

*Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA
dla produktu leczniczego
Paricalcitol Teva® w odpowiedzi
na uwagi Prezesa AOTMiT
zawarte w piśmie
Ministra Zdrowia znak*

Instytut Arcana

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



Uwagi zawarte w piśmie Ministra Zdrowia [REDAKTOWANE] i odpowiedzi Instytutu Arcana (InAr):

Punkt 1

1) Przedłożona AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia), jak również niespełniony jest § 4. ust. 1 pkt 4 lit. b Rozporządzenia dotyczący kryteriów selekcji badań pod względem charakterystyki technologii opcjonalnych.

InAr:

W świetle wybranych komparatorów przedłożona AKL (wraz z załącznikiem w postaci APD) spełnia zapisy Rozporządzenia wskazane powyżej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności **istniejąca praktyka**, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- Najczęściej stosowanymi,
- Najskuteczniejszymi,
- Najtańszymi,
- Zgodnymi ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Subpopulacja chorych z WNP w stadiach 3-4 PChN oraz stadium 5 PChN PD

Zgodnie z opinią eksperta w leczeniu II linii WNP (po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia alfakalcydołem) u pacjentów będących w 3-4 stadium przewlekłej choroby nerek oraz 5 stadium choroby nerek poddawanych dializom otrzewnowym, **stosuje się parykalcytol, który jest niefinansowany przez NFZ**. Podobne stanowisko odnośnie stosowania w praktyce linii leczenia zaprezentowali eksperci w AWA dla produktu leczniczego Zemplar® (2012 [18]), którzy również wskazują, iż w populacji pacjentów z WNP parykalcytol stosowany jest w II linii leczenia:

„Zgodnie z cytowanymi zaleceniami (KDIGO 2009 oraz Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu konsultanta Krajowego w dz. Nefrologii 2010 [14]), leczenie I rzutu to witamina D (alfakalcydol i preparaty wiążące P w przewodzie pokarmowym (wapniowe lub niewapniowe), leczenie II rzutu to aktywatory selektywne VDR lub cynakalcet, lub skojarzone leczenie”. [18]

Wymogi formalno-prawne stawiane analizom HTA nakładają na autorów raportu 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 [11]**.

Obecnie w II linii leczenia WNP u pacjentów z 3-4 stadium choroby nerek jak również 5 stadium choroby nerek u pacjentów poddanych dializom otrzewnowym nie ma aktualnie żadnej refundowanej opcji terapeutycznej, jak również żadnej innej skutecznej opcji terapeutycznej. Jedyny konkurencyjny produkt leczniczy - **dokserkalcyferol**

jest podobnie jak parykalcytol syntetycznym analogiem witaminy D, **lecz nie jest obecnie zarejestrowany w Polsce.**

W opinii eksperta w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia alfakalcydołem w przypadku braku dostępu do parykalcytolu należałoby zwiększyć częstości wizyt w poradni celem monitorowania stężenia Ca, P i PTH, a także ewentualnie fosfatazy zasadowej a w przypadku stwierdzenia nieprawidłowości wdrożyć leczenie objawowe/wspomagające. **Dlatego też, jako komparator wybrano opcję najlepszego możliwego leczenia wspomagającego/doraźnego łagodzącego objawy choroby – ang. best supportive care (BSC).**

W związku z powyższym autorzy raportu HTA nadal podtrzymują swoje stanowisko, **iz alfakalcydol nie jest właściwym komparatorem w rozważanej populacji docelowej pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia alfakalcydołem.**

Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN HD

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, **iz są to finansowane oraz powszechnie stosowane substancje czynne we wnioskowanym wskazaniu stanowią one jedyne w pełni uzasadnione komparatory dla ocenianej interwencji.**

Wszystkie niezbędne informacje znajdują się w rozdziale 4.2 APD.

Punkt 2

2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony w ramach AKL nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

InAr:

Subpopulacja chorych z WNP w stadiach 3-4 PChN oraz stadium 5 PChN PD

W przypadku chorych będących w 3 oraz 4 stadium PchN, oraz pacjentów w 5 stadium PChN dializowanych otrzewnowo, u których wystąpiła nieskuteczność terapii alfakalcydołem brak jest obecnie refundowanej technologii medycznej możliwej do zastosowania w populacji docelowej. Zgodnie z opinią eksperta w tej grupie chorych, prowadzi się zwiększone monitorowanie stężenia iPTH jak również stężenia wapnia i fosforu w osoczu, co związane jest ze zwiększeniem liczby wizyt w poradni.

Cytując zapisy Rozporządzenia (§4 ust. 1 pkt. 3.1 Rozporządzenia) „*przegląd, o którym mowa, zawiera: porównanie, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną*” **tak więc w przypadkach uzasadnionych (brak technologii refundowanych), należy przeprowadzić porównanie z inną technologią opcjonalną.**

Co więcej jak stanowi zapis pkt. 4. Rozporządzenia

„Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Biorąc pod uwagę brak innych opcji terapeutycznych (poza parykalcytołem) we wnioskowanej populacji zasadne jest porównanie z naturalnym przebiegiem choroby obejmującym najlepsze możliwe leczenie wspomagające/doraźne/objawowe – tzw. best supportive care (BSC).

Subpopulacja chorych z WNP w stadium 5 PChN HD

W przypadku chorych w 5 stadium PChN hemodializowanych rozważono dwa komparatory: cynakalcet oraz parykalcytol podawany dożylnie. Obie substancje czynne są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego, jako leczenie II linii, spełniają zatem kryteria stawiane komparatorom zgodnie z definicją zawartą w Rozporządzeniu.

Punkt 3

3) Analiza podstawowa AE (w 3 i 4 stadium PChN oraz w stadium 5 u pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.

InAr:

Zgodnie z rozporządzeniem MZ o wymaganiach minimalnych [11] oraz ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [16] rozważone w ramach analiz CUA **postępowanie diagnostyczne** (obejmujące monitorowanie poziomu: wapnia (Ca), fosforu (P), iPTH oraz fosfatazy zasadowej w surowicy) oraz ewentualna próba normalizacji wspomnianych wskaźników poprzez **leczenie objawowe** w pełni spełnia definicję **technologii opcjonalnej**. Ponadto uwzględniona w analizach CUA diagnostyka i monitorowanie rozważanych parametrów laboratoryjnych odbywa się w ramach procedury finansowanej przez płatnika publicznego (budżet NFZ): **5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu** [19], stąd przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej porównanie z **BSC** dotyczy porównania de facto z **refundowaną technologią opcjonalną**.

Autorzy analizy ekonomicznej podtrzymują tym samym swoje stanowisko dotyczące prawidłowego przedstawienia zestawienia oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania produktu Paricalcitol Teva oraz porównywanej technologii opcjonalnej (tj. monitorowanie poziomu: wapnia (Ca), fosforu (P), iPTH oraz fosfatazy zasadowej w surowicy rozliczane w ramach **5.30.00.0000012 W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu** [19] oraz ewentualna próba normalizacji wspomnianych wskaźników poprzez leczenie objawowe najlepszymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi).

Uwaga 1

Brak poparcia umiejscowienia terapii parykalcytolem w II linii leczenia odpowiednimi dowodami naukowymi oraz brak badań odnoszących się do populacji po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem nie pozwala na wyciągnięcie wniosków na temat skuteczności terapii parykalcytolem w tej grupie chorych.

InAr:

W ramach raportu HTA przedstawiono dane z badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonej terapii **PAR** w warunkach standardowej praktyki lekarskiej:

- W badaniu NCT01224782 (<https://clinicaltrials.gov/>) [3] uczestniczyło 994 pacjentów z WNP w stadiach 3 lub 4 PChN leczonych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej w Czechach, Rumunii oraz Bułgarii;
- W badania obserwacyjnego NCT01083186 [10] „*real-life clinical practice*” na grupie 500 osób w stadium początkowym 3 lub 4 PChN leczonych w warunkach standardowej praktyki lekarskiej w Grecji;
- W badaniu NCT01083849 (<https://clinicaltrials.gov/>) [8] oceniających skuteczność leczenia **PAR** *i.v.* oraz **PAR** w rzeczywistej/standardowej praktyce lekarskiej w Austrii oraz Niemczech w okresie 12 miesięcy na grupie 759 pacjentów (w okresie przed rozpoczęciem dializoterapii oraz w trakcie leczenia nerkozastępczego);

Należy zauważyć, iż uzyskiwane efekty terapeutyczne w powyższych badaniach były zbieżne z wynikami z badań RCT uwzględnionych w ramach analizy klinicznej [4], co potwierdza ustalenia autorów pracy *Sanchez-Alvarez 2013* [12] wskazującej na równomierny efekt terapeutyczny **PAR** w zakresie spadku poziomu iPTH u pacjentów *naive* (tj. wcześniej nieleczonych analogami witaminy D) oraz w grupie pacjentów przyjmujących wcześniej doustny kalcytriol. Ponadto wydaje się wysoce prawdopodobne, iż sporą grupę pacjentów w uwzględnionych w ramach AKL/AE badaniach obserwacyjnych stanowili pacjenci leczeni wcześniej różnymi analogami witaminy D (np. w badaniu NCT01083849 średni czas trwania WNP u pacjentów w okresie przeddializacyjnym wynosił 17,7 miesięcy, natomiast w grupie chorych poddanych dializoterapii 43,9 miesięcy).

Uwaga 2

Co więcej, brak danych dotyczących optymalnego poziomu iPTH w surowicy chorych w 3. i 4. stadium PChN, uniemożliwia jasne sprecyzowanie wartości docelowych tego parametru uzyskiwanych podczas terapii. Ponadto zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, rekomendacjami klinicznymi oraz polskimi zaleceniami (Stanowisko Ekspertów Forum Nefrologiczne 2015 8(1), 43-48) w przewlekłej chorobie nerek w 3.-4. stadium parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu.

Tym samym należy wskazać, iż w grupie pacjentów w 3.-4. stadium PChN oraz w 5. stadium PChN dializowanych otrzewnowo istnieje refundowana technologia opcjonalna, która stanowi aktualną praktykę kliniczną.

InAr:

Obecnie optymalne/docelowe wartości PTH dla populacji PChN 3-4 nie są znane, uznaje się wartość iPTH w surowicy chorych w 3-4 stadium PChN WNP nie może przekraczać 120 pg/ml. W badaniu *Coyne 2006*, które opisuje efekty leczenia parykalcytolem podawanym doustnie w porównaniu z placebo w populacji pacjentów w 3-4 stadium PChN z WNP średnie wyjściowe stężenie iPTH w surowicy przed leczeniem wynosiło >250 pg/ml. Jest to więc stężenie przekraczające wartość 120 pg/ml, czyli stężenie wymagające interwencji farmakologicznej. W badaniu tym jednym z ocenianych punktów końcowych był odsetek chorych, u których nastąpiła redukcja poziomu iPTH poniżej wartości <110 pg/ml. W ramieniu PAR odsetek chorych, u których wystąpił omawiany punkt końcowy wynosił 75% w porównaniu z placebo gdzie wynosił on 12% 9(P < 0,0001).

Nawiązując do przedstawionego przez Agencję Stanowiska Ekspertów Forum Nefrologicznego z 2015 roku [2], w której znajduje się informacja, iż w przewlekłej chorobie nerek w 3-4 stadium parykalcytol może stanowić alternatywę dla stosowanego obecnie alfakalcydolu, a tym samym uznać należy, iż w stadium 3-4 PChN oraz 5 PChN OD istnieje refundowana technologia opcjonalna, która stanowi aktualną praktykę kliniczną wydają się być wyrwane z kontekstu biorąc pod uwagę, iż populację wnioskowaną stanowią chorzy nietolerujący/nieskutecznie leczeni alfakalcydołem. W stanowisku ekspertów mowa jest o wymiennym stosowaniu preparatów z grupy analogów witaminy D, w populacji ogólnej. Natomiast przedstawiony kontekst kliniczny/wnioskowana populacja to chorzy, u których z jakiegoś powodu (nieskuteczność leczenia/nietolerancja) kontynuowanie leczenia alfakalcydołem nie przyniosłoby dalszych korzyści klinicznych w zakresie oczekiwanych efektów zdrowotnych (brak możliwości osiągnięcia celu leczenia).

Ponadto we wcześniejszym Piśmie MZ z dnia 13.11.2015 roku (PLR.4600.2688.2015.7.HM) uwagi analityków AOTMIT dotyczyły braku uwzględnienia:

- A. Chirurgicznego usunięcia przytarczyc (częściowa lub całkowita paratyreoidektomia), jako jednej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- B. Alfakalcydolu, jako refundowanego komparatora

Ad A: Nie wydaje się zasadne uznanie, jako właściwego komparatora chirurgicznego usunięcia przytarczyc (PTX), gdyż operacja wykonywana w bardzo wąskiej grupie chorych, u których brak odpowiedzi na szeroko rozumiane leczenie farmakologiczne, nie zaś, jako alternatywa do leczenia farmakologicznego (tzn. PTX dotyczy m.in.

pacjentów, u których pomimo stosowania **PAR / CIN / PAR i.v. poziom iPTH utrzymuje się na bardzo wysokich zakresach**). W ramach analizy ekonomicznej w modelu uwzględniono **PTX** u pacjentów z bardzo wysokim poziomem **iPTH (> 800 pg/mL) nieodpowiadających na prowadzone leczenie (PAR lub BSC)** w stanach **PChN 5 HD** oraz **PChN 5 PD**.

Ad B: Sugerowanie przez analityków Agencji, jako właściwego komparatora alfakalcydolu w grupie pacjentów **po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem** nie znajduje uzasadnienia w wytycznych/zaleceniach lekarskich. Uwzględnienie zgodnie z postulatem AOTMiT alfakalcydolu, jako komparatora dla **PAR** w rozważanej populacji docelowej pacjentów **po niepowodzeniu terapii alfakalcydolem** wydaje się być podejściem, co najmniej kontrowersyjnym:

- Pacjent musiałby kontynuować nieefektywne (w jego sytuacji) leczenie alfakalcydolem (prawdopodobnie w zwiększonej dawce), aż do czasu, gdy nie pojawi się hiperkalcemia i nie nasili znacznie hiperfosfatemia;
- Lekarz prowadzący pacjenta musiałby podjąć się kontynuacji nieskutecznego leczenia obarczonego zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Ponadto brak jest badań (np. RCT/obserwacyjne) oceniających skuteczność/bezpieczeństwo kontynuacji nieskutecznej terapii alfakalcydolem w rozważanej populacji docelowej, co wydaje się uzasadnione względami etycznymi.

Uwaga 3

Ponadto odwołując się do przykładu, przedstawionego w uzasadnieniu przez wnioskodawcę dla stosowania parykalcytolu doustnie w II linii leczenia, dotyczącego wydania pozytywnej rekomendacji przez Prezesa Agencji w sprawie zasadności refundacji produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius (parykalcytol i.v.) w ramach program lekowego wśród chorych będących w 5 stadium PChN, hemodializowanych, należy mieć na uwadze, że terapie lekiem posiadającym tę samą substancję czynną, ale inną drogę podania, nie powinny być traktowane jako terapie tożsame. Zaznaczyć przy tym należy, iż wspomniane leki różnią się w zakresie właściwości farmakokinetycznych.

Inar:

Przedmiotem dyskusji nie były różnice w własnościach farmakokinetycznych poszczególnych form parykalcytolu lecz dwa skrajne podejścia AOTMiT do tego samego problemu, odnoszącego się do braków spójności w podejściu w przypadku braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność parykalcytolu (czy to i.v. czy p.o.- obie formy stosowano w badaniu *IMPACT SPTH* [7]) w leczeniu II linii WNP PChN 5 HD.

W tabeli poniżej uwidoczniono niespójności w zakresie podejścia AOTMiT do różnych produktów leczniczych starających się o finansowanie w tej samej populacji wnioskowanej przy wykorzystaniu tego samego badania – *IMPACT SHPT 2013*. Po przeanalizowaniu danych w tabeli, można wyciągnąć wniosek, iż podejście Agencji pomimo, iż powinno się opierać na rzetelnych i merytorycznych podwalinach wydaje się być niekonsekwentne. Oba produkty lecznicze Paricalcitol Fresenius® oraz Paricalcitol Teva® wnioski o refundację w II linii leczenia WNP PChN HD (bazując na opinii ekspertów), w oparciu o wynik badania *IMPACT SHPT 2013* pomimo,

iz badanie *IMPACT SHPT 2013* ocenia efekty leczenia PAR i.v. oraz PAR p.o. w populacji ogółem (brak danych *stricte* dla populacji po nieskuteczności leczenia). W czasie procesu oceny dla produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius® nie podniesiono ograniczeń dotyczących braku dowodów naukowych w populacji wnioskowanej, podczas gdy dla Paricalcitol Teva® już na etapie Minimalnych Wymagań zgłoszono brak badań odnoszących się do populacji po niepowodzeniu I linii leczenia i zaznaczono, iż wnioskowanie w oparciu o badanie *IMPACT SHPT* nie pozwala na wyciągnięcie wniosków dotyczących skuteczności terapii parykalcytolem w II linii leczenia.

Co więcej w AKL dla produktu Paricalcitol Teva® przedstawiono dowody naukowe świadczące, iż parykalcytol podawany doustnie pozwala na redukcje iPTH niezależnie od linii leczenia. W badaniu *Sanchez-Alvarez 2013* [12,] do którego włączono pacjentów uprzednio leczonych/jak i *naive* parykalcytol podawany doustnie pozwalał na uzyskanie istotnej redukcji poziomu iPTH zarówno w grupie chorych *naive* jak również tych uprzednio leczonych (II linia leczenia). Podobne dowody naukowe nie zostały przedstawione dla parykalcytolu stosowanego dożylnie, pomimo braku udokumentowania, iż PAR i.v. jest równie skuteczny w II linii leczenia, prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dla Paricalcitol Fresenius®.

Tabela 1. Podsumowanie procesów refundacyjnych dla produktów leczniczych Zemplar®, Paricalcitol Fresenius® oraz Paricalcitol Teva®

Cecha	Zemplar®	Paricalcitol Fresenius®	[REDAKOWANE]
Wnioskowane wskazanie	WNP PChN 5 (HD)	WNP PChN 5 (HD)	[REDAKOWANE]
Linia leczenia	II (opinie ekspertów)	II (opinie ekspertów)	[REDAKOWANE]
Dostępne dowody naukowe	<i>IMPACT SHPT 2013</i> [7]	<i>IMPACT SHPT 2013</i> [7]	[REDAKOWANE]
Ograniczenia populacji z badania <i>IMPACT SHPT</i> (w kontekście populacji wnioskowanej)	Nie zgłoszono	Nie zgłoszono	[REDAKOWANE]
Rekomendacja Prezesa	NEGATYWNA [5]	POZYTYWNA* [6]	[REDAKOWANE]

*W polskich, brytyjskich i amerykańskich wytycznych postępowania klinicznego w przypadku wtórnej nadczynności przytarczyc, zaleca się parykalcytol jako opcję terapeutyczną w II linii leczenia

1. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. 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.
3. Evaluation of Treatment With Zemplar Capsules in the Therapy of Secondary Hyperparathyroidism (SHPT); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01224782; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01224782?term=NCT01224782&rank=1> [data dostępu 12.08.2015]

5. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/REK/RP_109_2012_Zemplar.pdf
6. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/234/REK/RP_262_2014_Paricalcitol.pdf
7. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D et al.: Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. Nephrol Dial Transplant 2012, 27: 3270-3278.
8. Long-Term Therapy Outcomes When Treating Chronic Kidney Disease (CKD) Patients With Paricalcitol in German and Austrian Clinical Practice (TOP); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01083849; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01083849?sect=Xedc87016> [data dostępu 12.08.2015]

10. Paricalcitol Oral Therapy in Predialysis CKD Patients. The Greek Experience (PROTECT); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01083186; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083186?term=NCT01083186&rank=1> [data dostępu 13.08.2015]
11. 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
12. Sanchez-Alvarez JE, Rodriguez-Suarez C, Coronel-Aguilar D, Gonzalez-Diaz I, Nunez-Moral M, Pelaez-Requejo B et al.: Paricalcitol reduces proteinuria but does not modify peritoneal protein loss in patients on peritoneal dialysis. Nefrologia 2013, 33: 70-76.

14. Stanowisko Grupy Roboczej Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii dotyczące rozpoznawania i leczenia powikłań mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek (PChN-PMK), NEFROL. DIAL. POL. 2010, 14, 1-5
15. 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.).

16. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135)
17. Wniosek o objęcie refundacją Leku Paricalcitol Fresenius (Paricalcitolum) we wskazaniu: „Leczenie wtórnej nadciśności 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 grudzień 2014 r.
18. Wniosek o objęcie refundacją leku Zemplar (paricalcitol), roztwór do wstrzykiwań, 5 mcg/ml we wskazaniu : leczenie wtórnej nadciśności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom
Analiza Weryfikacyjna, 2012
(http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/071/AWA/071_AWA_DS_433_07_Zemplar_WNP_2012.09.13.pdf)
19. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna