jedno badanie: *Saha 2021* – próba ta, podobnie jak wspomniane wyżej, nie była liczna (obejmowała 45 chorych) i była przeprowadzona w Indiach, ale także umożliwiała wiarygodną ocenę porównawczą obu leków w zakresie normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i ocenę zależności dawkowania obu preparatów;
- Nie odnaleziono żadnej próby z randomizacją, która porównywałaby KAL vs ALFA w populacji chorych z dziedziczną krzywicą hipofosfatemiczną – może być to spowodowane tym, że to schorzenie zaliczane jest to chorób rzadkich (ORPHA:437) (*Orphanet 2022*);
- W ramach przeprowadzonego wyszukiwania ograniczono się jedynie do prób klinicznych z randomizacją porównujących oba analizowane leki, ponieważ są to produkty znane od dawna i powszechnie stosowane, pomijając ostatnie ograniczenia związane z refundacją oraz dostępnością tych leków, nie ma alternatywy u wymagających tego pacjentów do zastosowania aktywnego metabolitu witaminy D lub jego syntetycznego prekursora. Założono więc jako podstawową i wystarczającą ocenę porównanie tych preparatów w zakresie efektów związanych z wpływem na gospodarkę wapniowo-fosforanową na podstawie wiarygodnych badań klinicznych oraz analizę zależności dawkowania pomiędzy aktywnym metabolitem witaminy D (kalcytriolem) oraz jego prekursorem (alfakalcydolem), wymagającym dalszych przemian w organizmie do kalcytriolu. Należy ponadto podkreślić, że same preparaty są dobrze przebadane, a włączenie wszystkich dostępnych badań byłoby nadmiarowe, utrudniłoby selekcję najbardziej wiarygodnych i istotnych danych klinicznych i nie wносиło kluczowych informacji w zakresie problemu

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

decyzyjnego, co można stwierdzić choćby po liczbie trafień dla kwerendy „calcitriol” w przeprowadzonym wyszukiwaniu, która dla bazy Pubmed wyniosła 23161, dla bazy Embase 33483, a dla Cochrane Library 1983.

## Ograniczenia odnalezionych badań

- W badaniu *Kiattisunthorn 2011* chorzy otrzymywali około 2 razy większe dawki alfakalcydolu w porównaniu do kalcytriolu, natomiast w próbie *Moe 2008* dawki obu leków były podobne, pomimo, iż alfakalcydol jest syntetycznym prekursorem kalcytriolu i wymaga dalszych przekształceń w organizmie, co może tłumaczyć obserwowane istotne różnice w skuteczności w tym badaniu na jego niekorzyść alfakalcydolu;
- We wszystkich analizowanych badaniach z randomizacją uwzględniono niewielką liczbę pacjentów, maksymalnie 45, a dodatkowo próba *Moe 2008*, do której włączono tylko 5 chorych, była prowadzona w schemacie naprzemiennym – jednakże autorzy badania *Kiattisunthorn 2011* wskazali, że na podstawie danych z wcześniejszych prób, porównujących KAL i ALFA stosowane dożylnie oraz przyjmując standardowe odchylenie dla stężenia PTH w obu terapiach wynoszące 14,2 pmol/l i oczekiwaną istotną średnią różnicę między nimi 16 pmol/l, liczba analizowanych pacjentów na grupę powinna wynosić 15; dodali jednak, że w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej wykazania wspomnianej znamiennej różnicy przy poziomie istotności statystycznej równym 0,05, konieczne byłoby już włączenie 3533 chorych w każdej z grup i zaznaczyli, że brak różnic obserwowany w prowadzonym przez nich badaniu odzwierciedla rzeczywisty brak różnic między analizowanymi terapiami;
- 40% analizowanych w badaniu *Kiattisunthorn 2011* pacjentów było poddawanych dializie 2 razy w tygodniu, co mogło redukować klirens fosforu w płynie dializacyjnym i powodować rzadsze stosowanie leków – w próbie w procesie randomizacji zastosowano jednak stratyfikację uwzględniającą tę zmienną; ponadto u 60% chorych włączonych do tej próby miało w celu kontroli hiperkalcemii ustalone stężenie wapnia w dializacie wynoszące 1,0 mmol/l i autorzy badania zauważyli, że stężenie PTH może gwałtownie rosnąć przy tak jego niskim stężeniu;
- Badanie *Moe 2008* trwało łącznie z okresem wymywania tylko 16 tygodni (w tym 6 tygodni terapii każdym lekiem) i uwzględniło tylko 5 chorych, którzy byli leczeni w schemacie naprzemiennym;

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

- W badaniach porównujących KAL vs ALFA w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii różne było wymagane wyjściowo stężenie PTH – w badaniu *Kiattisunthorn 2011* wynosiło ono  $\geq 32$  pmol/l, a w próbie *Moe 2008*  $\geq 20$  pmol/l; także częstotliwość hemodializ była różna w tych próbach – w pierwszej z nich chorzy mogli być im poddawani 2 lub 3 razy w tygodniu, a w drugiej tylko 3 razy w tygodniu; co więcej długość trwania dializoterapii w pierwszej próbie wynosiła średnio minimalnie prawie 7 lat, a w drugiej próbie jej mediana to tylko 4 tygodnie;
- Do badania *Saha 2021* włączano pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat, podczas, gdy wskazania rejestracyjne kalcytriolu obejmują tylko pacjentów dorosłych (w wieku  $\geq 18$  lat) – w publikacji nie podano czy uwzględniono jakichś chorych w wieku  $\geq 16$  lat i  $< 18$  lat, ale wskazać trzeba, że średni wiek wszystkich uwzględnionych pacjentów wynosił 42 (SD: 15) lat;
- Z uwagi na różnice w metodyce badań *Kiattisunthorn 2011* i *Moe 2008*, jak i odmiennych stosunku stosowanych dawek obu leków w tych próbach, nie przeprowadzono metaanalizy ich wyników;
- W badaniu *Kiattisunthorn 2011* podano, że 5 (29,4%) i 6 (40%) chorych odpowiednio z grupy KAL i ALFA nigdy nie osiągnęło stężenia PTH  $< 32$  pmol/l, co wydaje się błędnymi danymi z uwagi na łączną liczbę analizowanych pacjentów i podaną w publikacji liczbę chorych, którzy osiągnęli stężenie PTH 16-32 pmol/l przynajmniej raz podczas okresu obserwacji.



## 13 Wnioski końcowe

W przebiegu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemii spowodowanej pooperacyjną, idiopatyczną lub rzekomą niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej jedynym postępowaniem pozwalającym na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej i uniknięcie powikłań tych zaburzeń metabolicznych jest podawanie aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriolu) lub jego syntetycznego prekursora (alfakalcydolu).

W ramach porównawczej analizy skuteczności klinicznej kalcytriolu i alfakalcydolu, obejmującej dostępne badania z randomizacją, wykazano podobny wpływ obu preparatów w zakresie normalizacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i dodatkowo zmniejszania stężenia parathormonu w przypadku nadczynności przytarczyc, pod warunkiem uwzględnienia odpowiedniej zależności dawkowania aktywnego biologicznie metabolitu witaminy D (kalcytriolu) lub jego syntetycznego prekursora (alfakalcydolu), wymagającego dalszych przemian w organizmie do kalcytriolu. Profil bezpieczeństwa obu leków był podobny, nie odnotowano także różnic w ryzyku hiperkalcemii lub hiperfosfatemii.

Obecny brak refundacji aktywnych metabolitów witaminy D i jej prekursorów w postaci doustnej oraz problemy z dostępnością tych preparatów stanowi dodatkowe obciążenie dla pacjenta cierpiącego na wspomniane jednostki chorobowe, mogąc powodować zagrożenie zdrowia, a nawet życia. W świetle dostępnych dowodów, zapewnienie trwałego dostępu do finansowanego ze środków publicznych leczenia aktywnymi biologicznie metabolitami witaminy D stanowi oczekiwaną i uzasadnioną odpowiedź na niezaspokojone potrzeby polskich pacjentów.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 14 Załączniki

### 14.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 14.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 28. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
<b>Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji</b>	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
<b>Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji</b>	
2.1a <sup>^</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b <sup>8</sup> . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego</b>	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
<b>Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego</b>	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
<b>Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku</b>	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

<sup>^</sup> pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

<sup>&</sup> pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 30. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
<b>Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.</b>				
<b>2.6a.</b>		<b>2.7a.</b>		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
<b>Ostateczna ocena</b>				
<b>Ocena w części pierwszej</b>		<b>Ocena w części drugiej</b>		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 31. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

### 14.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czy badanie opisano jako randomizowane?</li> <li>• Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?</li> <li>• Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup></li> </ul>
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.</li> <li>• W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.</li> </ul>
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.</li> <li>• Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.</li> </ul>

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 14.1 Ocena badania *Kiattisunthorn 2011* przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 36. Ocena badania *Kiattisunthorn 2011* przy użyciu narzędzia RoB2, punkt końcowy: procentowa zmiana stężenia PTH w 24. tygodniu badania.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	
Oceniane porównanie	KAL vs ALFA	
Oceniany punkt końcowy	Procentowa zmiana stężenia PTH w 24. tygodniu badania	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	p = 0,91	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH ( $\leq 53$ i $> 53$ pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przeprowadzana przez badacza, który nie zajmował się doбором diety, jak i dopasowaniem leków wiążących fosforany
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	28 (87,5%) chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób głównego punktu końcowego jego ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Średnie		

Tabela 37. Ocena badania *Kiattisunthorn 2011* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: inne parametry laboratoryjne.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	
Oceniane porównanie	KAL vs ALFA	

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany punkt końcowy	Inne parametry laboratoryjne	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH ( $\leq 53$ i $> 53$ pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przeprowadzana przez badacza, który nie zajmował się doбором diety, jak i dopasowaniem leków wiążących fosforany
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	28 (87,5%) chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób pomiaru innych parametrów laboratoryjnych ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 38. Ocena badania *Kiattisunthorn 2011* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Kiattisunthorn 2011</i>	
Oceniane porównanie	KAL vs ALFA	
Oceniany punkt końcowy	Bezpieczeństwo	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH ( $\leq 53$ i $> 53$ pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przeprowadzana przez badacza, który nie zajmował się doбором diety, jak i dopasowaniem leków wiążących fosforany
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	28 (87,5%) chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję poszczególnych AEs ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

## 14.2 Ocena badania *Moe 2008* przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 39. Ocena badania *Moe 2008* przy użyciu narzędzia RoB2, punkt końcowy: średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l].

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	Kiattisunthorn 2011	
Oceniane porównanie	KAL vs ALFA	
Oceniany punkt końcowy	Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	p = 0,009	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przeprowadzana za pomocą komputerowo generowanego kodu przez badacza, który nie miał bezpośredniego kontaktu z pacjentami

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób pomiaru głównego punktu końcowego jego ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

Tabela 40. Ocena badania *Moe 2008* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: inne parametry laboratoryjne.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania	<i>Moe 2008</i>	
Oceniane porównanie	KAL vs ALFA	
Oceniany punkt końcowy	Inne parametry laboratoryjne	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przeprowadzana za pomocą komputerowo generowanego kodu przez badacza, który nie miał bezpośrednio kontaktu z pacjentami
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób pomiaru innych parametrów laboratoryjnych ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?		
	<b>Ogółem</b>	
	Średnie	

Tabela 41. Ocena badania *Moe 2008* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Moe 2008</i>
Oceniane porównanie		KAL vs ALFA
Oceniany punkt końcowy		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przeprowadzana za pomocą komputerowo generowanego kodu przez badacza, który nie miał bezpośredniego kontaktu z pacjentami
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Brak danych	brak
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	brak
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję poszczególnych AEs ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Średnie		

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 14.3 Ocena badania *Saha 2021* przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 42. Ocena badania *Saha 2021* przy użyciu narzędzia RoB2, punkt końcowy: główne punkty końcowe.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Saha 2021</i>
Oceniane porównanie		KAL vs ALFA
Oceniany punkt końcowy		Główne punkty końcowe
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT, PP
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalciurią, 2) hiperfosfatemia i brak hiperkalciurii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalciuria oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalciurii
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zabezpieczonych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób głównych punktów końcowych ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 43. Ocena badania *Saha 2021* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: dodatkowe punkty końcowe.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Saha 2021</i>
Oceniane porównanie		KAL vs ALFA
Oceniany punkt końcowy		Dodatkowe punkty końcowe
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		PP
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalciurią, 2) hiperfosfatemią i brak hiperkalciurii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalciurii oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalciurii
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zabezpieczonych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji PP.

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i sposób pomiaru dodatkowych punktów końcowych w ramach analizy parametrów laboratoryjnych ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 44. Ocena badania *Saha 2021* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		<i>Saha 2021</i>
Oceniane porównanie		KAL vs ALFA
Oceniany punkt końcowy		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		różne
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		PP
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalciurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalciurią, 2) hiperfosfatemia i brak hiperkalciurii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalciuria oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalciurii
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zapieczętowanych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji PP.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
<b>Pomiar punktu końcowego</b>		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję poszczególnych AEs ich ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



## 14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Żaden z analizowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania przeglądów systematycznych nie spełnił kryteriów włączenia do niniejszego raportu.

## 14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Kiattisunthorn 2011** Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16(02.01.1900):277-284.
- Moe 2008** Moe S, Wazny LD, Martin J. Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15(1):e36-43.
- Saha 2021** Saha S, Sreenivas V, Goswami . Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(7):2092-2102.

## 14.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Brandi L, Egfjord M, Olgaard . Comparison between 1alpha(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on the suppression of plasma PTH levels in uremic patients, evaluated by the 'whole' and 'intact' PTH assays. *Nephron Clin Pract* 2005; 99(03.01.1900):c128-37
- Nieprawidłowa interwencja – w badaniu stosowano kalcytriol i alfacalcidol podawane dożylnie
- Nishi H, Sato T, Kurihara T, Kurosawa T, Fukagawa . Control of parathyroid function in patients with a short history of hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2005; 9(1):39-43
- Nieprawidłowa interwencja – w badaniu chorych randomizowano do grupy otrzymującej tylko węglan wapnia lub węglan wapnia połączone ze steroidami witaminy D (kalcytriolem lub alfacalcidolem)

## 14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Żaden z analizowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania przeglądów systematycznych nie spełnił kryteriów włączenia do niniejszego raportu.

## 14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelang A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson J. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2019; 4(8):765-775
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Biggar P H, Liangos O, Fey H, Brandenburg V M, Ketteler M. Vitamin D, chronic kidney disease and survival: A pluripotent hormone or just another bone drug?. *Pediatric Nephrology* 2011; 26(1):7-18
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

- Christodoulou M, Aspray T J, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcified Tissue International* 2021; 109(2):157-178
- Deng J, Silver Z, Huang E, Zheng E, Kavanagh K, Panicker. The effect of calcium and vitamin D compounds on bone mineral density in patients undergoing glucocorticoid therapies: a network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40(2):725-734
- Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès J-P, Argilès. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37(3):239-248
- Edafe O, Mech CE, Balasubramanian S. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019 (5)
- Gosmanova E O, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian J P. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review: Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2021; 22(2):297-316
- Jernigan P, Andress D L. Vitamin D Analogs in Uremia: Integrating Medical and Nutritional Issues. *Advances in Renal Replacement Therapy* 2003; 10(3):241-247
- Khatiwada A S, Harris A S. Use of pre-operative calcium and vitamin D supplementation to prevent post-operative hypocalcaemia in patients undergoing thyroidectomy: a systematic review. *J Laryngol Otol* 2021; 135(7):568-573
- Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, Kamenicky P, Nevoux J, Prié D, Rothenbuhler A, Wicart P, Harvengt P. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections* 2014; 3(1)
- Locatelli F, Limardo M, Pontoriero G. New approaches to treatment of secondary hyperparathyroidism. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2008; 9(4):363-370
- Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, Jiang YF, Zhang. Effects of Vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71(6):683-693
- O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(05.01.1900):531-542
- Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli G. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (03.01.1900):CD008175
- Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (4)
- Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: Vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(12):840-853
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak znamion przeglądu systematycznego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach

## Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

<p>Richy F, Deroisy R, Lecart M P, Hanssens L, Mawet A, Reginster JY. D-Hormone analog alfacalcidol: An update on its role in post-menopausal osteoporosis and rheumatoid arthritis management. <i>Aging - Clinical and Experimental Research</i> 2005; 17(2):133-142</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p>
<p>Richy F, Dukas L, Schacht . Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. <i>Calcif Tissue Int</i> 2008; 82(01.01.1900):102-107</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach</p>
<p>Sanabria A, Rojas A, Arevalo . Meta-analysis of routine calcium/vitamin D3 supplementation versus serum calcium level-based strategy to prevent postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy. <i>Br J Surg</i> 2019; 106(9):1126-1137</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono bezpośredniego porównania KAL vs ALFA w ramach wyników prób RCT w poszukiwanych populacjach</p>
<p>Schacht E, Richy F, Reginster JY. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. <i>Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions</i> 2005; 5(3):273-284</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p>
<p>Wu-Wong J R, Nakane M, Traylor L, Ruan X, Kroeger P E, Tian J. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: Is there a role for vitamin D analogs?. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> 2005; 6(3):245-254</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p>
<p>Wu-Wong J R, Tian J, Nakane M, Ma J, Fey T A, Kroeger P, Fryer R M, Reinhart G A. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: The role of VDR activators. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> 2006; 7(3):206-213</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego</p>

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 29 listopada 2022 roku.

Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	calcitriol[mh] OR calcitriol[all]	23161
2	alfacalcidol[nm] OR alfacalcidol[all] OR alphacalcidol[tw]	1417
3	#1 AND #2	358
4	randomized controlled trial[pt]	582511
5	random allocation[mh]	106893
6	random*[tiab]	1373213
7	controlled[tiab]	928028
8	systematic[sb]	249217
9	meta-analysis[ptyp]	171075
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2247742
11	#3 AND #10	87

Tabela 46. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('calcitriol'/exp OR calcitriol) AND [embase]/lim	33483
2	('alfacalcidol'/exp OR alfacalcidol OR alphacalcidol) AND [embase]/lim	4986
3	#1 AND #2	1885
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	602991
5	randomization:de AND [embase]/lim	67332
6	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1554234
7	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	978239
8	[systematic review]/lim AND [embase]/lim	371488
9	[meta analysis]/lim AND [embase]/lim	221098
10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2408357
11	#3 AND #10	336

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[mh "calcitriol"] OR calcitriol	1983
2	alfacalcidol OR alphacalcidol	465
3	#1 AND #2	84

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## 14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 14.10.1 Kiattisunthorn 2011

Tabela 48. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kiattisunthorn 2011*.

<i>Kiattisunthorn 2011</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia i aktywną kontrolą		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	1 (Tajlandia)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	Średnia: 23,1 (SD: 2,6) tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	Autorzy wskazali, że na podstawie danych z wcześniejszych prób, porównujących KAL i ALFA stosowane dożylnie oraz przyjmując standardowe odchylenie dla stężenia PTH w obu terapiach wynoszące 14,2 pmol/l i oczekiwaną istotną średnią różnicę między nimi 16 pmol/l, liczba analizowanych pacjentów na grupę powinna wynosić 15; dodali jednak, że w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej wykazania wspomnianej znamiennej różnicy przy poziomie istotności statystycznej równym 0,05, konieczne byłoby już włączenie 3533 chorych w każdej z grup.		
Analiza statystyczna	Wykorzystano test t studenta/ANOVA w celu oceny różnic między grupami w analizie zmiennych ciągłych, takich jak zmiany od wartości wyjściowych parametrów laboratoryjnych. Z kolei test dokładny Fishera stosowano w celu oceny różnic w odsetku dla zmiennych kategoriycznych z dwuchotomicznymi wynikami. Wszystkie wykonane testy były dwustronne, a za istotne uznawano wartości $p < 0,05$ .		
Punkty końcowe	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Procentowa zmiana stężenia PTH w okresie do 24 tygodni między wyróżnionymi grupami interwencji;</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odsetek pacjentów z docelowym stężeniem PTH;</li> <li>▪ Zmiany stężenia wapnia i fosforu w osoczu;</li> <li>▪ Odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego wapnia w osoczu <math>&gt; 2,69</math> mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie fosforu w osoczu <math>&gt; 1,94</math> mmol/l);</li> <li>▪ Stężenie produktów Ca-P <math>&gt; 4,46</math> mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;</li> <li>▪ Bezpieczeństwo.</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p>Obie formy aktywne steroli witaminy D podawano w dniach hemodializy przed snem z całkowitą tygodniową dawkę podzieloną przez częstotliwość hemodializ. Dostosowywanie dawki następowało co 4 tyg. w celu osiągnięcia docelowego stężenia PTH w zakresie 16-32 pmol/l.</p> <p><u>Dawkowanie początkowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie PTH 32-53 pmol/l: kalcytriol (DET) w dawce 1-2 µg/tydz. lub alfakalcydol (ALFA) w dawce 2-4 µg/tydz., podawane 2x lub 3x/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ</li> <li>• Stężenie PTH <math>&gt; 53</math> pmol/l: kalcytriol w dawce 1,5-3 µg/tydz. lub alfakalcydol w dawce 3-5 µg/tydz., podawane 2x lub 3x/tydz. zgodnie z częstotliwością hemodializ</li> </ul> <p><u>Dostosowywanie dawki podczas trwania badania zgodnie ze stężeniem PTH w ciągu ostatnich 4 tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stężenie PTH poniżej docelowego i brak co najmniej 25% redukcji: 50% zwiększenie dawki w porównaniu do ostatniej</li> </ul>			
Detriol (kalcytriol)	w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej		

**Kiattisunthorn 2011**

- Redukcja stężenia PTH w zakresie 25,1%-50%: kontynuacja tej samej dawki
- Redukcja stężenia PTH > 50%: 25% zmniejszenie dawki w porównaniu do ostatniej
- Stężenie PTH < 10,5 pmol/l lub stężenia wapnia skorygowanego > 2,87 mmol/l lub stężenie fosforu > 2,42 mmol/l: wstrzymanie leczenia do osiągnięcia stężenia wapnia ≤ 2,62 mmol/l lub fosforu < 1,94 mmol/l lub stężenia PTH > 32 pmol/l, a następnie ponowne jego wdrożenie z połową poprzedniej dawki

Analizę stosowanej diety i dostosowanie leków wiążących fosforany przeprowadzano co 4-8 tygodni. W badaniu nie stosowano leków kalcymimetycznych.

Populacja					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≥ 18 lat</li> <li>• Regularne hemodializy od ≥ 3 miesięcy</li> <li>• Stężenie natywnego PTH ≥ 32 pmol/l</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfacalcydol</li> <li>• Niewystarczające parametry dializy (zdefiniowane jako spKt/V &lt; 1,2 dla schematu 3x/tydz. i &lt; 2,0 dla schematu 2x/tydz.)</li> <li>• Stężenie skorygowanego wapnia w osoczu ≥ 2,54 mmol/l lub stężenie fosforu ≥ 1,94 mmol/l po dostosowaniu wapnia w dializacie i leków wiążących fosforany</li> <li>• Cięża lub karmienie piersią</li> <li>• Marskość wątroby</li> <li>• Aktywne przeszczepienie nerki</li> <li>• Wcześniejsza paratyroidektomia</li> <li>• Nowotwór złośliwy lub przewlekłe zakażenie/zapalenie</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania hemodializ (SD) [lata]	Średnie stężenie natywnego PTH (SD) [pmol/l]
DET	17	56,2 (14,7)	8 (47,1%)	6,9 (3,3)	64,7 (22,2)
ALFA	15	46,7 (14,2)	10 (66,7%)	9,5 (6,6)	73,2 (32,8)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	Badacze określili, że wyjściowe charakterystyki były podobne między analizowanymi grupami, choć istotne różnice wykazano dla odsetka chorych z cukrzycą (p = 0,05) i znormalizowany w stosunku do masy ciała współczynnik katabolizmu białka (p = 0,005).				
<b>Przeptyw chorych</b>	W ramach skryningu w badaniu Kiattisunthorn 2011 analizie poddano 40 osób, ale 8 osób zostało wykluczonych z powodu stężenia PTH w okresie fazy wstępnej < 32 pmol/l (n = 1) i stężenia fosforu > 1,94 mmol/l (n = 7). Randomizacji poddano 32 chorych – 17 do grupy KAL i 15 do grupy ALFA. 28 (87,5%) chorych ukończyło 24-tygodniowy okres trwania badania. Czterech pacjentów wycofano z badania z powodu: niekontrolowanej hipofosfatemii (2 pacjentów w grupie alfacalcydolu w 20. tygodniu), uporczywej hiperkalcemii pomimo utrzymywania steroli witaminy D i węgla wapnia, jak również dostosowania stężenia wapnia w dializacie do 1,0 mmol/l (1 chorych w grupie kalcytriolu w 20. tygodniu) i niepowodzenia dostępu naczyniowego (1 pacjent w grupie kalcytriolu w 22. tygodniu).				
Główne wyniki					
Skuteczność kliniczna (DET vs ALFA, p, dane dla 24 tyg.)					
Średnia procentowa zmiana stężenia PTH (SD) [p.p.]					
	-50,8 (31,8)		-49,4 (32,5)		0,91
Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]					

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

**Kiattisunthorn 2011**

31,2 (18,9) p < 0,01 vs tydzień 0	41,8 (31,1) p < 0,01 vs tydzień 0	0,33
<u>Osiągnięcie określonego stężenia PTH, n (%)</u>		
14/17 (82,4%)	10/15 (66,7%)	0,44
<u>Średnie stężenie wapnia skorygowanego (SD) [mmol/l]</u>		
2,47 (0,22) p < 0,01 vs tydzień 0	2,47 (0,20) p < 0,01 vs tydzień 0	0,40
<u>Średnie stężenie fosforu (SD) [mmol/l]</u>		
1,71 (0,39)	1,94 (0,74)	0,38
<u>Średni iloczyn wapnia i fosforu (SD) [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]</u>		
4,28 (1,09)	4,81 (1,71)	0,34
<u>Średnia zawartość wapnia pierwiastkowego w lekach wiążących fosforany (SD) [mg/dzień]</u>		
1180 (741)	1422 (868)	0,36
<u>Średnia dawka wodorotlenku glinu (SD) [mg/dzień]</u>		
400 (890)	808 (778)	0,39
<u>Średnia wartość nPCR (SD)</u>		
1,0 (0,2)	1,0 (0,2) p < 0,05 vs tydzień 0	0,99
<u>Zużycie leków</u>		
Średnia dawka wyniosła 4,07 (SD: 1,93) mg/tydz. w grupie KAL i 6,85 (SD: 2,78) mg/tydz. w grupie ALFA – obserwowane różnice były istotne statystycznie, p < 0,001.		

Zamiana leczenia (cross over) u pacjentów w stabilnym stanie

Po zakończeniu 24-tygodniowego podstawowego okresu badania *Kiattisunthorn 2011* u 15 pacjentów stwierdzono kontrolowane stężenie PTH ze stężeniem fosforu < 1,94 mmol/l i stężeniem wapnia < 2,69 mmol/l, z czego u 13 przeprowadzono zamianę stosowanych interwencji – u 8 z grupy KAL i 5 z grupy ALFA. Średni *compliance* wyniósł 94,8% (SD: 16,3). Średnie stężenia parathormonu, wapnia i fosforu nie różniły się istotnie między grupami interwencji w żadnym innym punkcie czasowym badania. 4 (50%) pacjentów z grupy ALFA i 2 (40%) chorych z grupy KAL miało łagodną hiperkalcemię (2,40-2,69 mg/dl) – nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (p = 0,54). U 3 (37,5%) i 1 (20%) chorych odpowiednio z grupy alfakalcydolu i kalcytriolu odnotowano hiperfosfatemię – różnice te także były nieznamienne (p = 0,28). W 24-tygodniowym okresie badania po *cross over* przepisane dawki stopniowo zmniejszały się. Średnio wynosiły 3,96 mg/tydz. w przypadku kalcytriolu i 6,7 mg/tydz. dla alfakalcydolu – były to wartości porównywalne do tych, odnotowanych w podstawowym okresie obserwacji opisywanego badania. U wszystkich pacjentów stężenie PTH utrzymywało się w zakresie 16-32 mmol/l w każdym punkcie czasowym. Nie odnotowano różnic w średnich wartościach spożycia wapnia pierwiastkowego, jak i wodorotlenku glinu przed i po zamianie leków w obu wyodrębnionych grupach interwencji.

**Bezpieczeństwo (DET vs ALFA, p)**

Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l)	2 (11,8%)	1 (6,7%)	0,31
Hiperkalcemia (stężenie wapnia > 2,69 mmol/l), liczba zdarzeń (%)	3 (3,5%)	1 (1,4%)	0,20
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l)	11 (64,7%)	10 (66,7%)	0,78

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



<i>Kiattisunthorn 2011</i>			
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,94 mmol/l), liczba zdarzeń (%)	19 (22,4%)	22 (29,8%)	0,48
Stężenie produktów Ca-P > 4,46 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	10 (58,8%)	12 (80%)	0,53
Stężenie produktów Ca-P > 4,46 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> , liczba zdarzeń (%)	21 (24,7%)	27 (36,5%)	0,34
Uwagi			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Randomizacja blokowa przeprowadzana komputerowo ze stratyfikacją z uwagi na wyjściowe stężenie PTH (<math>\leq 53</math> i <math>&gt; 53</math> pmol/l) oraz częstość hemodializ (2 i 3 razy w tygodniu). Przeprowadzana przez badacza, który nie zajmował się doborem diety, jak i dopasowaniem leków wiążących fosforany</li> </ul>			

### 14.10.2 Moe 2008

Tabela 49. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Moe 2008.

<i>Moe 2008</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia i aktywną kontrolą, w układzie naprzemiennym		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	2 (R2; B0; W0)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	3 (Kanada)	Sponsor	<i>The Scott Walker Research Grant, Ontario Branch-Canadian Society of Hospital Pharmacists i Leo Pharma Canada, Inc.</i>
Okres obserwacji	Łączny okres trwania badania: 16 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono.		
Analiza statystyczna	W celu porównania zmian w stężeniu PTH oraz 1,25-hydroksywitaminy D <sub>3</sub> w osoczu między grupami zastosowano sparowany test t. Ten sam test zastosowano do porównania zmian w poszczególnych grupach względem wartości wyjściowych. Z kolei test dokładny Fishera wykorzystano w analizie pozostałych dodatkowych punktów końcowych. Wszystkie testy były dwustronne, z poziomem istotności statystycznej $p \leq 0,05$ .		
Punkty końcowe	<b>Główny punkt końcowy:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana stężenia PTH wyrażonego w pmol/l;</li> </ul>		
Punkty końcowe	<b>Dodatkowe punkty końcowe:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D<sub>3</sub>, odsetek chorych z terapeutycznym zakresem stężenia PTH oraz ocena stężenia wapnia skorygowanego, fosforanów i iloczynu wapnia i fosforu, a także odsetek pacjentów z hiperkalcemią (stężenie skorygowanego wapnia w osoczu &gt; 2,5 mmol/l) i hiperfosfatemią (stężenie fosforu w osoczu &gt; 1,8 mmol/l) i iloczynem wapnia i fosforu &gt; 4,8 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> oraz odsetek pacjentów wymagających zwiększenia dawki leków wiążących fosforany;</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>		

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Moe 2008

## Interwencja i komparatory

Pacjentów randomizowano do grupy **KAL** lub **ALFA** w dawce 0,75 mg stosowanej 3 razy w tygodniu (2,25 mg/tydz.) w okresie pierwszych 6 tygodni badania. Następnie miał miejsce 4-tygodniowy okres wymywania (*washout*, w którym chorzy nie otrzymywali żadnych witamin D), po którym rozpoczynał się kolejny 6-tygodniowy okres leczenia, na początku którego następowała zamiana interwencji stosowanych w czasie pierwszych 6 tygodni próby (*cross over*). Dopuszczano zmiany terapii dodatkowych w przypadku wystąpienia hiperkalcemii oraz hiperfosfatemii.

## Populacja

## Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat
- Wtórna nadczynność przytarczyc
- Przewlekłe dializy, 3x/tydz.
- Stężenie natywnego PTH  $\geq 20$  pmol/l
- Brak wcześniejszego otrzymywania analogów witaminy D
- Stężenie wapnia w dializacie = 1,25 mmol/l
- Stężenie glinu w surowicy  $< 2000$  nmol/l
- Stabilna dawka leków wiążących fosforany zawierających wapń w ciągu ostatnich 4 tygodni

## Kryteria wykluczenia

- Nadwrażliwość na kalcytriol lub alfacalcydol
- Wyjściowe stężenie skorygowanego wapnia w surowicy  $> 2,5$  mmol/l
- Wyjściowe stężenie fosforu w surowicy  $> 2,0$  mmol/l
- Cięża lub karmienie piersią
- Kobiety w wieku rozrodczym, niestosujące odpowiedniej metody antykoncepcji
- Marskość wątroby
- Wcześniejsza paratyroidektomia
- Jednoczesne stosowanie fenytoiny, fenobarbitalu lub prymidonu

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (IQR) [lata]	Mediana czasu trwania hemodializ (IQR) [tyg.]	Mediana stężenia PTH (IQR)	Mediana stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D <sub>3</sub> (IQR)
KAL/ALFA	5	61 (51, 71)	4 (bd.)	35,8 (33,0; 39,3)	33,0 (18; 36)

## Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu zastosowano schemat naprzemienny.

## Przeptyw chorych

W badaniu nie przedstawiono szczegółowego opisu przeptywu chorych.

## Główne wyniki

## Skuteczność kliniczna (KAL vs ALFA, p) w 6. tyg.

## Średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]

5,44 (7,44)	13,7 (6,98)	0,009
p = 0,003 vs tydzień 0	p = 0,57 vs tydzień 0	

## Średnia redukcja stężenia PTH (95% CI) [pmol/l]

26,22 (14,9; 37,5)	6,12 (-21,05; 33,3)	0,13
--------------------	---------------------	------

## Osiągnięcie określonego stężenia PTH, n (%)

1/5	2/5	0,6
-----	-----	-----

## Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

**Moe 2008**Średnie stężenie 1,25-dihydroksywitminy D<sub>3</sub> [pmol/l]

25,8 (13,6) p = 0,98 vs tydzień 0	41,6 (13,8) p = 0,038 vs tydzień 0	0,12
--------------------------------------	---------------------------------------	------

Stężenie wapnia skorygowanego [mmol/l]

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,262 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,13 i p = 0,80).

Stężenie fosforanów [mmol/l]

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,41 i p = 0,10). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,44 i p = 0,14).

Iloczyn wapnia i fosforu [mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>]

Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami zarówno w tygodniu 0, jak i 6 (odpowiednio p = 0,55 i p = 0,60). Nie odnotowano istotnych zmian względem wartości wyjściowych w tygodniu 6 zarówno w grupie KAL, jak i ALFA (odpowiednio p = 0,86 i p = 0,18).

**Bezpieczeństwo (KAL vs ALFA, n vs n, p) w 6. tyg.**

Hiperkalcemia (stężenie wapnia skorygowanego > 2,5 mmol/l)	2	1	0,6
Hiperfosfatemia (stężenie fosforu > 1,8 mmol/l)	2	2	1,0
Iloczyn wapnia i fosforu > 4,8 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	1	2	0,6
Zwiększenie dawki leków wiążących fosforany	2	1	0,6

**Uwagi**

- Randomizacja przeprowadzana za pomocą komputerowo generowanego kodu przez badacza, który nie miał bezpośredniego kontaktu z pacjentami
- Autorzy badania zaznaczyli, że z uwagi na trudności w rekrutacji chorych dializowanych, którzy wcześniej nie otrzymywali analogów witaminy D, podjęto decyzję o zakończeniu badania – nastąpiło to przed odślepieniem i analizą pozyskanych wyników

**14.10.3 Saha 2021**Tabela 50. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Saha 2021.

<b>Saha 2021</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	Badanie kliniczne z randomizacją, bez zaślepienia i aktywną kontrolą		
<b>Zaślepienie</b>	Brak		
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTMiT</b>	IIA

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Saha 2021			
Liczba ośrodków	1 (Indie)	Sponsor	Indian Council of Medical Research
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Oszacowanie wielkości próby	Nie przeprowadzono.		
Analiza statystyczna	W celu porównania zmian wewnątrzgrupowych dla danych z niewielką zmiennością wykorzystano test t studenta. Natomiast ocenę istotności między grupami dla parametrów bez normalnego rozkładu przeprowadzono za pomocą testu U Manna Whitneya. Sparowany test t został wykorzystany do porównania różnic w parametrach w okresie przed i po zastosowaniu leczenia. Odsetki chorych z danym zdarzeniem porównywano za pomocą testu dokładnego Fishera.		
Punkty końcowe	<p><b>Główne punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnie stężenie fosforanów w osoczu [mg/dl], odsetek chorych z hiperfosfatemią, średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu [mg/mg] oraz odsetek chorych z hiperkalciurią;</li> </ul> <p><b>Dodatkowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena stężenia 1,25(OH)<sub>2</sub>D i FGF23 w osoczu, co miało odzwierciedlać odpowiedź bioadaptacyjną;</li> <li>Średnie eGFR, średnie stężenie wapnia całkowitego w osoczu oraz średnie stężenie 25(OH)D;</li> <li>Bezpieczeństwo.</li> </ul>		
Interwencja i komparatory			
<p><b>KAL:</b> Chorzy randomizowani do grupy ALFA kontynuowali swoją dotychczasową dawkę leczenia – w momencie włączenia do badania ALFA stosowano w dziennej dawce od 0,5-1,0 µg na podstawie nasilenia hipokalcemii wraz z 1,0-2,0 g wapnia pierwiastkowego w postaci soli węglanowej (każda tabletkę zawierała 500 mg wapnia pierwiastkowego i 250 IU cholekalcyferolu). Podczas okresu obserwacji dawka alfakalcydolu była dostosowywana do maksymalnie 3,0 µg/dzień w celu uzyskania optymalnej kontroli kalcemicznej.</p> <p><b>ALFA:</b> Pacjenci przypisani losowo do kalcytriolu otrzymali go w połowie dawki stosowanej w ramach wcześniejszej terapii alfakalcydolem. W sytuacji, gdy nie było możliwości przepisania dawki kalcytriolu odpowiadającej połowie dawki alfakalcydolu, chorzy otrzymywali go w wyższej dawce bez przełamywania kapsułki.</p> <p><u>Dostosowywanie dawki podczas trwania badania:</u></p> <p>Jeśli stężenie wapnia całkowitego w surowicy mieściło się w zakresie 8,0-9,5 mg/dl przepisana dawka KAL i ALFA była utrzymywana. Dawkę obu leków miareczkowano w sytuacji, gdy stężenie wapnia całkowitego w surowicy wynosiło &gt; 10,0 mg/dl lub &lt; 7,5 mg/dl podczas każdej wizyty kontrolnej bądź &gt; 9,5 mg/dl, ale &lt; 10 mg/dl bądź &gt; 7,5 mg/dl i &lt; 8,0 mg/dl podczas 2 kolejnych wizyt kontrolnych. Dzienna dawka KAL lub ALFA była zwiększana bądź zmniejszana o 0,25 µg. W każdej sytuacji zmiany dawki zalecana była dodatkowa wizyta kontrolna, poza standardowymi miesięcznymi odstępami.</p> <p><u>Dodatkowe leczenie:</u></p> <p>Pacjenci w obu grupach od 3 miesiąca do zakończenia badania otrzymywali cholekalcyferol w dawce 60000 j.m. Chorzy kontynuowali także przyjmowanie zwykłej dawki dobowej doustnego węglanu wapnia.</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopatyczna niedoczynność przytarczyc – rozpoznanie oparte na stwierdzeniu hipokalcemii oraz niskiego lub nieprawidłowego stężenia PTH w surowicy</li> <li>Leczenie w latach 2019-2020 byli w klinikach endokrynologicznych <i>All India Institute of Medical Sciences</i> w New Delhi w Indiach</li> <li>Brak stosowania leków wiążących fosforany, suplementów magnezu i diuretyków tiazydowych</li> <li>Utrzymywanie optymalnego stężenia wapnia w surowicy podczas terapii alfakalcydolem podczas 2 ostatnich wizyt kontrolnych w odstępie co najmniej 1 miesiąca</li> <li>Zgoda na udział we wszystkich zaplanowanych wizytach kontrolnych</li> </ul>		
Detriol (kalcytriol)	w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej		

## Saha 2021

Kryteria  
wykluczenia

- Wiek < 16 lat
- Brak możliwości częstego uczestnictwa w wizytach kontrolnych w ramach badania ze względu na dużą odległość od miejsca zamieszkania
- Cięża i karmienie piersią
- Choroby współtowarzyszące, takie jak choroba wieńcowa, choroba tętnic, celiakia czy zaburzenia neuropsychiatryczne
- Odmowa przejścia z ALFA na KAL
- Brak przestrzegania zaleceń dotyczących terapii we wcześniejszych próbach prowadzonych przez badaczy

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania choroby (SD) [lata]	Średni aktualny wiek (SD) [lata]	Hipofosfatemia (%)
KAL	25	11 (44%)	15 (7)	41 (16)	19 (76%)
ALFA	20	9 (45%)	18 (9)	43 (15)	16 (80%)

**Wyjściowe różnice między grupami** Badacze podali, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były podobne między analizowanymi grupami (nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnej z nich)

## Przebieg chorych

Łącznie w badaniu uwzględniono 45 chorych. Wszystkie zaplanowane 7 wizyt kontrolnych ukończyło 44 (97,8%) pacjentów. Wyjątek stanowił 1 pacjent, u którego w 4. miesiącu obserwacji rozpoznano gruźlicę płuc i został z tego względu wykluczony z badania. Analizę PP przeprowadzono w populacji 42 (93,3%) chorych – wykluczono z niej wspomnianego pacjenta z gruźlicą w grupie ALFA, a także chorą w tej samej grupie, która zaszła w ciążę oraz 1 pacjenta z grupy KAL, który miał niski *compliance* od 5. wizyty kontrolnej. Ogółem, 6-miesięczny okres obserwacji ukończyło 93,3% chorych, z czego 96% w grupie KAL i 90% w grupie ALFA.

## Główne wyniki

Skuteczność kliniczna (KAL vs ALFA, p) na końcu badania (*at completion of study*)

Średnie stężenie fosforanów w osoczu (SD) [mg/dl]		
4,9 (SD: 0,6)	5,0 (SD: 0,7)	0,56
Średni 24-godzinny stosunek wapnia/kreatyniny w moczu (SD) [mg/mg]		
0,28 [SD: 0,16]	0,23 [SD: 0,10]	0,29
Liczba chorych z hiperfosfatemią (%)		
76%	75%	0,99
Liczba chorych z hiperkalcurią (%)		
72%	75%	0,99

Nie odnotowano istotnych zmian średniego stężenia fosforanów w ciągu 6-miesięcznego okresu obserwacji ani u pacjentów leczonych kalcytriolem ( $p = 0,23$ ), ani u chorych otrzymujących alfakalcydol ( $p = 0,24$ ). Podobny brak znamienych zmian dotyczył też średniego 24-godzinnego stosunku wapnia/kreatyniny w moczu (odpowiednio  $p = 0,40$  i  $p = 0,12$ ).

## Bezpieczeństwo (KAL vs ALFA, n vs n, p) w 6. mies.

Hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 10,6 mg/dl)	5	2	0,68
Ciężka hiperkalcemia (stężenie wapnia w osoczu > 11,0 mg/dl)	1	2	bd.

## Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

**Saha 2021**

Hipokalcemia (stężenia wapnia w osoczu < 7,0 mg/dl) lub konieczność udzielenia pomocy w nagłych wypadkach	0	0	-
---	---	---	---

**Uwagi**

- Randomizacja blokowa ze stratyfikacją (w celu odpowiedniego zbalansowania liczby pacjentów z hiperfosfatemią i/lub hiperkalcurią) – pacjentów utrzymujących optymalne stężenie wapnia w surowicy podzielono na 4 grupy na podstawie stężenia fosforu i stosunku wapnia/kreatyniny w osoczu: 1) hiperfosfatemią i hiperkalcurią, 2) hiperfosfatemią i brak hiperkalcirii, 3) brak hiperfosfatemii i hiperkalcurią oraz 4) brak hiperfosfatemii i brak hiperkalcirii. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem 4 zestawów numerowanych i seryjnie zapieczętowanych nieprzezroczystych kopert zawierających kod interwencji (przygotowano je uprzednio, stosując mieszany rozmiar bloku, by uzyskać stosunek alokacji 1:1 w każdej z 4 warstw w obu wyróżnionych grupach)
- Ocenę skuteczności w analizowanej próbie wykonano zarówno w populacji ITT, jak i PP. Pierwsza z nich obejmowała chorych poddanych randomizacji do poszczególnych grup leczenia, natomiast druga uwzględniała pacjentów, którzy przestrzegali przydzielonego schematu leczenia i spełnili wszystkie kryteria włączenia do ostatniej zaplanowanej wizyty kontrolnej, zgodnie z protokołem badania. W ramach analizy ITT w przypadku brakujących danych stosowano metodę LOCF. Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji PP
- W badaniu wyróżniono jeszcze kontrolę w postaci osób zdrowych, lecz nie stanowiła ona odpowiedniego komparatora w niniejszej analizie, dlatego nie została opisana

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, opis włączonych badań, charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) włączonych prób, opis wyników skrótowych, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[BADAŃ]	badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie
[PRZEGLĄD]	przeгляд systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu

Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	17
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	18
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	18
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	26
Tabela 6. Ocena jakości badań <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> w skali Jadad.....	27
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .....	28
Tabela 8. Kryteria selekcji pacjentów do badań <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	31
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	32
Tabela 10. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniach <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	35
Tabela 11. Procentowe zmiany stężenia PTH oraz średnie stężenie w poszczególnych punktach czasowych; KAL vs ALFA; badanie <i>Kiattisunthorn 2011</i> .....	38
Tabela 12. Zmiany stężenia PTH oraz średnie stężenie; KAL vs ALFA; <i>Moe 2008</i> .....	39
Tabela 13. Osiągnięcie określonego stężenia PTH; KAL vs ALFA; badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	40
Tabela 14. Pozostałe oceniane parametry laboratoryjne; KAL vs ALFA; badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	41
Tabela 15. Ocena bezpieczeństwa; KAL vs ALFA; badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> i <i>Moe 2008</i> .....	44
Tabela 16. Charakterystyka metodyki badania <i>Saha 2021</i> .....	47
Tabela 17. Ocena jakości badania <i>Saha 2021</i> w skali Jadad.....	48
Tabela 18. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>Saha 2021</i> przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i> .....	48
Tabela 19. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Saha 2021</i> .....	50
Tabela 20. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>Saha 2021</i> .....	51
Tabela 21. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu <i>Saha 2021</i> .....	54
Tabela 22. Ocena głównych punktów końcowych; KAL vs ALFA; badanie <i>Saha 2021</i> .....	55
Tabela 23. Dodatkowe punkty końcowe; KAL vs ALFA; badanie <i>Saha 2021</i> .....	58
Tabela 24. Zużycie leków; KAL vs ALFA; badanie <i>Saha 2021</i> .....	59
Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa; KAL vs ALFA; badanie <i>Saha 2021</i> .....	60
Tabela 26. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych kalcytriolem ( <i>ChPL Detriol 2022</i> ).....	61
Tabela 27. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Detriol.....	66
Tabela 28. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	82

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej



Tabela 29. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	84
Tabela 30. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	84
Tabela 31. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	85
Tabela 32. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	86
Tabela 33. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	86
Tabela 34. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	86
Tabela 35. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	87
Tabela 36. Ocena badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: procentowa zmiana stężenia PTH w 24. tygodniu badania.....	88
Tabela 37. Ocena badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: inne parametry laboratoryjne. ....	89
Tabela 38. Ocena badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo. ....	91
Tabela 39. Ocena badania <i>Moe 2008</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: średnie stężenie PTH (SD) [pmol/l]. ....	93
Tabela 40. Ocena badania <i>Moe 2008</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: inne parametry laboratoryjne. ....	95
Tabela 41. Ocena badania <i>Moe 2008</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo. ....	97
Tabela 42. Ocena badania <i>Saha 2021</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: główne punkty końcowe. ....	99
Tabela 43. Ocena badania <i>Saha 2021</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: dodatkowe punkty końcowe. ....	101
Tabela 44. Ocena badania <i>Saha 2021</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: bezpieczeństwo.....	103
Tabela 45. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	108
Tabela 46. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	108
Tabela 47. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ...	109
Tabela 48. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Kiattisunthorn 2011</i> .....	110
Tabela 49. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Moe 2008</i> .....	113
Tabela 50. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>Saha 2021</i> . ....	115

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	24
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Kiattisunthorn 2011</i> . ....	29
Wykres 3. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Moe 2008</i> . ....	30
Wykres 4. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>Saha 2021</i> .....	49

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- AOTMiT 2016a** Wniosek o objęcie refundacją leku Paricalcitol Teva (paricalcitolum) we wskazaniu: wtórna nadczynność przytarczyc związana z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 3. i 4. oraz w stadium 5. u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydolem. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4350-29/2015. Data ukończenia: 08.01.2016 r.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/145/AWA/145\\_OT\\_4350\\_29\\_PARICALCITOL\\_TEVA\\_AWA\\_2016.01.08.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/145/AWA/145_OT_4350_29_PARICALCITOL_TEVA_AWA_2016.01.08.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- APD Detriol 2022** Analiza Problemu Decyzyjnego. Detriol (kalcytriol) w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej. Kraków 2022.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- ChPL Alfadiol 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfadiol. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- ChPL Detriol 2022** Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol. Dostępne online pod adresem: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 15.11.2022 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- EMA 2022** European Medicines Agency. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en>  
Przeszukiwano pod kątem słów kluczowych Detriol; calcitriol. Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.
- EudraVigilance 2022** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.
- Farmacol 11/2022** Farmacol S.A. Aktualna lista numerów dopuszczeń produktów z importu interwencyjnego. AKTUALIZACJA 08.11.2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.farmacol.com.pl/strefa-apteki/import-interwencyjny/>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- FDA 2022** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>  
Przeszukiwano pod kątem słów kluczowych Detriol  
Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.

### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

- FDA 2022a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>  
Przeszukiwano pod kątem słów kluczowych Detriol; calcitriol. Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.
- Franek 2022** Franek E, Płaczkiewicz-Jankowska E, Kokot F. Niedoczynność przytarczyc. W: Interna – mały podręcznik 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.10.1>.  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kennel 2010** Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):751-7.
- Kiattisunthorn 2011** Kiattisunthorn K, Wutyam K, Indranoi A, Vasuvattakul S. Randomized trial comparing pulse calcitriol and alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16(02.01.1900):277-284.
- Kokot 2022** Kokot F, Franek E. 26.2. Wtórna nadczynność przytarczyc. W: *Kardiologia* 2022.
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Michałus 2022** Michałus I. Krzywica hipofosfatemiczna. W: *Pediatría – podręcznik multimedialny*. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatria/chapter/B42.1.3.38.4.1>.  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- Moe 2008** Moe S, Wazny LD, Martin J. Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis: a randomized, crossover trial. *Can J Clin Pharmacol* 2008; 15(1):e36-43
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264-269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- MZ 22/09/2022** Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie dostępności produktów leczniczych z substancją Alfalcidolum oraz Calcitriolum. PLD.454.64.2022.IM. Warszawa, 22 września 2022. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-dostepnosci-produktow-leczniczych-z-substancja-alfalcidolum-oraz-calcitriolum>

**Detriol (kalcytriol)**

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej

Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.

- Nowicki 2009** Nowicki M. Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. Forum Nefrologiczne 2009; 2(4): 222-226.
- Orphanet 2022** Orphanet. Hypophosphatemic rickets. Dostępne on-line pod adresem: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=en&Expert=437](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=437)  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- RPL 2022** Rejestr Produktów Leczniczych. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>  
Data ostatniego dostępu: 10.11.2022 r.
- Saha 2021** Saha S, Sreenivas V, Goswami . Alfacalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab 2021; 106(7):2092-2102
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
- URPL 2022** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl>  
Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.
- VigiAccess 2022** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Przeszukiwano pod kątem słów kluczowych Detriol; calcitriol. Data ostatniego dostępu: 29.11.2022 r.

#### Detriol (kalcytriol)

w ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc w przebiegu umiarkowanej lub ciężkiej przewlekłej niewydolności nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc oraz dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej