

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

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

Kraków, wrzesień 2015



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....</b>	<b>4</b>
<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Cel i metodyka .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Populacja.....</b>	<b>7</b>
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
2.2. Definicje.....	7
2.3. Etiologia i patogenez.....	7
2.4. Obraz kliniczny .....	8
2.5. Rozpoznanie .....	9
2.6. Przebieg naturalny i rokowanie .....	10
2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa.....	10
2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych .....	11
<b>3. Interwencja oceniana .....</b>	<b>12</b>
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji.....	12
3.1.1. Substancja czynna: mechanizm działania i właściwości farmakokinetyczne.....	12
3.1.2. Wskazania do stosowania .....	13
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania.....	13
3.1.4. Przeciwwskazania.....	15
3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	15
3.1.6. Interakcje.....	16
3.1.7. Przedawkowanie .....	16
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	18
<b>4. Interwencje opcjonalne .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ogólne wytyczne dotyczące leczenia WNP.....	20
4.1.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	21
4.1.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	22
4.1.3. Istniejąca praktyka kliniczna leczenia WNP w Polsce.....	26
4.2. Wybór interwencji opcjonalnych .....	27
4.2.1. Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem .....	27
4.2.2. Naturalny przebieg choroby (BSC).....	29
4.2.3. Cynakalce.....	30
4.2.4. Parykalcitol (w postaci roztworu do wstrzykiwań) .....	33
<b>5. Wyniki zdrowotne .....</b>	<b>36</b>
<b>6. Typ badania .....</b>	<b>37</b>
<b>7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Załącznik.....</b>	<b>39</b>
<b>9. Piśmiennictwo .....</b>	<b>40</b>

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

<b>10. Spis tabel.....</b>	<b>42</b>
----------------------------	-----------

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

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

### Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Funkcja	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### Eksperti kliniczni

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

Data zakończenia analizy: wrzesień 2015 r.

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

#### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Teva Pharmaceuticals Polska

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

## INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	naturalny przebieg choroby (ang. <i>best supportive care</i> )
CAP	PTH aktywujące cyklazę (ang. <i>cyclase activating PTH</i> )
CaSR	Receptory powierzchniowe o dużym powinowactwie do jonów wapnia
CIN	cynakalcet
CIP/PTH(7-84)	PTH inaktywujące cyklazę (ang. <i>cyclase inactivating PTH</i> )
CKD-MBD	zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące PChN (ang. <i>chronic kidney disease-mineral bone disorder</i> ; CKD-MBD)
FGF-23	czynnik wzrostu fibroblastów (ang. <i>fibroblast growth factor-23</i> ) inaczej hormon fosfaturyczny; fosfatonina
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICD-10 N 25.8	Program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych” oraz „Leczenie parykalcitolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych”
iPTH	Natywny parathormon (ang. <i>intact PTH</i> )
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	Organizacja dostarczająca opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań (ang. <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> ; KDOQI)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PAR	Parykalcitol (podawany doustnie)
PAR i.v.	Parykalcitol (podawany dożylnie)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PChN	Przewlekła choroba nerek
PChN-PMK	Powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTH	parathormon
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
WNP	Wtórna (drugorzędowa, nerkowopochodna) nadczynność przytarczyc
VDR	Receptory dla witaminy D (ang. <i>vitamin D receptor</i> )

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

## I. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva® (parykalcytol) w leczeniu pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem oraz z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5 u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2, 3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono: przegląd najważniejszych polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

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

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

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Paricalcitol Teva® (substancja czynna: parykalcytol; kapsułki miękkie), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach refundacji aptecznej.

Populację docelową analizy klinicznej dla parykalcytolu stanowią pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z:

- przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem;
- przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5, poddawani hemodializom lub dializom otrzewnowym, po nieskuteczności terapii alfakalcydołem.

Nieskuteczna terapia alfakalcydołem zdefiniowana została przez eksperta [REDACTED]

Wnioskowana populacja zawiera się w populacji określonej w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania przedmiotowego produktu leczniczego Paricalcitol Teva® [4].

Zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego Paricalcitol Teva®, zarejestrowaną populację stanowią pacjenci z wtórną nadczynnością przytarczyc związaną z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 3 i 4 oraz z przewlekłą niewydolnością nerek stadium 5 poddawani hemodializom lub dializom otrzewnowym.

### 2.2. Definicje

Wtórna (drugorzędowa, nerkowopochodna) nadczynność przytarczyc (WNP) jest pospolitą endokrynopatią; polega na zwiększonym wydzielaniu parathormonu (PTH) przez wtórnie przerośnięte przytarczycy głównie wskutek zmniejszonego napływu jonów wapnia do komórek przytarczyc [5] [6]. Choroba stanowi jedno z kluczowych zaburzeń endokrynych towarzyszących przewlekłej chorobie nerek (PChN; inaczej: przewlekła niewydolność nerek) począwszy od jej wczesnych etapów aż do okresu przewlekłej dializoterapii [7]. WNP zaliczana jest do obrazu klinicznego zespołu określanego przez grono międzynarodowych specjalistów KDIGO (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) jako zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące PChN (ang. *chronic kidney disease-mineral bone disorder*; CKD-MBD; powikłania mineralne i kostne towarzyszące przewlekłej chorobie nerek; PChN-PMK) [8].

### 2.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza wtórnej nadczynności przytarczyc jest bardzo złożona. Do przyczyn WNP w przewlekłej niewydolności nerek zaliczamy:

- retencję fosforanów spowodowaną upośledzoną czynnością wydalniczą nerek; z kolei hiperfosfatemia jest bezpośrednią przyczyną stymulacji wydzielania parathormonu (PTH) i hamowania syntezy aktywnych metabolitów witaminy D;
- upośledzoną supresję wydzielania PTH przez aktywne metabolity witaminy D - przyczyną tego zjawiska są m.in. zmniejszenie liczby receptorów dla witaminy D (VDR) w paratyreoocytach i niedobór aktywnych metabolitów witaminy D;

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

- zmniejszoną liczbę receptorów wapniowych (Ca-R) na paratyreocytach będących przyczyną odhamowania wydzielania PTH przez przytarczycę;
- hipokalcemię spowodowaną hiperfosfatemią i niedoborem witaminy D, będącym przyczyną upośledzonego wchłaniania  $Ca^{2+}$  przez enterocyty;
- upośledzone hamowanie wydzielania PTH przez czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor-23*; FGF23; inaczej hormon fosfaturyczny; fosfatonina) i białko Klotho wskutek zmniejszenia liczby receptorów dla białka Klotho i FGF23 na paratyreocytach [9][10][11].

Rozwój WNP związany jest z upośledzeniem funkcji wydalniczej nerek wskutek ubytku masy czynnej nerki. Niszczenie nefronów następujące w trakcie procesu chorobowego skutkuje słabszym wydalaniem fosforanów, co z kolei powoduje nasilanie się hiperfosfatemii oraz stan hipokalcemii wywołany wiązaniem się anionów fosforanowych z kationami wapnia, w wyniku czego wytrącają się cząsteczki  $CaHPO_4$  i w ten sposób obniżane jest stężenie wapnia zjonizowanego we krwi. Dodatkowo, hiperfosfatemia jest przyczyną zahamowania syntezy witaminy  $D_3$  w nerkach. Na powierzchni komórek głównych przytarczyc znajdują się receptory o dużym powinowactwie do jonów wapnia (CaSR – receptory powierzchniowe o dużym powinowactwie do  $Ca^{2+}$ ) wykazujące dużą wrażliwość na zmiany stężenia jonów wapniowych ( $Ca^{2+}$ ) w płynie zewnątrzkomórkowym – wapń związany z CaSR wpływa zarówno na sekrecję PTH, jak i na proliferację komórek przytarczyc. Niskie stężenie jonów wapnia w osoczu skutkuje wydzielaniem przez gruczoły przytarczyc PTH, by przywrócić prawidłowe stężenie  $Ca^{2+}$  [6].

Wysokie stężenie fosforanów w osoczu jest jednym z najsilniejszych czynników stymulujących syntezę i wydzielanie PTH oraz proliferację komórek przytarczyc, jednak warto również wspomnieć, że rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc z powodu niedoboru witaminy  $D_3$  wykazano u 40% i 80% pacjentów w, odpowiednio, 3 i 4 stadium PChN [6].

Należy pamiętać, że hipokalcemia ma zwykle charakter przejściowy i jest obserwowana tylko na wczesnych etapach upośledzenia czynności nerek – z czasem, w szczególności u chorych dializowanych, zastępowana jest przez zaburzenie przeciwstawne: hiperkalcemię. Hiperkalcemia w takich przypadkach ma jednak głównie charakter jatrogenny i jest wynikiem stosowania przez chorych aktywnych metabolitów witaminy D, preparatów wapnia wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym oraz używania płynu dializacyjnego o dużej zawartości wapnia [7].

Postępujący wzrost stężenia PTH w osoczu chorych z postępującym upośledzeniem funkcji nerek ma wielokierunkowy wpływ na różne organy, co ma związek z obecnością receptorów PTH na np.: osteoklastach tkanki kostnej, komórkach układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego oraz w komórkach systemu endokrynnego. Skutkami nadmiernej sekrecji PTH są: demineralizacja kości i powikłania sercowo-naczyniowe, co z kolei wpływa na wysoką zachorowalność i umieralność pacjentów z PChN [6].

Z WNP związane są też zmiany morfologiczne przytarczyc. W normalnych warunkach komórki przytarczycze rzadko podlegają podziałom, natomiast w stanie hipokalcemii, hiperfosfatemii oraz niedoboru witaminy D szybkość ich podziałów wzrasta, co skutkuje hiperplazją gruczołów przytarczyc [6].

## 2.4. Obraz kliniczny

Zaburzenia mineralno-kostne towarzyszące PChN, do których zaliczana jest WNP, rozpoczynają się zwykle w 3 stadium choroby i wpływają one głównie na metabolizm tkanki kostnej, prowadząc do rozwoju zaburzeń niegdyś określanych jako osteodystrofia nerkowa. Rodzaj tego typu zaburzeń uzależniony jest od ich przyczyn, stadium PChN, szybkości metabolizmu kostnego. Istnieje szeroki zakres objawów wymienionych zaburzeń, do którego zaliczamy: dynamiczną chorobę kości i osteomalację, postać ze zmniejszonym metabolizmem kostnym, postać mieszaną oraz postać ze zwiększoną przemianą kości. Innym następstwem zaburzeń mineralnych towarzyszących PChN, jest: powstawanie zwapnień w tkankach (m.in. w błonie środkowej tętnic i zastawkach serca), co z kolei skutkuje większym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [12].



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

Do klinicznych objawów WNP zaliczane są:

- nasilone bóle kostno-stawowe będące wynikiem rozwiniętej osteodystrofii nerkowej (nazywanej też mocznicową chorobą kości, są to zaburzenia metabolizmu kostnego);
- osłabienie siły mięśni;
- świąd skóry;
- zapalenia okołostawowe;
- zwapnienia pozaszkieletowe;
- angiopatie;
- przerost gruczołów przytarczyc.

Jak już wspomniano, zwapnienia pozaszkieletowe tworzą się w WNP w wyniku wytrącania fosforanów wapnia w stawach, tkankach miękkich, skórze i ścianach tętnic. Mogą być przyczyną powstawania zwłóknień śródmiąższowych w mięśniu sercowym.

Rzadziej obserwowanymi objawami WNP są: dyspepsja, kolka wątrobowa, złamania kości, zaburzenia neurologiczne, zaćma [6][7].

## 2.5. Rozpoznanie

U chorych na PChN zalecana diagnostyka biochemiczna pokrywa się z diagnostyką WNP i opiera się na oznaczaniu w surowicy:

- stężenia natywnego parathormonu (ang. *intact* PTH; iPTH), inaczej zwanego PTH aktywującym cyklazę (ang. *cyclase activating* PTH; CAP) przy zastosowaniu metody immunoradiometrycznej lub immunochemiluminescencyjnej (testy drugiej generacji)
- stężenia całej cząsteczki PTH przy zastosowaniu nowszych metod – tzw. testów trzeciej generacji (kosztowność tych metod ogranicza ich zastosowanie w rutynowej diagnostyce)
- stężenia PTH inaktywującego cyklazę (ang. *cyclase inactivating* PTH; CIP), nazywanego też PTH(7-84)
- stężenia wapnia całkowitego i zjonizowanego
- stężenia fosforanów
- aktywności fosfatazy alkalicznej.

Prawidłowy stosunek CAP/CIP wynosi 1, z kolei w przypadku WNP jest większy od 1. U osób z prawidłową czynnością nerek stężenie iPTH w surowicy wynosi 10-65 pg/ml, natomiast u chorych na WNP zwykle jest to wartość ponad 1000 pg/ml [6][7]. Najnowsze ogólnoświatowe zalecenia grona międzynarodowych specjalistów KDIGO zawierają szeroki zakres „norm” dla stężeń PTH w surowicy u chorych na PChN – według tych wytycznych w piątym okresie PChN u chorych poddawanych dializie dopuszcza się stężenia PTH od 2 do 9 razy większe od normy dla osób z prawidłową czynnością nerek. **W zaleceniach KDIGO nie pojawiły się konkretne wartości, jedynie krotności normy, ze względu na fakt, że na świecie aktualnie w użyciu jest wiele testów oceniających stężenie PTH (w Polsce stosuje się prawie wyłącznie testy drugiej generacji), co skutkuje różnymi wynikami oznaczeń stężenia w zależności od metody – stąd wyniki te muszą być odnoszone do wartości prawidłowych osób zdrowych sprawdzonych tą samą metodą, a nie do konkretnego zakresu wartości [7].**

W WNP stężenie fosforanów może wzrastać kilkakrotnie ponad wartość prawidłową (1,97-3,06 vs. 0,9-1,6 mmol/l), a stężenie wapnia całkowitego jest poniżej górnej granicy normy (2,39-2,55 vs. 2,2-2,6 mmol/l). Aktywność fosfatazy alkalicznej (izoenzymu kostnego) oznaczanej jako wskaźnika pobudzonej czynności osteoklastów, przekracza kilka-kilkadziesiątkrotnie poziom prawidłowy (398-421,7 vs. 30-260 U/l) [6].

Istotne jest, że w przypadku stadium 1 i 2 PChN niezalecane jest monitorowanie i ocena zaburzeń gospodarki mineralnej, poza przypadkami, u których występują zmiany kliniczne i objawy sugerujące wystąpienie takich

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

zaburzeń. Z kolei w przypadku stadiów 3-5 PChN diagnostyka i okresowa ocena przebiegu zaburzeń gospodarki mineralnej zalecana jest z określoną, odpowiednią dla danego stadium, częstością [12]. Dodatkowo, decyzja o podjęciu leczenia powinna być podejmowana głównie w oparciu o obserwacje zmian ocenianych wskaźników biochemicznych, a nie o konkretne wielkości wskaźnika otrzymane podczas jednorazowego badania. Należy również pamiętać, aby otrzymane wyniki oznaczeń odnosić zawsze do normy laboratorium, w którym badanie było wykonywane – w szczególności dotyczy to stężeń PTH, oznaczanymi wieloma różniącymi się metodami. Wyliczanie iloczynu stężeń wapnia i fosforu w surowicy (Ca x P) nie jest zalecane ze względu na problemy związane z interpretacją jego wyników, związane z różną masą atomową każdej z jego składowych.

## 2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

WNP jest zaliczana do chorób postępujących i jest jednym z kluczowych zaburzeń endokrynnych towarzyszących PChN od jej początków do okresu przewlekłej dializoterapii, a także w wielu przypadkach, po przeszczepieniu nerki. Jak już wspomniano, nie należy postrzegać tej choroby jako zaburzenia izolowanego, lecz jako element całego spektrum zaburzeń towarzyszących upośledzeniu czynności wydalniczej nerek – PChN-PMK [7]. Zaburzenia te objawiają się zmianami biochemicznymi najczęściej takimi jak: hipokalcemia, hiperfosfatemia, podwyższone stężenie parathormonu (PTH), fosfatazy alkalicznej oraz czynnika FGF-23, obniżone stężenie 1,25-dihydroksywitaminy D. Wskutek upośledzonej funkcji nerek dochodzi do spadku wydalania fosforu z moczem oraz zmniejszenia zdolności nerek do tworzenia aktywnej formy witaminy D. Gruczoły przytarczyczne wskutek hipokalcemii wydają nadmierne ilości PTH. FGF-23 hamuje powstawanie aktywnej postaci witaminy D oraz wchłanianie zwrotne fosforu w cewce proksymalnej. Wraz z postępem PChN stężenie tego czynnika w surowicy wzrasta.

Po pewnym czasie w przebiegu PChN-PMK dochodzi do oporności receptorów dla witaminy D (ang. *vitamin D receptor*; VDR) i wapnia na przytarczycach oraz ich rozrostu.

Zmiany w strukturze układu kostnego mogą być przyczyną złamań, z kolei zwapnienia w sercu i naczyniach tętniczych związane są ze zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych [11]. Wykazano, że wzrost stężenia fosforanów o 1 mg/dl skutkuje wzrostem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 6 do 8% [13]. Stężenie PTH w surowicy >300 pg/ml wiąże się z większym ryzykiem zgonu [11]. Ponadto, iloczyn Ca x P >72 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> związany jest z 34% wzrostem ryzyka zgonu oraz pojawienia się zwapnień przerzutowych [14]. WNP jest ponadto jedną z przyczyn osteodystrofii nerkowej – choroby często przebiegającej bezobjawowo do momentu dużego zaawansowania zmian – w późnych stadiach pojawiają się bóle kości, stawów, deformacje kości, a także złamania.

## 2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Wtórna nadczynność przytarczyc jest jednym z zaburzeń endokrynologicznych towarzyszących PChN, zatem jakość życia i aktywność zawodowa osób cierpiących na WNP jest bezpośrednio związana także z utrudnieniami związanymi z ograniczeń wynikających z przewlekłej choroby nerek u tych osób [15]. Dzięki rozwojowi przemysłu farmaceutycznego chorzy na PChN żyją obecnie zdecydowanie dłużej zarówno w okresie terapii zachowawczej, jak i podczas leczenia nerkozastępczego. Dodatkowo nowe leki stosowane w PChN wykazują znacznie mniej działań niepożądanych niż starsze terapie, a stosowanie leków o przedłużonym działaniu pozwala na ich jednorazowe przyjmowanie w ciągu doby. Jednak według statystyk 50% chorych przewlekle dializowanych nie przestrzega zaleceń lekarskich i nie stosuje się zarówno do odpowiedniego przyjmowania leków jak i zalecanej diety. U pacjentów takich obserwujemy stałe pogarszanie się stanu fizycznego, a w konsekwencji nasilanie dolegliwości somatycznych i psychicznych, co skutkuje znacznym pogorszeniem jakości życia. Ponadto chorzy na co dzień borykają się z świadomością skrócenia przewidywanej długości życia, kosztami związanymi z nieuleczalną chorobą, izolacją społeczną, a w przypadku pacjentów dializowanych – ze powtarzającą się koniecznością hospitalizacji [16]. Choroba nerek już w okresie zachowawczym wiąże się z wieloma ograniczeniami w funkcjonowaniu pacjentów zarówno w domu jak i w

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

społeczeństwie [17]. Jednak największe zmiany w jakości życia oraz aktywności zawodowej obserwowane są u osób leczonych nerkozastępczo – osoby poddawane hemodializom należą do grupy chorych często dożywcio skazanych na to, aby kilka razy w tygodniu (przez blisko połowę dni w roku) być przez kilka godzin podłączonym do “sztucznej nerki” w szpitalu. Wśród metod nerkozastępczych obok hemodializ (zaliczanych do dializoterapii) wyróżniamy dializę otrzewnową (również rodzaj dializoterapii) oraz transplantację nerki. Hemodializa stanowi najbardziej rozpowszechnioną formę dializoterapii (w Polsce 90% chorych leczonych nerkozastępczo korzysta z hemodializy) – jedynie 10% pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek poddawanych jest dializie otrzewnowej [18]; [19]. Według danych pochodzących z badania *Hornik 2014* przeprowadzonego na pacjentach poddawanych hemodializom, dializom otrzewnowym oraz po przeszczepie nerki, to chorzy po przeszczepie nerki oraz dializowani otrzewnowo mają mniejsze problemy z codziennym funkcjonowaniem niż pacjenci poddawani hemodializom. Status pracy jest również ściśle uzależniony od metody zastosowanego leczenia nerkozastępczego: zdolność do pracy najgorzej oceniali chorzy hemodializowani [17]. Jest to bezpośrednio związane z faktem, że pacjenci hemodializowani zwykle są poddawani trzem zabiegom w ciągu tygodnia, każdy zabieg trwa około 5 godzin, a do czasu zabiegu należy również doliczyć czas dojazdu do stacji dializ [15].

## 2.8. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

U pacjentów z PChN z czasem dochodzi do pojawienia się zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej wskutek upośledzenia funkcji wydalniczych, metabolicznych i wydzielniczych nerek. Zaburzenia takie są następstwem wtórnej nadczynności przytarczyc i pojawiają się zwykle w 3 i 4 stadium PChN. Rozwój wtórnej nadczynności przytarczyc z powodu niedoboru witaminy D<sub>3</sub> wykazano u 40% pacjentów w stadium 3 choroby oraz u 80% osób w 4 stadium PChN. WNP występuje u 20-25% chorych przewlekle dializowanych [6]. Jak już wspomniano, w Polsce 90% chorych leczonych nerkozastępczo korzysta z hemodializy, a jedynie 10% pacjentów poddawanych jest dializie otrzewnowej [18].

Zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych, 10-13% populacji na świecie znajduje się w jednym ze stadiów PChN, co daje szacunkowo 600 milionów osób. Należy mieć na uwadze również stały wzrost liczby chorych w schyłkowym okresie PChN [17]. W Polsce na PChN cierpi ponad 4 miliony osób. Liczba pacjentów potencjalnie wymagających leczenia ze względu na powikłania mineralno-kostne towarzyszące PChN w Polsce wynosi ponad 1,5 miliona osób [11]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że dokładne dane epidemiologiczne dla PChN gromadzone są jedynie w przypadku pacjentów w schyłkowym stadium choroby leczonych nerkozastępczo, natomiast epidemiologia w przypadku osób w pozostałych stadiach choroby jest znacznie trudniejsza do określenia. W obecnej sytuacji można opierać się jedynie na szacunkowym wyliczeniu liczby osób chorych na PChN, według którego w Polsce wśród chorych na PChN 1,66 mln pacjentów znajduje się w 3 stadium choroby, 77 tys. chorych kwalifikuje się do 4 stadium choroby, a 58 tys. do stadium 5 [41][42].

Zgodnie z danymi zawartymi w analizach weryfikacyjnych AOTMiT [30][43] wtórna nadczynność przytarczyc występuje praktycznie u wszystkich osób z CKD w stadiach 3, 4 i 5, stąd liczebność populacji pacjentów, u których można zastosować produkt Paricalcitol Teva® wynosi około 1 795 000 chorych (=100% z WNP wśród chorych z CKD w stadium 3-5). Według opinii eksperta, [REDACTED]

Nie odnaleziono źródeł, które podawałyby konkretne wartości dla poszczególnych wskaźników epidemiologicznych związanych z WNP.

Podsumowując, przewlekła choroba nerek, a co za tym idzie, również wtórna nadczynność przytarczyc, jest problemem znacznie częstszym niż dotychczas przypuszczano [20].

Ostateczna wielkość populacji docelowej zostanie sprecyzowana w Analizie wpływu na Budżet.

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

### 3. INTERWENCJA OCENIANA

#### 3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Paricalcitol Teva® występujący w postaci kapsułek miękkich (zawierających 1 lub 2 µg parykalcitolu) stosowany codziennie (PChN, stadium 3 i 4) lub trzy razy w tygodniu co drugi dzień (PChN, stadium 3, 4 i 5).

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwprzytarczycowe; kod ATC: H05BX02 [4]. W analizie klinicznej, dla uproszczenia, interwencja będzie określana w skrócie jako PAR. W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Paricalcitol Teva® na terytorium Unii Europejskiej [4].

Tabela 1. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu Paricalcitol Teva®

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Paricalcitol Teva®
Substancja czynna	parykalcitol
Postać farmaceutyczna	Kapsułki miękkie
Skład jakościowy i ilościowy	<p>Parykalcitol (każda kapsułka miękka zawiera 1 lub 2 µg parykalcitolu)</p> <p>Substancje pomocnicze:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zawartość kapsułki - etanol bezwodny (każda kapsułka miękka zawiera 1,42 mg etanolu), triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha, butylohydroksytoluen (E 321)</li> <li>otoczka kapsułki – żelatyna, glicerol, woda oczyszczona, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek żółty (E172) oraz żelaza tlenek czerwony (E172) – tylko w przypadku kapsułek miękkich zawierających 2 µg parykalcitolu</li> </ul>
Wygląd produktu leczniczego	<p>Kapsułka 1 µg parykalcitolu: rozmiar 3, podłużna, biała do jasnoszarej, nieprzezroczysta kapsułka miękka, wypełniona klarownym roztworem</p> <p>Kapsułka 2 µg parykalcitolu: rozmiar 3, owalna, jasnopomarańczowa, nieprzezroczysta kapsułka miękka, wypełniona klarownym roztworem</p>
Rodzaj i zawartość opakowania*	Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierającą środek pochłaniający wilgoć zawierające 28 lub 30 kapsułek miękkich*.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21948, 21949
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	25 czerwiec 2014
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	11 lipiec 2015

\*Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie;

#### 3.1.1. Substancja czynna: mechanizm działania i właściwości farmakokinetyczne

Substancją czynną ocenianego produktu leczniczego jest parykalcitol.

##### Mechanizm działania

Parykalcitol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami łańcucha bocznego (D 2) i pierścienia A (19-nor). W przeciwieństwie do kalcytriolu, parykalcitol wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (ang. vitamin D receptor - VDR). Parykalcitol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości.

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

Parykalcytol aktywuje również receptory wrażliwe na wapń w przytarczycach. W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie PTH hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH z minimalnym działaniem na stężenie wapnia i fosforu. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne powodując utrzymanie objętości kości izwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć [4].

#### Wchłanianie leku

Parykalcytol jest dobrze wchłaniany. U zdrowych osób, po podaniu doustnym parykalcytolu w dawce 0,24 µg/kg mc. średnia bezwzględna biodostępność wynosiła około 72%, maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) po 3 godzinach, a pole pod krzywą stężenie-czas ( $AUC_{0-\infty}$ ) – 5,25 ng h/ml (12,60 pmol•h/ml). Średnia bezwzględna biodostępność parykalcytolu u pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym wynosi odpowiednio 79% i 86%, z górną granicą, przy 95% przedziale ufności, wynoszącą odpowiednio 93% i 112%. W badaniu interakcji z pożywieniem przeprowadzonym u zdrowych osób, którym podawano parykalcytol z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub na czczo nie wykazano zmian wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$ . Dlatego też, produkt Paricalcitol Teva kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

U zdrowych osób, wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{0-\infty}$  parykalcytolu zwiększały się proporcjonalnie w zakresie dawkowania 0,06 do 0,48 µg/kg mc. Po podaniu wielokrotnym, codziennie lub trzy razy w tygodniu, u zdrowych osób stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 7 dni.

#### Dystrybucja

Parykalcytol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99%). Stosunek stężenia parykalcytolu w [pełnej] krwi do stężenia w osoczu wynosił średnio 0,54 w zakresie stężeń 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml), co wskazuje, że bardzo mało leku łączy się z komórkami krwi. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu parykalcytolu w dawce 0,24 µg/kg u zdrowych osób wynosiła 34 litry.

#### Biotransformacja

Po podaniu doustnym <sup>3</sup>H-parykalcytolu w dawce 0,48 µg/kg mc. wykazano, że lek macierzysty został w znacznym stopniu zmetabolizowany. Zaledwie 2% dawki zostało wydalone z kałem w niezmienionej postaci, a w moczu nie stwierdzono leku macierzystego. Około 70% radioaktywności zostało wydalone z kałem, a 18% z moczem. Stężenie w ustroju było stężeniem leku macierzystego. W ludzkim osoczu wykryto dwa metabolity parykalcytolu występujące w niewielkich ilościach. Stwierdzono, że jeden metabolit to 24(R)-hydroksyparykalcytol, a drugi pozostał niezidentyfikowany. W zwierzęcym (szczur) modelu zmniejszania stężenia PTH *in vivo* wykazano, że 24(R)hydroksyparykalcytol jest mniej aktywny niż parykalcytol.

#### Eliminacja

U zdrowych osób, średni okres półtrwania parykalcytolu wynosi pięć do siedmiu godzin w badanym zakresie dawkowania 0,06 do 0,48 µg/kg mc. Stopień kumulacji był zgodny z okresem półtrwania i częstotliwością dawkowania. Zabieg hemodializy nie miał zasadniczo wpływu na eliminację parykalcytolu.

### **3.1.2. Wskazania do stosowania**

Paricalcitol Teva® jest wskazany w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) oraz z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym.

### **3.1.3. Dawkowanie i sposób podania**

Dawkowanie produktu Paricalcitol Teva® jest uzależnione od stadium PChN.

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

### PChN, stadium 3 i 4

Paricalcitol Teva stosuje się raz na dobę, codziennie lub trzy razy w tygodniu, co drugi dzień.

#### Dawka początkowa

Dawkę początkową ustala się na podstawie wyjściowego stężenia natywnego parathormonu (iPTH).

**Tabela 2. Dawka początkowa produktu Paricalcitol Teva®**

Wyjściowe stężenie iPTH	Dawka podawana codziennie	Dawka podawana 3 razy w tygodniu*
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 µg	2 µg
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 µg	4 µg

\*Nie podawać częściej niż co drugi dzień

#### Dostosowywanie dawki

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH w surowicy lub osoczu monitorując stężenie wapnia i fosforu w surowicy. W Tabeli 2 przedstawiono proponowany schemat dostosowywania dawki.

**Tabela 3. Dostosowywanie dawki produktu Paricalcitol Teva®**

Stężenie iPTH w stosunku do wartości wyjściowych	Dostosowywanie dawki w odstępach co 2 do 4 tygodni	
	Dawka podawana codziennie	Dawka podawana 3 razy w tygodniu*
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 1 µg	Zwiększyć o 2 µg
Zmniejszone o <30%	Nie zmieniać	Nie zmieniać
Zmniejszone o ≥30%, ≤60%	Nie zmieniać	Nie zmieniać
Zmniejszone o >60%	Zmniejszyć o 1 µg**	Zmniejszyć o 2 µg**
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)		

\*Nie podawać częściej niż co drugi dzień

\*\*Jeśli pacjent przyjmuje codziennie lub trzy razy w tygodniu najmniejszą dawkę, a konieczne jest zmniejszenie dawki, można zmniejszyć częstotliwość podawania

Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy po rozpoczęciu leczenia oraz w okresach dostosowywania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu stężeń Ca x P powyżej 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) należy zmniejszyć dawkę wiążących fosforany produktów zawierających wapń lub je odstawić. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę produktu Paricalcitol Teva lub na jakiś czas przerwać jego stosowanie. Po przerwaniu stosowania, należy wznowić podawanie produktu w mniejszej dawce, gdy stężenie wapnia w surowicy oraz iloczyn stężeń Ca x P osiągną zakres docelowy.

### PChN, stadium 5

Paricalcitol Teva podaje się trzy razy w tygodniu, co drugi dzień.

#### Dawka początkowa

Dawkę początkową produktu Paricalcitol Teva w mikrogramach ustala się na podstawie wyjściowego stężenia iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7]. Początkowa dawka maksymalna wynosi do 32 mikrogramów.

#### Dostosowywanie dawki

Kolejne dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH oraz stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Proponuje się, aby dostosowaną dawkę parykalcitolu w kapsułkach obliczać według następującego wzoru:

Dostosowana dawka (mikrogramy) = aktualne stężenie iPTH (pg/ml)/60,

lub:

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

Dostosowana dawka (mikrogramy) = aktualne stężenie iPTH (pmol/l)/7.

Po rozpoczęciu leczenia, w okresach dostosowywania dawki oraz w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów P450 3A, należy dokładnie monitorować stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Jeśli stwierdza się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy lub zwiększenie iloczynu stężeń Ca x P, a pacjent otrzymuje jednocześnie produkt wiążący fosforany zawierający wapń, można zmniejszyć dawkę tego produktu lub przerwać jego podawanie albo zastosować inny produkt wiążący fosforany, który nie zawiera wapnia.

Jeśli stężenie wapnia w surowicy wynosi  $> 11,0$  mg/dl (2,8 mmol/l) lub iloczyn stężeń Ca x P  $> 70$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) lub stężenie iPTH  $\leq 150$  pg/ml dawkę należy zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramy poniżej dawki obliczonej na podstawie aktualnie wykonanego oznaczenia iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Jeśli jest konieczne kolejne dostosowanie dawki, dawkę parykalcytolu w postaci kapsułek należy zmniejszyć lub przerwać jego stosowanie do czasu powrotu do normy tych parametrów.

Gdy stężenie iPTH zbliża się do zakresu docelowego (150-300 pg/ml), w celu osiągnięcia stabilnego stężenia iPTH może być konieczne niewielkie, indywidualne dostosowanie dawki. W sytuacji, kiedy stężenia iPTH, Ca lub P oznacza się rzadziej niż raz w tygodniu, może być wskazane zachowanie niższej wartości stosunku dawki początkowej do dawki dostosowanej [4].

#### **3.1.4. Przeciwwskazania**

Parykalcytolu nie należy stosować u pacjentów z objawami zatrucia witaminą D, hiperkalcemią lub nadwrażliwością na parykalcytol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku [4].

#### **3.1.5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nadmierne obniżenie stężenia parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości końcowych wymaga monitorowania pacjenta i indywidualnego dostosowywania dawki.

W razie wystąpienia istotnej klinicznie hiperkalcemii, gdy pacjent otrzymuje wiążący fosforany produkt zawierający wapń, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie wiążącego fosforany produktu zawierającego wapń.

Przewlekłej hiperkalcemii może towarzyszyć uogólnione zwapnienie naczyń oraz zwapnienie innych tkanek miękkich.

Hiperkalcemia, bez względu na jej przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozyd naparstnicy ma być podawany jednocześnie z parykalcytolem.

U pacjentów w okresie przeddializacyjnym, parykalcytol, podobnie jak inne aktywatory receptora witaminy D, może zwiększać stężenie kreatyniny w surowicy (a zatem zmniejszać wartość szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego [eGFR]) bez zmiany rzeczywistej wartości współczynnika (GFR).

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

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń Ca x P.

#### **Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych**

Produkt zawiera niewielką ilość etanolu (alkohol), mniej niż 100 mg w jednej kapsułce produktu o dawce 1 mikrogram i 2 mikrogramy [4].

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

### 3.1.6. Interakcje

#### Ketokonazol

Wiadomo, że ketokonazol jest nieswoistym inhibitorem kilku izoenzymów cytochromu P450. Dane uzyskane w badaniach *in vivo* i *in vitro* wskazują na możliwość interakcji ketokonazolu z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania parykalcytolu i ketokonazolu. U zdrowych ochotników badano działanie wielokrotnych dawek ketokonazolu podawanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni na właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu w postaci kapsułek.  $C_{max}$  parykalcytolu zmieniło się minimalnie, ale  $AUC_{0-\infty}$  zwiększyło się około dwukrotnie podczas podawania ketokonazolu. Średni okres półtrwania parykalcytolu wynosił 17,0 godzin w obecności ketokonazolu w porównaniu do 9,8 godzin, gdy podawano sam parykalcytol. Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym lub dożylnym podaniu parykalcytolu maksymalne zwiększenie  $AUC_{0-\infty}$  parykalcytolu będące wynikiem interakcji z ketokonazolem nie powinno zwiększać się bardziej niż około dwukrotnie.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji. Hiperkalcemia, bez względu na jej przyczynę, nasila toksyczne działanie preparatów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy preparat naparstnicy ma być podawany jednocześnie z parykalcytolem.

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń Ca x P.

Duże dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko hiperkalcemii.

Nie należy stosować preparatów zawierających magnez (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku) jednocześnie z preparatami witaminy D, ponieważ wystąpić może hipermagnezemia.

Nie należy długotrwale podawać preparatów zawierających glin (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku, preparaty wiążące fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi witaminę D, ponieważ stężenia glinu we krwi mogą się zwiększyć i wystąpić może toksyczne działanie glinu na kości.

Produkty lecznicze, które zaburzają w jelicie wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczu, takie jak cholestyramina, mogą utrudniać wchłanianie produktu Paricalcitol Teva kapsułki [4].

### 3.1.7. Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Paricalcitol Teva kapsułki może powodować hiperkalcemię, nadmierne wydalanie wapnia z moczem, hiperfosfatemię oraz nadmierne zmniejszenie stężenia parathormonu. Duża podaż wapnia i fosforanów jednocześnie z przyjmowaniem produktu Paricalcitol Teva kapsułki może prowadzić do wystąpienia podobnych nieprawidłowości.

Leczenie pacjentów z istotną klinicznie hiperkalcemią polega na natychmiastowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia parykalcytolem oraz zastosowaniu diety o małej zawartości wapnia, odstawieniu produktów uzupełniających wapń, uruchomieniu pacjenta, zwróceniu uwagi na ewentualne zaburzenia czy wyrównaniu ewentualnych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, ocenie nieprawidłowości w zapisie EKG (niezwykle istotne u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy) oraz w razie potrzeby zastosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej z dializatem, który nie zawiera wapnia.

Do objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia witaminą D związanego z hiperkalcemią zalicza się:

- Wczesne: osłabienie, bóle głowy, senność, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny smak w ustach.
- Późne: jadłowstręt, utrata masy ciała, zapalenie spojówek (wywołane przez zwapnienie), zapalenie trzustki, światłowstręt, wodnisty wyciek z nosa, świąd, wysoka gorączka, zmniejszenie libido, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego krwi, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwapnienie ektopowe.



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

nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, senność, zgon oraz w rzadko występujących przypadkach objawy psychiatryczne.

Należy często oznaczać stężenie wapnia w surowicy aż do czasu przywrócenia normokalcemii. Parykalcytol nie jest w istotny sposób usuwany drogą dializy [4].

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

### 3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Tabela 4. Rekomendacje dotyczące refundacji ocenianej interwencji (parykalcytol)

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Rekomendacje polskie					
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska/2012	Zemplar® (Parykalcytol i.v.)	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (treść programu lekowego wskazuje na stosowanie PAR jako drugiej linii leczenia)	Negatywna	Sprzecznosci między złożonymi analizami wnioskodawcy a projektem PL w przyjętym kształcie
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska/2014	Paricalcitol Fresenius® (Parykalcytol i.v.)	Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (treść programu lekowego wskazuje na stosowanie PAR jako drugiej linii leczenia)	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pomimo sprzeczności między złożonymi analizami wnioskodawcy a projektem programu lekowego w przyjętym kształcie, zwrócono uwagę na brak wysokiej jakości badań dla populacji całkowicie zgodnej z zakładaną;</li> <li>Wykazano możliwość poszerzenia zakresu opcji terapeutycznych i doboru optymalnej terapii dla pacjenta;</li> <li>Zakładane podejście umożliwia konkurencyjne ceny; wpływ na zmniejszenie wydatków płatnika publicznego;</li> <li>Wykazano potwierdzoną skuteczność parykalcytolu i.v..</li> </ul>
Rekomendacje zagraniczne					
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Walia/2009	Zemplar® (Parykalcytol p.o.)	Wtórna nadczynność przytarczyc związana z CKD stadium 3 i 4 oraz CKD stadium 5 u chorych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej (PAR został potraktowany przez wnioskodawcę jako druga linia leczenia, po niepowodzeniu terapii alfa-kalcydołem)	Negatywna	Nie przedstawiono wystarczających dowodów skuteczności klinicznej i opłacalności

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

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [24]	Australia/2011	Zemplar® (Parykalcytol p.o.)	Wtórna nadczynność przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek gdy terapia kalcytriolem nie jest właściwa	Negatywna	Wniosek odrzucony z powodu niepewnych korzyści klinicznych i niepewnej opłacalności
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [25]*	Australia/2009	Zemplar® (Parykalcytol i.v. oraz p.o.)	Wtórna nadczynność przytarczyc u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (stadium 5) poddawanych dializie	Negatywna	Wniosek odrzucony z powodu niepewnych korzyści klinicznych i niepewnej opłacalności; parykalcytol nie spełnia wszystkich kryteriów, umieszczonych w wykazie leków wysokospecjalistycznych
Scottish Medicines Consortium (SMC) [28]	Szkocja/2008	Zemplar® (Parykalcytol p.o.)	Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (stadium 3-5)	Negatywna	Korzyści i działania niepożądane związane ze stosowaniem parykalcytolu w porównaniu do kalcytriolu i alfacalcydolu nie zostały poddane bezpośredniej ocenie. Producent nie przedstawił wystarczająco solidnych dowodów ekonomicznych.
Scottish Medicines Consortium (SMC) [29]	Szkocja/2006	Zemplar® (Parykalcytol i.v.)	Zapobieganie i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie (stadium 5)	Negatywna	Korzyści i działania niepożądane związane ze stosowaniem parykalcytolu podobne do innych analogów witaminy D, z którymi został porównany. Analiza ekonomiczna nie została przedstawiona.

\*PBAC wydał dwie negatywne opinie dla tego samego wskazania w latach 2008 [26] i 2007 [27]

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

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Ogólne wytyczne dotyczące leczenia WNP

Leczenie WNP jest ukierunkowane z jednej strony na korektę zaburzeń gospodarki wapniowej, fosforanowej oraz leczenie niedoboru aktywnej witaminy D (czyli czynniki wpływające na wzrost wydzielania PTH), a z drugiej strony na komórki przytarczyc wydzielające PTH poprzez hamowanie wytwarzania PTH i redukcję masy czynnej przytarczyc (zastosowanie leczenia zabiegowego).

Terapię WNP można podzielić na trzy etapy (Tabela 5. Etapy terapii WNP u pacjentów z PChN (wg Saliba 2009 [14]).

Etap I: celem jest osiągnięcie prawidłowego zakresu stężeń wapnia i fosforanów, tak aby odpowiadały one zakresom przyjętym dla poszczególnych stadiów zaawansowania PChN;

Etap II: celem jest kontrolowanie stężenia PTH i witaminy D przy pomocy kalcymimetyków (cynakalcet) i/lub aktywnej witaminy D (kalcytriol) lub analogów witaminy D (parykalcitol, alfakalcitol, dokserkalciferol). Jeżeli stężenia wapnia i fosforu w osoczu są blisko górnej granicy normy, powinno się rozważyć zastosowanie cynakalcetu. Natomiast, gdy stężenie wapnia jest bliżej dolnej granicy normy, lepszym wyborem są analogi witaminy D [7][14].

Etap III: Dostosowywanie dawek substancji wiążących fosforany, kalcymimetyków oraz analogów witaminy D, w taki sposób, aby osiągnąć docelowe wartości stężeń wapnia, fosforanów i PTH we krwi (zgodne z zaleceniami normatywnymi organizacji dostarczającej opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań (ang. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KDOQI*) [6][7][14].

Tabela 5. Etapy terapii WNP u pacjentów z PChN (wg Saliba 2009 [14])

Etapy terapii	Zastosowane podejście terapeutyczne	Cele terapii
I	Dieta niskofosforanowa; czynniki wiążące fosforany	Osiągnięcie prawidłowego zakresu stężenia wapnia i fosforanów (zależnie od stadium PChN)
II	Cynakalcet; witamina D i jej analogi (kalcytriol, parikalcytol, doksekarcyferol)	Osiągnięcie prawidłowego stężenia PTH (zależnie od stadium PChN)
III	Modyfikacje dawek	Osiągnięcie zgodnych z wytycznymi KDOQI wartości stężeń wapnia, fosforanów i PTH we krwi

Stosowanie witaminy D w postaci aktywnej ma jednak wadę – hormon ten zwiększa wchłanianie z przewodu pokarmowego wapnia i fosforu, co z kolei może skutkować zwapnieniami w sercu i w naczyniach. Z związku z powyższym, chorym należy podawać aktywne metabolity witaminy D (kalcytriol, alfakalcitol) lub najlepiej pochodne nowej generacji (parykalcitol, doksekarcyferol), które są bardziej swoiste wobec receptorów w komórkach nerek, niż w komórkach jelita cienkiego.

Kalcymimetyki (do których należy cynakalcet) są najnowszymi lekami stosowanymi w leczeniu WNP. Są to czynniki, które wybiórczo pobudzają receptory wapniowe w komórkach przytarczyc i w ten sposób (poprzez działanie agonistyczne) zmniejszają tempo syntezy i uwalniania PTH. Wskazaniem do stosowania kalcymimetyków jest WNP u chorych dializowanych w 5 stadium choroby ze stężeniem PTH > 300 pg/ml i

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

stężeniem wapnia całkowitego w surowicy >8,4 mg/dl [6][7]. U pacjentów we wcześniejszych okresach PChN, którzy nie są dializowani, cynakalcet (jedyne dostępne obecnie preparat z grupy kalcymimetyków – wprowadzony do leczenia w 2004 roku) nie jest zalecany, głównie z powodu zwiększonego ryzyka hipokalcemii i podwyższonego stężenia fosforu w surowicy zaobserwowanego podczas badań klinicznych z zastosowaniem tego leku [7].

W przypadku braku skuteczności terapii farmakologicznej, stosowana jest paratyroidektomia, czyli chirurgiczne usunięcie przytarczyc (częściowe lub całkowite) z jednoczesną autotransplantacją komórek przytarczyc. Paratyroidektomia w Polsce wykonywana jest zaledwie u kilku procent chorych dializowanych. Zabieg wykonuje się jedynie w przypadku ciężkiej WNP odpornej na farmakoterapię (stężenie PTH >800 pg/ml – 88 pmol/l) przy jednoczesnym współwystępowaniu hiperkalcemii i/lub hiperfosfatemii i/lub wysokiego iloczynu wapniowo-fosforanowego [6] [7]

#### 4.1.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia WNP w oparciu o Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych PChN (PChN-PMK) [12] oraz w oparciu o Stanowisko Ekspertów w sprawie stosowania parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3-4 stadium [11].

Polskie wytyczne w oparciu o ww. stanowisko z 2010 roku [12] są bardzo podobne do wytycznych zagranicznych, jednak uwzględniają różnice w zakresie epidemiologii i patogenezы chorób nerek w naszym kraju, ograniczoną dostępność środków jakimi dysponuje system opieki zdrowotnej, a także zakres badań diagnostycznych przeprowadzanych rutynowo. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii, dotyczące rozpoznawania i leczenia PChN-PMK dotyczy najczęściej spotykanych w praktyce nefrologicznej problemów związanych z terapią zaburzeń PMK w terapii PChN o różnym stopniu zaawansowania [12]. W przypadku WNP terapia podzielona jest na dwa schematy postępowania w zależności od stadium PChN:

##### Stadium 3 i 4 PChN

W tym przypadku nie określono optymalnych stężeń PTH w surowicy, zakłada się, że są one zbliżone do wartości prawidłowych. Gdy zwiększają się ponad normę, należy skupić się na leczeniu zaburzeń mogących być tego przyczyną, czyli: hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D, poprzez zastosowanie: ograniczenia podaży fosforu w diecie, leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, suplementacji wapnia i preparatów witaminy D – najpierw w postaci nieaktywnej, a w przypadku oporności na leczenie w postaci aktywnej. Należy mieć na uwadze, że aktywne analogi witaminy D nowej generacji (w tym parykalcytol) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż leki starej generacji (np. alfakalcydol). W PChN stadium 3 i 4 nie ustalono wskazań do stosowania kalcymimetyków, natomiast w przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc odpornej na farmakoterapię z wykorzystaniem preparatów aktywnej witaminy D i progresji zmian kostnych należy rozważyć zabieg paratyroidektomii [11][12].

Według Stanowiska Ekspertów z 2015 roku, w 3 i 4 stadium PChN optymalne wartości PTH w surowicy nie są znane, jednak powinny być zbliżone do normy laboratoryjnej i nie powinny przekraczać 120 pg/ml. Eksperci rekomendują regularne oznaczanie stężenia PTH, wapnia całkowitego oraz fosforu w surowicy, począwszy od 3 stadium choroby [11].

##### Stadium 5 PChN

Dopuszczalne zakresy stężenia PTH w surowicy wynoszą 2-9-krotność górnej granicy normy laboratoryjnej. W przypadku szybkich zmian stężenia PTH, należy określić ich kierunek i podjąć działania mające na celu zapobieganie przekraczaniu zalecanych wartości. W przypadku, gdy stężenie PTH jest większe od podanych norm lub szybko wzrasta, należy zastosować:

- Kalcytriol, alfakalcydol lub aktywne analogi witaminy D nowej generacji;

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

- Kalcymimetyk, szczególnie u pacjentów po zabiegach operacyjnych paratyreoidektomii z nawrotem choroby lub chorych z gruczolakami przytarczyc, u których nie można zastosować leczenia operacyjnego ze względu na przeciwwskazania;
- Leczenie skojarzone z użyciem aktywnego analogu witaminy D i kalcymimetyku (szczególnie w przypadku braku skuteczności jednego z wymienionych leków).

Przy wyborze leku należy brać pod uwagę, obok stężenia PTH, także stężenie wapnia i fosforu w surowicy. Podczas stosowania leków obniżających stężenie PTH dobór leku wiążącego fosforany musi uwzględniać zwiększone ryzyko równoczesnego wystąpienia hipokalcemii lub hiperkalcemii. W przypadku wystąpienia hipokalcemii i/lub hiperfosfatemii należy zredukować dawkę preparatów witaminy D lub przerwać ich stosowanie. W przypadku hipokalcemii należy zredukować dawkę lub przerwać stosowanie kalcymimetyku.

W sytuacji spadku stężenia PTH w surowicy poniżej 2-krotności górnej granicy normy należy zredukować dawkę lub wstrzymać stosowanie kalcytriolu lub innej aktywnej postaci witaminy D i/lub kalcymimetyku. Jeżeli jednocześnie zaobserwowano hiperfosfatemie, należy ją korygować poprzez zastosowanie jedynie doustnych bezwapniowych preparatów wiążących fosforany.

W przypadku ciężkiej nadczynności przytarczyc odpornej na farmakoterapię z wykorzystaniem skojarzenia aktywnej witaminy D z kalcymimetykiem i progresji zmian kostnych należy rozważyć, podobnie jak w przypadku stadium 3 i 4 PChN, zabieg paratyreoidektomii [12].

#### **4.1.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej**

W tabeli poniżej zebrano przegląd najważniejszych zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z WNP odnalezionych podczas przeszukiwania medycznych baz danych i stron internetowych. Są to wytyczne organizacji zajmującej się ogólną poprawą leczenia chorób nerek (ang. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*; KDIGO) z 2009 roku [33], wytyczne japońskiego towarzystwa dla dializoterapii (ang. *Japanese Society for Dialysis Therapy*; JSDT) z 2008 roku [34], wytyczne Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*; NICE) z 2007 roku [35], wytyczne organizacji dostarczającej opartych na faktach praktycznych wytycznych klinicznych dla wszystkich stadiów choroby nerek i związanych z nimi powikłań (ang. *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*; NKF KDOQI) z 2005 roku [36] oraz wytyczne NKF KDOQI z 2003 roku [37].

**Tabela 6. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z WNP**

Organizacja/Rok/ Kraj/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
-------------------------------------	------------------------------------

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

Organizacja/Rok/ Kraj/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
KDIGO 2009 Międzynarodowe [33]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium 3-5 PChN bez dializ               <ul style="list-style-type: none"> <li>• W rozpatrywanym przypadku nie ma określonych optymalnych stężeń PTH w surowicy. W sytuacji, gdy stężenie iPTH zwiększa się ponad normę, sugerowane jest w pierwszej kolejności rozpatrzenie u chorych zaburzeń mogących być tego przyczyną, czyli: hiperfosfatemii, hipokalcemii i niedoboru witaminy D – w przypadku potwierdzenia tych zaburzeń rekomendowane jest zastosowanie: ograniczenia podaży fosforu w diecie, leków wiążących fosforany, suplementacji wapnia i/lub preparatów witaminy D;</li> <li>• W sytuacji, gdy stężenie PTH w surowicy stale wzrasta i jego wartość jest stale wyższa od dopuszczalnych norm pomimo zastosowania wyżej wymienionych rekomendacji, sugerowane jest wdrożenie do leczenia kalcytriolu/analogów witaminy D.</li> </ul> </li> <li>• Stadium 5 PChN               <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie iPTH powinno mieścić się w zakresie wartości stanowiących 2-9-krotność górnej granicy normy, w przypadku przekroczenia wymienionego zakresu wartości stężenia iPTH należy zmienić leczenie;</li> <li>• w przypadku podwyższonego lub rosnącego poziomu PTH rekomendowane jest zastosowanie kalcytriolu, analogów witaminy D lub kalcymimetyków lub zastosowanie kombinacji kalcymimetyków i kalcytriolu/analogów witaminy D w celu jego obniżenia;</li> <li>• przy doborze leczenia należy brać pod uwagę stężenia wapnia i fosforu w surowicy, a także inne zmiany związane z powikłaniami mineralnymi i kostnymi PChN;</li> <li>• dawkowanie wapniowych i niewapniowych związków wiążących fosforany należy odpowiednio dostosować, aby leczenie nie naruszało stężeń fosforu i wapnia;</li> <li>• w przypadku wystąpienia hiperkalcemii rekomendowane jest odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcytriolu/analogów witaminy D;</li> <li>• w przypadku wystąpienia hiperfosfatemii sugerowane jest odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcytriolu/analogów witaminy D;</li> <li>• w przypadku wystąpienia hipokalcemii sugerowane jest odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcymimetyków (należy wziąć pod uwagę nasilenie choroby, stosowanie innych leków oraz objawy kliniczne);</li> <li>• w sytuacji, gdy stężenie PTH spadnie 2-krotnie poniżej górnej granicy właściwego zakresu stężeń, sugerowane jest odstawienie lub zmniejszenie dawki kalcytriolu/analogów witaminy D i/lub kalcymimetyków;</li> <li>• w przypadku PChN stadium 3-5 z ciężką nadczynnością przytarczyc nie odpowiadającą na leczenie farmakologiczne, sugerowany jest zabieg paratyreoidektomii</li> </ul> </li> </ul>
NICE 2007 Wielka Brytania [35]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia WNP ma na celu kontrolę poziomu fosforanów, wapnia i PTH. Standardowo rekomendowana jest: modyfikacja diety – zmniejszenie spożycia fosforanów, stosowanie związków wiążących fosforany, stosowanie analogów witaminy D (hydroksylowane sterole witaminy D: kalcytriol i alfacalcidol, syntetyczny analog witaminy D: parykalcitol), modyfikacja schematu leczenia dializacyjnego. W ciężkich przypadkach należy rozpatrzyć zabieg częściowej lub całkowitej paratyreoidektomii.</li> <li>• W przypadku osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie cynakalcet nie jest zalecany jako standardowa terapia WNP. Wyjątkiem są chorzy z wysoce niekontrolowanym stężeniem iPTH (&gt;85 pmol/l [800 pg/ml]) opornym na leczenie standardowe oraz z normalnym lub wysokim stężeniem wapnia w surowicy, a także chorzy, u których występują przeciwwskazania do chirurgicznego usunięcia przytarczyc – w wymienionych przypadkach cynakalcet jest rekomendowany do leczenia WNP.</li> <li>• Odpowiedź na leczenie powinna być regularnie monitorowana, a kontynuacja terapii rekomendowana jest tylko wówczas, gdy zmniejszenie stężenia iPTH w osoczu wynosi <math>\geq 30\%</math> w ciągu 4 miesięcy leczenia (należy uwzględnić odpowiednie zwiększenie dawki).</li> </ul>
NKF KDOQI 2005 USA [36]	Stadium 2-4 PChN <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia kalcytriolem rekomendowana jest w sytuacji, gdy stężenie 25-hydroksy witaminy D (witaminy 25(OH)D) w surowicy wynosi <math>&gt;30</math> ng/mL (75 nmol/L), a stężenie PTH przekracza zakres normy dla danego stadium PChN;</li> <li>• Aktywne sterole witaminy D rekomendowane są tylko u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy wynoszącym <math>&lt;10</math> mg/dL (2.37 mmol/L) oraz ze stężeniem fosforu</li> </ul>

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

Organizacja/Rok/ Kraj/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>w surowicy mniejszym niż górny zakres normy (wyznaczony odpowiednio dla wieku pacjenta);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Po rozpoczęciu leczenia aktywnymi sterolami witaminy D, stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być mierzone co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie przynajmniej raz na trzy miesiące, również stężenie PTH w surowicy powinno być mierzone co najmniej co trzy miesiące;</li> <li>• Dawkowanie aktywnych sterolów witaminy D powinno być zgodne z następującymi schematami:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku gdy stężenie PTH spadnie do poziomu poniżej zakresu normy wyznaczonego dla odpowiedniego stadium PChN, terapia aktywnymi sterolami powinna być wstrzymana do momentu, kiedy stężenie PTH w surowicy nie wzrośnie powyżej pożądanego zakresu, a następnie powinna zostać wznowiona z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki aktywnych form witaminy D. Jeżeli wcześniej stosowano dawkę aktywnej formy witaminy D wynoszącą poniżej 0,25 µg w kapsułce lub 0,05 µg w postaci cieczy, rekomendowane jest stosowanie leku co drugi dzień;</li> <li>○ W sytuacji, gdy stężenie wapnia w surowicy przekracza 10,2 mg/dL (2,37 mmol/L) terapia aktywnymi sterolami witaminy D powinna być wstrzymana dopóki stężenie wapnia w surowicy nie spadnie do &lt;9,8 mg/dL (2,37 mmol/L) – wówczas leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki. W sytuacji, gdy stosowana dawka aktywnej formy witaminy D była najniższą z możliwych, rekomendowane jest podawanie leku co drugi dzień;</li> <li>○ W sytuacji, gdy stężenie fosforu w surowicy wzrośnie powyżej górnego zakresu normy odpowiedniego dla danego wieku, terapia aktywną postacią witaminy D powinna być wstrzymana – należy rozpocząć stosowanie leków wiążących fosforany lub zwiększyć ich dawki do momentu, gdy stężenie fosforu w surowicy spadnie do poziomu zgodnego z normą, a następnie wznowić leczenie aktywnym sterolem witaminy D w dawce zmniejszonej o połowę w stosunku do wyjściowej.</li> </ul> </li> <li>• Dawki aktywnych sterol witaminy D powinny być dobierane w zależności od stężenia PTH, wapnia i fosforu w surowicy oraz odpowiednio do wagi pacjenta;</li> <li>• W sytuacji, gdy poziom PTH nie zmniejszył się o co najmniej 30% po 3 pierwszych miesiącach terapii oraz gdy stężenia wapnia i fosforu w surowicy mieszczą się w zakresach docelowych odpowiednich dla danego stadium PChN, dawka stosowanych aktywnych steroli witaminy D powinna być zwiększona o 50%. Stężenia PTH, wapnia i fosforu powinny być mierzone wówczas co miesiąc przez trzy kolejne miesiące.</li> <li>• Stadium 5 PChN u osób dializowanych             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gdy stężenie PTH &gt;300 pg/mL, rekomendowane jest podawanie pacjentom aktywnej formy witaminy D (kalcytriol) w celu redukcji stężenia PTH do wartości 200-300 pg/ml;</li> <li>• Przerwywane podawanie kalcytriolu dożylnie lub doustnie jest bardziej efektywne w redukcji stężenia PTH w osoczu, niż codzienne doustne;</li> <li>• Gdy rozpoczynana jest terapia witaminą D lub zwiększana jest jej dawka, stężenie wapnia i fosforu w osoczu powinno być mierzone co 2 tygodnie podczas pierwszego miesiąca, a następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone raz na miesiąc przez co najmniej 3 miesiące i następnie co najmniej raz na 3 miesiące, aż do uzyskania wartości docelowych;</li> <li>• W sytuacji, gdy poziom PTH nie zmniejszył się o co najmniej 30% po 3 pierwszych miesiącach terapii oraz gdy stężenia wapnia i fosforu w surowicy mieszczą się w zakresach docelowych odpowiednich dla danego stadium PChN, dawka stosowanych aktywnych steroli witaminy D powinna być zwiększona o 50%. Stężenia PTH, wapnia i fosforu powinny być mierzone wówczas co miesiąc przez trzy kolejne miesiące;</li> <li>• Terapia aktywną formą witaminy D powinna być zintegrowana ze zmianami w stężeniu wapnia, fosforu i PTH w osoczu;</li> <li>• Zabieg paratyreoidektomii powinien być rozważony u chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 1000 pg/ml (110 pmol/l) i deformacjami kości, związanymi z oporną na leczenie hiperkalcemią</li> </ul> </li> </ul>



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

Organizacja/Rok/ Kraj/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
	i/lub hiperfosfatemią; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą częściowej lub całkowitej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</li> <li>• Stadium 5 PChN u osób z dializami otrzewnowymi               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Początkowe dawki kalcytriolu (0,5-1 µg) mogą być stosowane 3 razy tygodniowo. Alternatywą jest codzienne stosowanie kalcytriolu w dawce 0,25 µg.</li> </ul> </li> </ul>
NKF KDOQI 2003 USA [37]	Stadium 3 i 4 PChN <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia aktywną formą witaminy D (kalcytriol, alfakalcydol, dokserkalcyferol) rekomendowana jest w sytuacji, gdy stężenie 25-hydroksywitaminy D (witaminy 25(OH)D) w surowicy wynosi &gt;30 ng/mL, a stężenie PTH przekracza zakres normy dla danego stadium PChN (dla stadium 3: &gt;70 pg/mL, dla stadium 4: &gt;110 pg/mL);</li> <li>• Aktywne postacie witaminy D rekomendowane są tylko u pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy wynoszącym &lt;9,5 mg/dL oraz ze stężeniem fosforu w surowicy &lt;4,6 mg/dL;</li> <li>• Aktywne formy witaminy D nie powinny być stosowane u osób z szybko pogarszającymi się funkcjami nerek;</li> <li>• podczas leczenia aktywnymi formami witaminy D, stężenia wapnia i fosforu w surowicy powinny być mierzone co miesiąc przez 3 miesiące, a następnie przynajmniej raz na trzy miesiące. Stężenie PTH w surowicy powinno być mierzone przynajmniej co trzy miesiące przez pół roku, a następnie co 3 miesiące;</li> <li>• Dawkowanie aktywnych form witaminy D powinno być zgodne z następującymi schematami:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ W przypadku gdy stężenie PTH spadnie do poziomu poniżej zakresu normy wyznaczonego dla odpowiedniego stadium PChN, terapia aktywnymi sterolami powinna być wstrzymana do momentu, kiedy stężenie PTH w surowicy nie wzrośnie powyżej pożądanego zakresu, a następnie powinna zostać wznowiona z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki aktywnych sterol witaminy D. W przypadku, gdy u pacjenta stosowano najniższą dzienną dawkę leku; wytyczne rekomendują stosowanie tej dawki co drugi dzień;</li> <li>○ W sytuacji, gdy stężenie wapnia w surowicy przekracza 9,5 mg/dL (2,37 mmol/L) terapia aktywnymi formami witaminy D powinna być wstrzymana dopóki stężenie wapnia w surowicy nie spadnie do &lt;9,5 mg/dL (2,37 mmol/L) – wówczas leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem połowy wcześniejszej dawki. W sytuacji, gdy stosowano najniższą dzienną dawkę leku, rekomendowane jest podawanie go co drugi dzień;</li> <li>○ W sytuacji, gdy stężenie fosforu w surowicy wzrośnie &gt;4,6 mg/dL (1,49 mmol/L), terapia aktywną postacią witaminy D powinna być wstrzymana – należy rozpocząć stosowanie leków wiążących fosforany lub zwiększyć ich dawki do momentu, gdy stężenie fosforu w surowicy spadnie do ≤4,6 mg/dL (1,49 mmol/L), a następnie wznowić leczenie aktywnym steroidem witaminy D bez zmian dawki.</li> </ul> </li> </ul>
	Stadium 5 PChN u osób dializowanych <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jeżeli stężenie PTH jest wyższe niż 300 pg/ml (33 pmol/l), chorzy powinni przyjmować aktywną formę witaminy D (np. kalcytriol, alfakalcydol, parykalcytol lub dokserkalcyferol), aby zredukować stężenie PTH do wartości docelowych 150-300 pg/ml (16,5-33 pmol/l);</li> <li>• Przerwywane dożylne podawanie kalcytriolu efektywniej redukuje stężenie PTH w osoczu, niż codzienne podawanie jego formy doustnej;</li> <li>• U chorych, u których skorygowane stężenia wapnia i fosforu w osoczu są nadal powyżej normy, może być uzasadnione wypróbowanie alternatywnych analogów witaminy D, takich jak parykalcytol czy dokserkalcyferol;</li> <li>• Podczas rozpoczynania terapii witaminą D lub zwiększania dawki tej witaminy powinno się monitorować stężenie wapnia i fosforu w osoczu co najmniej co 2 tygodnie przez okres 1 miesiąca i następnie co miesiąc. Stężenie PTH w osoczu powinno być mierzone co miesiąc przez co najmniej 3 miesiące a następnie co 3</li> </ul>

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

Organizacja/Rok/ Kraj/Referencja	Zalecenia postępowania klinicznego
JSDT 2008 Japonia [34]	<p>miesiące, aż do osiągnięcia wartości docelowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych leczonych aktywną formą witaminy D, zarządzanie dawką tej witaminy powinno być zintegrowane ze zmianami stężeń wapnia, fosforu oraz PTH w osoczu;</li> <li>• U chorych z poważną nadczynnością przytarczyc (stałe stężenie PTH powyżej 800 pg/ml (88 pmol/l), związaną z oporną na leczenie hiperkalcemią i/lub hiperfosfatemią zaleca się wycięcie przytarczyc;</li> <li>• Efektywne chirurgiczne leczenie poważnej nadczynności przytarczyc może być osiągnięte za pomocą częściowej lub całkowitej paratyreoidektomii z autotransplantacją tkanki przytarczyc.</li> </ul> <p>• Stadium 5 PChN u osób z dializami otrzewnowymi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dawki kalcytriolu (0,5-1 µg) lub dokserkalcyferolu mogą być stosowane 2 lub 3 razy tygodniowo. Alternatywą jest codzienne stosowanie kalcytriolu w dawce 0,25 µg;</li> <li>• U chorych leczonych aktywną formą witaminy D, zarządzanie dawką tej witaminy powinno być zintegrowane ze zmianami stężeń wapnia, fosforu oraz PTH w osoczu.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W sytuacji, gdy stężenie iPTH znacznie przekracza górną granicę normy, a stężenie fosforu i wapnia w surowicy znajduje się poniżej górnej granicy normy, rekomendowane jest zastosowanie preparatów aktywnej formy witaminy D w celu obniżenia stężenia PTH;</li> <li>• Terapie wspierające, w postaci doustnych niewapniowych leków, wiążących fosforany, diety i dializatu zawierającego 2,5mEq/l wapnia, mogą być pomocne w celu zwiększenia bezpieczeństwa terapii aktywną formą witaminy D. Brak jednak dowodów naukowych, że włączenie tych terapii wspierających zapewni lepsze rokowanie dla chorych dializowanych;</li> <li>• Terapię aktywną formą witaminy D uznaje się za skuteczną, gdy stężenia krążącego we krwi fosforu, wapnia i PTH utrzymują się jednocześnie w granicach normy. W sytuacjach opornej na leczenie farmakologiczne wtórnej nadczynności przytarczyc nie należy kontynuować bezcelowego leczenia chorego aktywną postacią witaminy D. W takich sytuacjach należy rozważyć interwencyjną terapię przytarczyc (np. ich usunięcie). Czasami przydatne jest przewidzenie długoterminowej skuteczności przyjmowania aktywnej formy witaminy D przed lub podczas leczenia. W tym celu stosuje się często USG przytarczyc.</li> </ul>

### 4.1.3. Istniejąca praktyka kliniczna dotycząca leczenia WNP w Polsce

#### Pacjenci w 3-4 stadium PchN oraz pacjenci w 5 stadium PchN z dializami otrzewnowymi

Zgodnie z opinią eksperta, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### **Pacjenci w 5 stadium PChN hemodializowani**

Zarówno polskie jak również zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia WNP nie szeregują dostępnych opcji terapeutycznych, stawiając możliwość wymiennego stosowania aktywnych form witaminy D (tj. alfakalcydolu, parykalcytolu). Jednakże zgodnie z informacjami przekazanymi przez eksperta [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Obecna praktyka kliniczna przedstawiona przez eksperta [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Podczas wyboru sposobu terapii należy kierować się stężeniem wapnia w surowicy: jeżeli jego wartość jest bliska dolnej połowie zakresu normy (8,5-9,5 mg/dl) wówczas sugerowanym lekiem jest parykalcitol, natomiast w przypadku wartości odpowiadających górnej połowie zakresu normy (9,6-10,5 mg/dl) a także w przypadku wystąpienia hiperkalcemii sugerowanym wyborem jest cynakalcet [30].

## **4.2. Wybór interwencji opcjonalnych**

### **4.2.1. Wybór komparatorów wraz z uzasadnieniem**

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3], oraz ustalone przez Agencję Wytyczne HTA [1].

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2][3]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy także wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach.

Jako potencjalne komparatory dla parykalcitolu rozważano leki najczęściej stosowane w praktyce klinicznej, rekomendowane przez obowiązujące polskie i zagraniczne wytyczne leczenia WNP. W wyborze potencjalnego komparatora uwzględniano również status refundacyjny leku oraz jego wskazanie, a także dostępność randomizowanych badań klinicznych oceniających daną interwencję.

Analizowane populacje stanowią wyselekcjonowane grupy pacjentów: chorzy z WNP związaną z PChN 3 i 4 stadium oraz chorzy z WNP związaną z PChN 5 stadium, poddawani hemodializom lub dializom otrzewnowym, u których nie zaobserwowano poprawy stanu zdrowia po zastosowaniu alfakalcydolu. Według polskich wytycznych w przypadku populacji w 3 i 4 stadium PChN w leczeniu WNP w pierwszej kolejności zaleca się ograniczenie podaży fosforu w diecie, zastosowanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym, suplementację wapnia i preparatów witaminy D – najpierw w postaci nieaktywnej, a w przypadku oporności na leczenie w postaci aktywnej. Wytyczne zwracają uwagę na fakt, że aktywne analogi witaminy D nowej generacji (w tym parykalcitol) wydają się mieć mniejsze działanie hiperkalcemiczne niż leki starej generacji (np. alfakalcydol), nie podają natomiast informacji dotyczącej ustaleń co do wskazań do stosowania kalcymimetyków.

Wytyczne zagraniczne wśród preparatów aktywnej witaminy D obok alfakalcydolu wymieniają także kalcytriol, jednak lek ten nie jest aktualnie dostępny w Polsce, ze względu brak przedłużenia wydanego dopuszczenia do obrotu.

Z powyższego wynika, iż zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia WNP nie szeregują stosowania poszczególnych analogów witaminy D. Jednakże w opinii ekspertów medycznych

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

zajmujących się leczeniem WNP w Polsce w praktyce klinicznej parykalcytol stosowany jest jako II linia terapii po niepowodzeniu alfakalcydołem we wszystkich wnioskowanych wskazaniach [21, 22, 44].

Zgodnie z opinią eksperta [REDACTED]

Wymogi formalno-prawne stawiane analizom HTA nakładają na autorów raportów HTA obowiązek porównania się, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku z inną technologią opcjonalną. W przypadku braku aktywnego leczenia w danym wskazaniu należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby.

Zgodnie z opinią eksperta [REDACTED]

W opinii eksperta [REDACTED]

[REDACTED] Dlatego też jako komparator wybrano opcje najlepszego możliwego leczenia wspomagającego/doraźnego łagodzącego objawy choroby – best supportive care.

**W leczeniu II linii WNP (po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia alfakalcydołem) u pacjentów będących w 5 stadium choroby nerek poddawanych hemodializom, zgodnie z praktyką kliniczną stosuje się parykalcytol podawany dożylnie lub cynakalcet.** Biorąc pod uwagę, iż są to finansowane oraz powszechnie stosowane substancje czynne we wnioskowanym wskazaniu stanowią one jedyne w pełni uzasadnione komparatory dla ocenianej interwencji.

#### Wybrane komparatory

Mając na uwadze opinie ekspertów zajmujących się leczeniem WNP w Polsce ostatecznie do analiz HTA dla ocenianej interwencji jako komparator wybrano **leczenie wspomagające (BSC)** dla populacji pacjentów z WNP w 3 i 4 stadium PChN oraz w 5 stadium PChN u chorych poddawanych dializom otrzewnowym, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii alfakalcydołem. Dla populacji pacjentów z WNP w 5 stadium PChN, poddawanych hemodializom, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii alfakalcydołem jako komparator wybrano **cynakalcet (CIN) i parykalcytol (podawany dożylnie) (PAR i.v.)**.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające wybór poszczególnych komparator zestawiono poniżej.

Tabela 7.

Podsumowanie i uzasadnienie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) dla pacjentów z WNP w 3 i 4 stadium PChN oraz w 5 stadium PChN poddawanych dializom otrzewnowym, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem.

Komparator	Uzasadnienie
Best supportive care (BSC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgodnie z opinią eksperta [REDACTED]</li> <li>Jedyna opcja dla parykalcytolu po niepowodzeniu terapii alfakalcydołem - brak innych wybiórczych agonistów VDR nowej generacji dostępnych obecnie w Europie</li> </ul>

Tabela 8.

Podsumowanie i uzasadnienie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) dla pacjentów z WNP w 5 stadium PChN poddawanych hemodializom, po nieskutecznej terapii alfakalcydołem

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

Komparator	Uzasadnienie
Cynakalcet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej;</li> <li>• Opcja zalecana przez wytyczne kliniczne i zarejestrowana w ocenianym wskazaniu;</li> <li>• Jedna z dwóch refundowanych w ramach programu lekowego opcji dla parykalcytolu;</li> <li>• Opcja, która będzie prawdopodobnie zastępowana przez PAR w przypadku refundacji.</li> </ul>
Parykalcytol (podawany dożylnie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej;</li> <li>• Opcja zalecana przez wytyczne kliniczne i zarejestrowana w ocenianym wskazaniu;</li> <li>• Jedna z dwóch refundowanych w ramach programu lekowego opcji dla parykalcytolu;</li> <li>• Opcja, która będzie prawdopodobnie zastępowana przez PAR w przypadku refundacji;</li> </ul>

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych AOTMiT [1] oraz kryteria formalno-prawne [2, 3].

Opis wybranych komparatorów, z uwzględnieniem sposobu i poziomu finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

#### 4.2.2. Naturalny przebieg choroby (BSC)

W opinii eksperta



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

### 4.2.3. Cynakalcet

#### Mechanizm działania – produkt leczniczy Mimpara®

Cynakalcet należy do grupy farmakoterapeutycznej: substancje wpływające na homeostazę wapnia, substancje przeciwyprzarczycowe. Kod ATC: H05BX01. Lek ten został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2004 roku [38].

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

Po osiągnięciu stanu równowagi, stężenie wapnia w surowicy utrzymuje się na stałym poziomie w przerwie między dawkami.

#### Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Mimpara®

Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych ze schyłkową chorobą nerek (ang. *end-stage renal disease*; ESRD) leczonych długotrwale dializą. Produkt Mimpara® może być stosowany jako element terapii, z zastosowaniem preparatów wiążących fosforany i (lub) witaminy D, o ile jest to konieczne.

#### Zmniejszanie hiperkalcemii u pacjentów:

- z rakiem przytarczyc;
- z pierwotną nadczynnością przytarczyc, u których ze względu na stężenie wapnia w surowicy krwi (według odpowiednich wytycznych dotyczących leczenia) wskazana byłaby paratyreoidektomia (operacja usunięcia przytarczyc), ale, u których wykonanie takiego zabiegu jest klinicznie niewłaściwe lub jest przeciwwskazane.

#### **Dawkowanie i sposób podania produktu leczniczego Mimpara® w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc**

##### Dorośli i osoby w podeszłym wieku (>65 lat)

Zalecana dawka początkowa u dorosłych wynosi 30 mg raz na dobę. Dawkę cynakalcetu należy zwiększać co 2-4 tygodnie w celu osiągnięcia pożądanego stężenia PTH u dializowanych pacjentów, czyli 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) w teście intact PTH (iPTH). Maksymalna dawka wynosi 180 mg raz na dobę. Stężenie PTH należy oznaczać przynajmniej 12 godzin po podaniu cynakalcetu. Należy posługiwać się aktualnymi zaleceniami terapeutycznymi.

Stężenie PTH należy oznaczać po 1-4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub od zmiany dawki cynakalcetu. Stężenie PTH należy kontrolować mniej więcej co 1-3 miesiące w okresie leczenia podtrzymującego. Do pomiaru stężenia PTH można wykorzystywać test intact PTH (iPTH) lub bio-intact PTH (biPTH). Podawanie produktu Mimpara® nie wpływa na związek między iPTH a biPTH.

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

##### Dzieci i młodzież

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

Produkt Mimpara® nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

#### Sposób podania

Produkt leczniczy Mimpara stosuje się doustnie. Zaleca się podawanie w trakcie lub niedługo po posiłku, gdyż badania wykazały, iż biodostępność cynakalcetu przyjmowanego z pokarmem zwiększa się. Tabletki należy przyjmować w całości, nie dzieląc ich.

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania cynakalcetu u kobiet w ciąży. Cynakalcet należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad możliwym zagrożeniem dla płodu. W przypadku kobiet karmiących piersią należy zdecydować o przerwaniu albo karmienia, albo podawania produktu Mimpara, po wcześniejszym starannym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

#### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### Wpływ innych leków na cynakalcet

Cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez enzym CYP3A4. Jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, 200 mg 2 razy na dobę, wywołało około 2-krotne zwiększenie stężenia cynakalcetu. Dostosowanie dawki produktu Mimpara może być konieczne, jeżeli pacjent otrzymujący go rozpoczyna lub przerywa stosowanie silnego inhibitora (np. ketokonazol, itraconazol, telitromycyna, worykonazol, rytonawir) bądź induktora (np. ryfampicyna) tego enzymu.

Dane *in vitro* wykazują, że cynakalcet jest częściowo metabolizowany przez CYP1A2. W wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że klirens cynakalcetu jest o 36-38% większy u palaczy tytoniu niż u osób niepalących. Nie wiadomo jak na stężenie cynakalcetu w osoczu wpływają silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). Dostosowanie dawki może być konieczne, jeżeli pacjent zacznie palić lub rzuci palenie albo, jeżeli jednocześnie zostanie zastosowany lub odstawiony silny inhibitor CYP1A2.

**Węglan wapnia:** Jednoczesne podawanie węgla wapnia (pojedyncza dawka 1500 mg) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

**Sewelamer:** Jednoczesne podawanie sewelameru (2400 mg 3 razy na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

**Pantoprazol:** Jednoczesne podawanie pantoprazolu (80 mg na dobę) nie miało wpływu na farmakokinetykę cynakalcetu.

##### Wpływ cynakalcetu na inne leki

**Produkty lecznicze metabolizowane przez enzym P450 2D6 (CYP2D6):** Cynakalcet jest silnym inhibitorem CYP2D6. Konieczna może być zmiana dawek przyjmowanych jednocześnie leków w przypadku podawania cynakalcetu wraz z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym i indywidualnym dawkowaniu, które są metabolizowane głównie przez enzym CYP2D6 (np. flekainid, propafenon, metoprolol, dezypramina, nortryptylina, klomipramina).

**Dezypramina:** Jednoczesne przyjmowanie 90 mg cynakalcetu 1 raz na dobę i 50 mg dezypraminy – trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego metabolizowanego głównie przez CYP2D6, znacząco (3,6-krotnie; 90% CI 3,0; 4,4) zwiększyło ekspozycję na dezypraminę u osób szybko metabolizujących leki z udziałem CYP2D6.

**Warfaryna:** Wielokrotne dawki doustne cynakalcetu nie miały wpływu na farmakokinetykę lub farmakodynamikę warfaryny (mierzoną jako czas protrombinowy i czynnik krzepnięcia VII).

Brak wpływu cynakalcetu na farmakokinetykę R- i S-warfaryny oraz brak autoindukcji po wielokrotnym podawaniu pacjentom wskazuje, że cynakalcet nie jest induktorem CYP3A4, CYP1A2 lub CYP2C9 u ludzi.

**Midazolam:** Jednoczesne podawanie cynakalcetu (90 mg) z podawanym doustnie midazolamem (2 mg), który jest substratem dla CYP3A4 i CYP3A5, nie zmieniało farmakokinetyki midazolamu. Dane te sugerują, że

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

cynakalcet nie wpływałby na farmakokinetykę takich grup leków, które metabolizowane są przez CYP3A4 i CYP3A5. Należą do nich m. in. leki immunosupresyjne, w tym cyklosporyna i takrolimus.

**Status finansowania produktu leczniczego Mimpara®**

Finansowanie produktu leczniczego Mimpara® w Polsce odbywa się w ramach Programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)” [40],



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

#### 4.2.4. Parykalcytol (w postaci roztworu do wstrzykiwań)

##### Mechanizm działania – produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius®

Patrz rozdział 3.1.1

##### Wskazania do stosowania dla produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®

Parykalcytol w postaci roztworu do wstrzykiwań (Paricalcitol Fresenius®) jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie [39].

##### Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®

Parykalcytol, roztwór do wstrzykiwań, podawany jest przez dostęp naczyniowy do hemodializy.

##### Dorośli

1) Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie początkowego stężenia parathormonu (PTH) na podstawie następujących wzorów:

Dawka początkowa (mikrogramy) = Początkowe stężenie natywnego PTH („intact PTH”) [pmol/l] / 8

Lub

Dawka początkowa (mikrogramy) = Początkowe stężenie natywnego PTH („intact PTH”) [pg/ml] / 80

i podawać się we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie podczas dializy. Maksymalna bezpieczna dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 40 µg.

##### Dostosowywanie dawki

Obecnie uważa się, że docelowy zakres stężeń PTH u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie powinien przekraczać 1,5 do 3 razy górnej granicy normy u osób bez mocznicy, 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml), dla natywnego PTH. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego Ca x P powyżej 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.

W tabeli poniżej podano propozycje odnośnie dostosowywania dawki leku:

**Tabela 9. Dostosowywanie dawki produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius® [39]**

Proponowane schematy dostosowywania dawki (Dostosowywanie dawki w odstępach co 2 do 4 tygodni)	
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowywanie dawki parykalcytolu
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów
Zmniejszone o < 30%	
Zmniejszone o > 30%, < 60%	Nie zmieniać
Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów

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

Proponowane schematy dostosowywania dawki (Dostosowywanie dawki w odstępach co 2 do 4 tygodni)	
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowywanie dawki parykalcytolu

iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)

Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanu w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia iPTH w surowicy co trzy miesiące. W trakcie dostosowywania dawki parykalcytolu może być wymagane częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych.

#### Niewydolność wątroby

Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby są podobne do obserwowanych u zdrowych osób i w tej populacji pacjentów nie ma konieczności zmiany dawki. Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### Populacja pediatryczna

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania Paricalcitol Fresenius u dzieci. Doświadczenie w stosowaniu u dzieci jest ograniczone. Brak danych dotyczących stosowania parykalcytolu u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

#### Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu parykalcytolu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, uzyskane w badaniach III fazy, jest ograniczone. W badaniach tych nie zaobserwowano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do młodszych pacjentów.

#### Przedawkowanie

Nie zanotowano żadnego przypadku przedawkowania.

Przedawkowanie parykalcytolu może prowadzić do hiperkalcemii.

W przypadku przedawkowania, należy monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy) i informować o nich lekarza. Gdy to wskazane, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Parykalcytol nie jest w istotnym stopniu usuwany drogą dializy. Leczenie pacjentów z istotną klinicznie hiperkalcemią polega na natychmiastowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia parykalcytolem oraz na stosowaniu diety o niskiej zawartości wapnia, odstawieniu preparatów uzupełniających wapń, uruchomieniu pacjenta, wyrównaniu zaburzeń równowagi płynów i elektrolitów, ocenie nieprawidłowości w zapisie EKG (niezwykle istotne u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy) oraz stosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej z użyciem płynu dializacyjnego niezawierającego wapnia, gdy jest to uzasadnione.

Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań zawiera 39% (v/v) glikolu propylenowego, który jest substancją pomocniczą. Informowano o pojedynczych przypadkach depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, hemolizy i kwasicy mleczanowej w wyniku toksycznego działania podawanych dużych dawek glikolu propylenowego. Nie należy spodziewać się takiego działania podczas podawania produktu Paricalcitol Fresenius, ponieważ glikol propylenowy jest usuwany podczas dializy. Należy jednak brać pod uwagę ryzyko działania toksycznego w przypadkach przedawkowania.

#### **Przeciwwskazania dotyczące stosowania produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®**

- Nadwrażliwość na parykalcytol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zatrucie witaminą D.
- Hiperkalcemia.

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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania parykalcytolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane, dlatego parykalcytolu nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku karmienia piersią należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub kontynuować/przerwać leczenie parykalcytolem biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia parykalcytolem dla kobiety.

### **Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji dla produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®**

Nie badano interakcji z parykalcytolem we wstrzyknięciach. Przeprowadzono natomiast badania interakcji między ketokonazolem, a parykalcytolem w kapsułkach.

Jednocześnie z parykalcytolem nie należy przyjmować związków fosforu i pochodnych witaminy D, z powodu zwiększonego ryzyka hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu Ca x P.

Duże dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko hiperkalcemii.

Nie należy długotrwale podawać preparatów zawierających glin (np. leków zobojętniających sok żołądkowy, wiążących fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi witaminę D, ponieważ mogą zwiększyć się stężenia glinu we krwi i wystąpić może toksyczne działanie glinu na kości.

Jednocześnie z preparatami witaminy D nie należy przyjmować preparatów zawierających magnez (np. leków zobojętniających sok żołądkowy), ponieważ może wystąpić hipermagnezemia.

Ketokonazol jest niespecyficznym inhibitorem kilku enzymów cytochromu P450. Dane uzyskane *in vivo* i *in vitro* sugerują, że ketokonazol może wchodzić w interakcję z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podczas podawania parykalcytolu razem z ketokonazolem. Wpływ wielokrotnych dawek ketokonazolu podawanego w dawce 200 mg, dwa razy na dobę przez 5 dni na farmakokinetykę parykalcytolu w kapsułkach oceniano w badaniach u zdrowych osób. Jednoczesne podawanie ketokonozalu powodowało nieznaczne zmiany C<sub>max</sub> parykalcytolu oraz około dwukrotne zwiększenie AUC<sub>0-∞</sub>. Średni okres półtrwania parykalcytolu wynosił 17 godzin, gdy stosowano ketokonazol, w porównaniu do 9,8 godzin w przypadku leczenia samym parykalcytolem. Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym podaniu parykalcytolu jest mało prawdopodobne, aby w wyniku interakcji z ketokonazolem AUC<sub>0-∞</sub> parykalcytolu zwiększyło się więcej niż dwukrotnie.

Hiperkalcemią, bez względu na przyczynę, potęguje toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy preparaty zawierające glikozydy naparstnicy przepisywane są jednocześnie z parykalcytolem.

**Status finansowania produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®** Produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius® jest obecnie finansowany w ramach Programu lekowego „Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)” [40].

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

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwić wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej.

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

- Stężenie iPTH w surowicy: zmiany stężenia, iPTH w zakresie 150-300 pg/ml, redukcja iPTH  $\geq 30\%$  lub  $\geq 50\%$ ;
- Skorygowane stężenie wapnia;
- Hipokalcemia;
- Hiperkalcemia;
- Stężenie fosforu;
- Skorygowany iloczyn wapniowo-fosforanowy;
- Stężenia fosfatazy alkalicznej oraz specyficznej dla kości fosfatazy alkalicznej;
- Zmiany poziomu czynnika FGF-23;
- Bezpieczeństwo.

Wymienione powyżej punkty końcowe to w większości surogaty, jednakże należy podkreślić fakt, że wyniki między innymi długookresowego badania *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* [14] oraz wyniki przeglądu systematycznego *Kończ 2011* [45] dają podstawy do wnioskowania o związku pomiędzy zmianami wymienionych ocenianych parametrów a ryzykiem wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych na PChN.

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

## 6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], włączono badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały badania opublikowane, a także abstrakty do badań, których wyniki nie zostały opublikowane w formie pełnych tekstów.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań nierandomizowanych i obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Paricalcitol Teva®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- pierwotne badania obserwacyjne (badania IV fazy, badania bez grupy kontrolnej);
- badania wtórne ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa (uznane w opinii autorów raportu za istotne).

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

## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Paricalcitol Teva®, który miałby być finansowany w ramach refundacji aptecznej, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)**

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

\* w przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności (badań RCT), zgodnie z wymogami stawianymi przez wytyczne HTA podjęta zostanie próba zidentyfikowania badań o niższej wiarygodności, odpowiadających na zadane pytanie kliniczne.

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

## 8. ZAŁĄCZNIK

Tabela II. Finansowanie cynacalcetu i parykalcytolu (w postaci roztworu do wstrzykiwań) na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [40]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cinacalcetum	Mimpara®, tabl. powł., 30 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	643,68	675,86	675,86	Bezpłatne
	Mimpara®, tabl. powł., 60 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	1 281,96	1 346,06	1 346,06	Bezpłatne
	Mimpara®, tabl. powł., 90 mg	28 tabl.	1058.0, Cinacalcet	1 924,56	2 020,79	2 020,79	Bezpłatne
Paricalcitolium	Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań, 5 µg/ml	5 fiol.a I ml	1131.0, Parykalcytol	192,54	202,17	202,17	Bezpłatne

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

## 9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Paricalcitol Teva® (Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 11.07.2015).
5. Wtórna nadczynność przytarczyc. Medycyna Praktyczna. <http://www.mp.pl/interna/chapter/BI6.11.10.2.2..html> [data ostatniego dostępu: 03.08.2015].
6. Pietkiewicz M., Nienartowicz E., Sokołowska-Dąbek D. i in. Nadczynność przytarczyc: podstawy molekularne zaburzeń, diagnostyka i możliwości terapeutyczne. *Postepy Hig Med Dosw* 2010; 64: 555-567.
7. Nowicki M. Diagnostyka i leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2 (4): 222-226.
8. Całka A., Napora M., Januszko-Giergielewicz B. i in. Nadczynność przytarczyc leczona kalcymimetykiem – opis przypadku. *Forum Nefrologiczne* 2009; 2 (4): 241-245.
9. *Medycyna Praktyczna* [http://www.mp.pl/program\\_edu/show.php?aid=51701](http://www.mp.pl/program_edu/show.php?aid=51701) [data ostatniego dostępu: 03.08.2015].
10. Staszaków M., Wojtaszek E., Matuszkiewicz-Rowińska J. Kalcymimetyki w leczeniu zaburzeń mineralnych i kostnych w przewlekłej chorobie nerek. *Nefrol. Dial. Pol.* 2013; 17: 121-125.
11. Durlik M., Klinger M., Małyszko J. i in. Stosowanie parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek w 3.-4. Stadium. Stanowisko Ekspertów. *Forum Nefrologiczne* 2015; 8(1): 43-48.
12. Nowicki M., Rutkowski B., Myśliwiec M. i in. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii w dziedzinie rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK). 2013.
13. HO Chung Ping, AU Yim Fong. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease – recent paradigm shift in clinical management. *HKMA CME Bulletin* 2009.
14. Saliba W., El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22: 574-581.
15. Ogólnopolska kampania edukacyjna na temat jakości życia osób dializowanych. [http://www.fizjoterapeutom.pl/attachments/article/348/poradnik\\_dializa-domowa.pdf](http://www.fizjoterapeutom.pl/attachments/article/348/poradnik_dializa-domowa.pdf)
16. Manitius J. Wpływ leczenia farmakologicznego na jakość życia u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. *Służba Zdrowia* 2000; nr 40-41. Dostęp on-line (tylko): [http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer\\_wydania=2933&art=5](http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=2933&art=5)
17. Hornik B., Kempny-Kwoka D., Włodarczyk-Sporek I. i in. Jakość życia pacjentów hemodializowanych, dializowanych otrzewnowo I po przeszczepie. *Zdrowie i dobrostan* 2014; 2: 4.
18. Płuciennik M. Specyfika jakości życia osób z niewydolnością nerek leczonych nerkozastępczo. Portal psychologiczny [psychologia.net.pl](http://www.psychologia.net.pl) 2012; dostęp online (tylko): <http://www.psychologia.net.pl/artukul.php?level=640>
19. Gętek M., Czech N., Białek-Dratwa A. I in., Jakość życia chorych poddawanych przewlekłe leczeniu nerkozastępczemu – przegląd piśmiennictwa. *Hygeia Public Health* 2012; 47 (2): 151-156.
20. Król E., Ritkowski B. Przewlekła choroba nerek – klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. *Forum Nefrologiczne* 2008; 1 (1): 1-6.
21. Rekomendacja nr 117/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 listopada 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml, 5 fiolek, kod EAN: 5909991116316, w ramach programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych parykalcytolem (ICD-10 N25.8)”.



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

22. Rekomendacja nr 262/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius, paricalcitolum, 5 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 5 fiolek a 1 ml, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)”.
23. Final Appraisal Reporsrt. Paricalcitol (Zemplar) capsules for the prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal insufficiency. AWMMSG 2009.
24. Public Summary Document 2011. PBAC.
25. Public Summary Document 2009. PBAC.
26. Public Summary Document 2008. PBAC.
27. Public Summary Document 2007. PBAC.
28. Paricalcitol capsules 1,2 and 4 micrograms (Zemplar). SMC 2008.
29. Paricalcitol 5mcg/ml and 10mcg/2ml solution for injection (Zemplar). SMC 2006.
30. Wniosek o objęcie refundacją leku Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml we wskazaniu: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom Analiza weryfikacyjna Nr: DS-433-05-2012; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia; Data ukończenia: 13 września 2012
31. Program lekowy „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8).”.
32. Program lekowy „Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N 25.8)”.
33. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2009.
34. Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. 2008.
35. Cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease on maintenance dialysis therapy. NICE 2007..
36. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. 2005.
37. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. 2003.
38. Charakterystyka produktu leczniczego Mimpara®.
39. Charakterystyka produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius®.
40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.
41. Myśliwiec M., Rydzewska-Rosołowska A.; Nowości terapii nerkozastępczej – zalecenia i wytyczne; Top Medical Trends 2007, przewodnik lekarza; 89-93
42. Grzegorzewska A.E., Przewlekła choroba nerek (PChN) jako narastający problem w ochronie zdrowia; Probl Hig Epidemiol 2006; 87 (suplement)
43. Wniosek o objęcie refundacją Leku Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych (ICD-10 N25.8)” w ramach programu lekowego Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-33/2014; Agencja Oceny Technologii Medycznych; Wydział Oceny Technologii Medycznych; Data ukończenia: 11 grudnia 2014 r.
44. Opinia eksperta . 2015, data on file
45. Kołcz M., Bała M., Jaeschke R., Jaki jest związek stężeń fosforu, parathormonu i wapnia w surowicy z ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych na przewlekłą chorobą nerek? <http://www.mp.pl/artykuly/59773.html> (data dostępu: 04.08. 2015 r.)

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

## **10. SPIS TABEL**

Tabela 1. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu Paricalcitol Teva® .....	12
Tabela 2. Dawka początkowa produktu Paricalcitol Teva® .....	14
Tabela 3. Dostosowywanie dawki produktu Paricalcitol Teva® .....	14
Tabela 4. Rekomendacje dotyczące refundacji ocenianej interwencji (parykalcytol).....	18
Tabela 5. Etapy terapii WNP u pacjentów z PChN (wg <i>Saliba 2009</i> [14]).....	20
Tabela 6. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z WNP.....	22
Tabela 7. Podsumowanie i uzasadnienie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) dla pacjentów z WNP w 3 i 4 stadium PChN oraz w 5 stadium PChN poddawanych dializom otrzewnowym, po nieskutecznej terapii alfacalcydolem.....	28
Tabela 8. Podsumowanie i uzasadnienie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) dla pacjentów z WNP w 5 stadium PChN poddawanych hemodializom, po nieskutecznej terapii alfacalcydolem.....	28
Tabela 9. Dostosowywanie dawki produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius® [39].....	33
Tabela 10. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).....	38
Tabela 11. Finansowanie cynakalcetu i parykalcytolu (w postaci roztworu do wstrzykiwań) na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [40].....	39