



IGNORANTIA NOCET

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

Aneks do raportu HTA
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
Fresenius Medical Care S.A.

Warszawa, 26 listopada 2014 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Aneks do raportu oceny technologii medycznej dla produktu Paricalcitol Fresenius® (parykalcytol) stosowanego w leczeniu wtórnej nadciężności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-4610-567(2)/BR/14 z dnia 13 listopada 2014 r.

Punkt 1.: Kryteria włączenia badań – populacja

W nawiązaniu do punktu 1. z Pisma MZ-PLR-4610-567(2)/BR/14 z dnia 13 listopada 2014 r. w analizie klinicznej (strona 53.) doprecyzowano kryteria włączenia publikacji w zakresie populacji.

Kryteria włączenia badań (rozdział 7.4.2., strona 53.):

- **populacja:** dorośli chorzy na wtórną nadczynność przytarczyc w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5.), poddawani hemodializie¹

¹ Do analizy włączano badania, w których co najmniej część chorych miała stężenie iPTH zgodne z opisaniem w *Programie lekowym* (> 500pg/ml). Wstępna analiza problemu zdrowotnego i dostępnych danych wykazała, że w badaniach bardzo często określone stężenie iPTH nie stanowiło kryterium włączenia chorych i wskazywano jedynie średnie wartości lub mediany stężenia iPTH, w związku z czym nie było można z całą pewnością stwierdzić jaki był to odsetek chorych miał stężenie iPTH zgodne z określonym w *Programie lekowym*.

Punkt 2.: Punkty końcowe

W nawiązaniu do punktu 1. z Pisma MZ-PLR-4610-567(2)/BR/14 z dnia 13 listopada 2014 r. w analizie klinicznej (strona 53.) doprecyzowano kryteria włączenia publikacji w zakresie uwzględnionych punktów końcowych oraz szczegółowo opisano, jakie dane nie były uwzględniane w analizie (strona 72.).

Kryteria włączenia badań (rozdział 7.4.2., strona 53.):

- **punkty końcowe:** podczas selekcji badań na podstawie abstraktów i pełnych tekstów nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa²

Do rozdziału punkty końcowe (rozdział 7.8.2., strona 72.):

W analizie oceniano wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, które mają znaczenie w leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc w populacji docelowej. Żadnego badania nie wykluczono za punkty końcowe. Na etapie ekstrakcji wyników wykluczono te punkty końcowe dla których nie przedstawiono wystraszających danych umożliwiających ich uwzględnienie np. brak miar rozrzutu. Nie uwzględniano również: wyników dla innych porównań niż PAR i.v. vs CIN p.o.; w analizie nie uwzględniano również danych dla pośrednich okresów obserwacji (innych niż początkowe i końcowe), jeśli dany okres oceniany był tylko w jednym badaniu (jeśli jakiś pośredni okres obserwacji był oceniany w co najmniej 2 badaniach był on uwzględniany w analizie); wyników dotyczących zastosowania leczenia towarzyszącego; wyników nie dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej technologii np. stres oksydacyjny, markery zapalenia, ekonomiczne punkty końcowe, liczba opuszczonych dawek terapii; wyników stężenia dwutlenku węgla w surowicy (*Barton Pai 2003*) – jedyny taki punkt końcowy w ramach całej analizy; wyników w podgrupach wyznaczonych ze względu na wielkość przytarczyc (*Vulpio 2011*) – z badania tego wykorzystano wyniki ogółem, różnice wyników pomiędzy podgrupami uznano za nieistotne dla przeprowadzonej analizy.

² Jeśli punkt końcowy dotyczył farmakokinetyki lub farmakodynamiki badanie zostało wykluczone ze względu na metodykę, w rozdziale *Punkty końcowe* przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie przeprowadzonej wtórnie selekcji punktów końcowych (w ramach analizy pełnych tekstów) – wykluczano te, które w opinii analityków nie są istotne klinicznie w analizowanym problemie zdrowotnym, lub posiadają inne ograniczenia sprawiające, że nie odgrywają one znaczącej roli we wnioskowaniu o skuteczności i bezpieczeństwie terapii.

Punkt 3.: Skuteczność kliniczna

W nawiązaniu do punktu 1. z Pisma MZ-PLR-4610-567(2)/BR/14 z dnia 13 listopada 2014 r. w analizie ekonomicznej (str. 12.) doprecyzowano wnioski dotyczące skuteczności klinicznej oraz uzasadnienie zastosowania techniki analitycznej minimalizacji kosztów.

Wnioski dotyczące skuteczności klinicznej (rozdział 5.1., strona 12.):

Przedstawione w badaniach klinicznych pierwszorzędowe punkty końcowe to surogaty, na podstawie których nie jest możliwe bezpośrednie wnioskowanie o czasie przeżycia chorych ani jakości ich życia. W omawianym problemie zdrowotnym chorzy leczeni zarówno PAR, jak i CIN mają wysoki poziom stężenia iPTH (powyżej 900 pg/ml³). W niniejszej analizie nie uwzględniono zależności pomiędzy zmianą poziomu iPTH pomiędzy grupą chorych leczonych PAR i CIN a ryzykiem zgonu. Istnieją jednak doniesienia wskazujące na zależność pomiędzy wysokim poziomem iPTH a ryzykiem zgonu chorych. W *Analizie klinicznej* zbadano tę tezę odszukując publikacji, w których autorzy podjęli próbę zbadania zależności pomiędzy wysokim stężeniem iPTH a ryzykiem wystąpienia zgonu w populacji docelowej. Według autorów *Analizy klinicznej* konkluzje z długookresowego badania *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* oraz wyniki przeglądu *Kończ 2011* dają podstawy do wnioskowania o takim związku. Zaznaczyć jednak należy, że w przeglądzie *Kończ 2011* autorzy zauważają, że wzrost stężenia iPTH w surowicy o 100 pg/ml wiąże się z „podobnym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i podobnym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych”. Wpływ zmiany poziomu iPTH na ryzyko zgonu jest nieistotny statystycznie. W ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono również opracowanie *Tentori 2008*, na które powołano się i na podstawie którego wnioskowano w badaniu *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*. Z opracowania tego wynika, że zależność ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych od stężenia iPTH jest nieistotna statystycznie. W przypadku ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wpływ stężenia iPTH na ryzyko zgonu jest nieistotny statystycznie dla stężenia iPTH poniżej 600 pg/ml. Dla stężenia powyżej 600 pg/ml zachodzi istotność statystyczna. Należy jednak zauważyć, że chorzy leczeni cynakalcetem i parykalcytolem znajdują się w tym samym przedziale (stężenie iPTH powyżej

³ Stężenie początkowe wynosi 987 pg/ml (dane z bazy przechowującej informacje medyczne na temat wszystkich pacjentów leczonych w stacjach dializ obsługiwanych przez Podmiot odpowiedzialny), natomiast wyniki z badań klinicznych (okres obserwacji 28 tyg.) określają zmianę stężenia iPTH wśród leczonych parykalcytolem o -244,2 pg/ml, a wśród leczonych cynakalcetem o 78,4 pg/ml.

600 pg/ml), zatem ryzyko zgonu tych chorych jest takie samo (nie występują różnice w przeżyciu). W badaniu nie ma danych pozwalających ocenić, jak zmienia się ryzyko zgonu u chorych, u których stężenie iPTH jest wyższe niż 600 pg/ml (z uwagi na charakter danych nie jest też zasadne dopasowywanie krzywej do danych z badania).

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie PubMed, mający na celu odszukanie publikacji na temat związku stężenia iPTH z ryzykiem zgonu. Zastosowaną strategię przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PubMed wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia publikacji wskazujących związek poziomu PTH a ryzykiem zgonu

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline
#1	Parathyroid	51 991
#2	PTH	18 444
#3	#1 OR #2	55 012
#4	Mortality	872 916
#5	Death	605 634
#6	#4 OR #5	1 309 902
#7	Risk	1 685 716
#8	Hemodialysis	120 356
#9	#3 AND #6 AND #7 AND #8	384

Data ostatniego wyszukiwania: 21.11.2014 r.

Źródło: opracowanie własne

W przeglądzie systematycznym szukano pierwotnych i wtórnych wykazujących zależność pomiędzy poziomem stężenia PTH a ryzykiem zgonu wśród pacjentów hemodializowanych w języku angielskim i niemieckim. Do analizy pełnych tekstów włączono 23 publikacje, z czego 11 włączono do podsumowania. (*Block 1998, Floege 2011, Fukagawa 2013, Lee 2007, Ganesh 2001, Melamed 2006, Melamed 2008, Redigor 2008, Slinin 2005, Tentori 2008, Rhee 2013*, w których pokazane były wyniki zależności stężenia PTH i ryzyka zgonu u pacjentów hemodializowanych z przewlekłą niewydolnością nerek.

W publikacji *Block 1998* podano, iż wśród pacjentów ze schyłkową postacią niewydolności nerek hemodializowanych przez co najmniej rok (dane o poziomie PTH od 2 087 chorych) zwiększone ryzyko zgonu nie jest związane z poziomem PTH. Chorzy ze stężeniem PTH powyżej 511 pg/ml i poniżej 950 pg/ml są narażeni na większe ryzyko śmierci (RR = 1,18

względem referencyjnego poziomu 34-91 pg/ml) lecz zależność ta nie jest istotna statystycznie.

Tabela 2.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Block 1998*

PTH (pg/ml)	RR*	IS*
0 – 33	0,92	NIE
34 – 91 (poziom referencyjny)	1,00	n/d
92 – 207	1,00	NIE
208 – 510	0,95	NIE
511 – 950	1,18	NIE

*ryzyko względne (ang. *relative risk*)

**istotność statystyczna

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Block 1998*

W badaniu *Melamed 2006* przeprowadzonym wśród 1 007 chorych dializowanych (w tym 746 hemodializowanych) nie wykazano związku pomiędzy bazowaną wartością PTH a przeżyciem. Jedynie w analizie, w której aktualizowano stężenie PTH w czasie (po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania) oraz w której aktualizowano stężenie PTH stale wykazano istotność statystyczną odpowiednio dla grupy z poziomem PTH < 76 pg/ml ($p < 0,05$) oraz grupy ze stężeniem PTH > 308 pg/ml ($p < 0,05$). Była to jednak zależność słaba, na granicy istotności, wykazana przy niższym poziomie istotności.

Tabela 3.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Melamed 2006* (analiza podstawowa)

PTH (pg/ml)	RR (95% CI)	IS
< 76	0,77 (0,51 – 1,19)	NIE
76 – 160	1,03 (0,68 – 1,55)	NIE
160-308 (poziom referencyjny)	1,00	n/d
> 308	0,84 (0,55 – 1,28)	NIE

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Melamed 2006*

Związek pomiędzy poziomem PTH a przeżyciem chorych był również obserwowany w publikacji *Melamed 2008*. Do badania włączono 515 dializowanych chorych, u których dokonywano pomiaru stężenia PTH 6 miesięcy po rozpoczęciu dializ. Testowana zależność okazała się nieistotna statystycznie, biorąc pod uwagę całą badaną grupę.

Tabela 4.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Melamed 2008*

PTH (pg/ml)	HR ^a (95% CI)	IS	HR ^b (95% CI)	IS	HR ^c (95% CI)	IS
< 150	0,96 (0,70 – 1,30)	NIE	1,01 (0,71 – 1,43)	NIE	0,97 (0,66 – 1,43)	NIE
150 – 300 (poziom referencyjny)	1,00	n/d	1,00	n/d	1,00	n/d
> 300	0,98 (0,66 – 1,47)	NIE	1,24 (0,80 – 1,90)	NIE	1,41 (0,89 – 2,23)	NIE

^a Dane dostosowane według cech demograficznych: wiek, płeć, rasa.

^b Dane dostosowane według cech demograficznych oraz klinicznych: modalność, kategoria ICED (ang. *Index of Coexistent Disease*), występowanie cukrzycy, palenie tytoniu, wskaźnik BMI itp.

^c Dane dostosowane według cech demograficznych, klinicznych oraz laboratoryjnych: poziom albumin, hemoglobiny, wapnia, fosforu itp.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Melamed 2008*

Brak współzależności poziomu PTH u chorych hemodializowanych z ich przeżyciem zaprezentowano także w publikacji *Fukagawa 2013*. W badaniu wzięło udział 8 229 hemodializowanych z wtórną nadczynnością przytarczyc. Wartość referencyjną PTH był poziom 100 – 199 pg/ml. Względne ryzyko zgonu w zależności od poziomu PTH było nieistotne statystycznie.

Tabela 5.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Fukagawa 2013*

PTH (pg/ml)	RR (95% CI)	IS
< 100	1,05 (0,87 – 1,28)	NIE
100 – 199 (poziom referencyjny)	1,00	n/d
200 – 299	0,94 (0,78 – 1,13)	NIE
300 – 399	0,95 (0,73 – 1,23)	NIE
400 – 499	0,92 (0,65 – 1,29)	NIE
500 – 599	1,01 (0,67 – 1,53)	NIE
600 – 699	1,27 (0,72 – 2,23)	NIE
≥ 700	1,06 (0,71 – 1,60)	NIE

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Fukagawa 2013*

W publikacji *Ganesh 2001* wpływ poziomu PTH na przeżycie został zbadany wśród grupy 6 634 hemodializowanych. Zwiększone ryzyko nagłego zgonu zaobserwowano wśród chorych ze stężeniem PTH poniżej 33 pg/ml oraz chorych ze stężeniem PTH powyżej 495 pg/ml w stosunku do grupy odniesienia (PTH pomiędzy 91 a 197 pg/ml). Jedynie w ostatniej grupie wykazano istotność statystyczną ($p < 0,05$).

Tabela 6.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania Ganesh 2001

PTH (pg/ml)	RR	IS
0 – 32	1,10	NIE
33 – 90	1,03	NIE
91 – 197 (poziom referencyjny)	1,00	n/d
198 – 495	1,01	NIE
496 – 947	1,06	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Ganesh 2001*

W badaniu *Lee 2007* grupę referencyjną stanowili chorzy z poziomem PTH 200 – 300 pg/ml. Badanie przeprowadzono na 58 058 chorych hemodializowanych. Wśród pozostałych grup chorych (poziom PTH < 100, 100 – 200, 300 – 400, 400 – 500, 500 – 600, 600 – 700, ≥ 700) wykazano istotność statystyczną pomiędzy stężeniem PTH a ryzykiem zgonu (współczynniki HR wszystkich pozostałych grupach mieściły się w przedziale 1,00 – 1,50)⁴.

W publikacji *Redigor 2008* przedstawiono pozytywną zależność poziomu parathormonu i ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn tylko dla grupy chorych ze stężeniem PTH pomiędzy 900 – 1 000 pg/ml. Zaś w publikacji *Tentori 2008* (odnalezionej również w ramach *Analizy klinicznej*) podobną, istotną statystycznie zależność wskazano dla grupy chorych z poziomem PTH powyżej 600 pg/ml: HR = 1,21 (95% CI 1,08 – 1,35) poziom referencyjny: 101 – 300 pg/ml. Wśród pozostałych grup oraz w przypadku zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zachodziła istotność statystyczna.

Istotną statystycznie, U-kształtną zależność stężenia parathormonu i ryzyka zgonu zaprezentowano w publikacji *Floege 2011*. Istotność ta została wykazana zarówno w analizie podstawowej, jak i analizie zależnej od czasu, w której pomiar stężenia PTH 7 970 chorych dializowanych był aktualizowany w czasie. Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Względne ryzyko zgonu w zależności od stężenia PTH – dane z badania Floege 2011

PTH (pg/ml)	Analiza podstawowa		Analiza zależna od czasu	
	RR (95% CI)	IS	RR (95% CI)	IS
< 75	1,46 (1,17 – 1,83)	TAK	1,46 (1,24 – 1,71)	TAK

⁴ Dane w publikacji *Lee 2007* zostały przedstawione na wykresie, stąd w przeglądzie odniesiono się jedynie do ich istotności statystycznej, którą można odczytać bez dokładnego wyznaczania wartości. Nie podjęto próby dokładnego odczytywania wartości z wykresu.

PTH (pg/ml)	Analiza podstawowa		Analiza zależna od czasu	
	RR (95% CI)	IS	RR (95% CI)	IS
75 – 150	1,31 (1,05 – 1,64)	TAK	1,18 (1,00 – 1,40)	TAK
150 – 300	1,00	n/d	1,00	n/d
300 – 600	1,43 (1,14 – 1,79)	TAK	1,28 (1,06 – 1,55)	TAK
> 600	2,10 (1,62 – 2,73)	TAK	1,53 (1,22 – 1,92)	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Floege 2011*

W publikacji *Rhee 2013* przedstawiono związek pomiędzy poziomem PTH a ryzykiem zgonu biorąc pod uwagę początkowe stężenie PTH oraz średnie stężenie w całym horyzoncie badania. W pierwszej analizie wykazano liniową zależność poziomu PTH i ryzyka zgonu mierzonego współczynnikiem HR. Wskazuje ona na istotną statystycznie relację w grupie chorych z poziomem PTH pomiędzy 600 i 700 pg/ml oraz w grupie chorych z poziomem PTH powyżej 700 pg/ml. W drugiej zaś analizie pokazano zależność U-kształtną, która była istotna statystycznie dla wszystkich wyróżnionych w badaniu grup. Wyniki zebrane na grupie 99 323 chorych hemodializowanych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8.
Względne ryzyko śmierci w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Rhee 2013*

PTH (pg/ml)	Analiza podstawowa		Analiza zależna od czasu	
	HR (95% CI)	IS	HR (95% CI)	IS
< 100	0,90 (0,84 – 0,97)	NIE	1,31 (1,22 – 1,41)	TAK
100 – 200	0,92 (0,86 – 0,99)	NIE	1,14 (1,07 – 1,22)	TAK
200 – 300	0,92 (0,86 – 0,99)	NIE	1,07 (1,00 – 1,15)	TAK
300 – 400	0,97 (0,90 – 1,04)	NIE	1,11 (1,03 – 1,18)	TAK
400 – 500	1,04 (0,96 – 1,12)	NIE	1,22 (1,14 – 1,31)	TAK
500 – 600	1,05 (0,96 – 1,13)	NIE	1,18 (1,10 – 1,28)	TAK
600 – 700	1,11 (1,02 – 1,21)	TAK	1,30 (1,20 – 1,41)	TAK
≥ 700	1,21 (1,12 – 1,31)	TAK	1,46 (1,36 – 1,57)	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rhee 2013*

W publikacji *Slinin 2005* wykazano, iż wzrost stężenia PTH ma związek ze zwiększonym ryzykiem zgonu. W badaniu, w którym wzięło udział 14 829 chorych hemodializowanych, przyjęto za poziom referencyjny przedział ≤ 37 pg/dl. Wzrost PTH powyżej 211 pg/dl wiąże się z istotnie statystycznym wzrostem ryzyka zgonu. Wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 9.
Względne ryzyko śmierci w zależności od stężenia PTH – dane z badania *Slinin 2005*

PTH (pg/dl)	HR (95% CI)	IS
≤ 37 (poziom referencyjny)	1,00	n/d
38 – 99	1,06 (0,99 – 1,14)	NIE
100 – 210	1,07 (0,99 – 1,15)	NIE
211 – 480	1,17 (1,08 – 1,26)	TAK
> 480	1,12 (1,06 – 1,19)	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Slinin 2005*

Dodatkowo do przeglądu włączono metaanalizę *Natoli 2013*, będącą przeglądem systematycznym badań naukowych, określających m.in. związek pomiędzy wartością stężenia PTH a ryzykiem zgonu u dorosłych chorych ze schyłkową niewydolnością nerek przyjmujących dializy. Autorzy przeglądu wskazują na to, iż zmienność poziomu PTH może istotnie wpłynąć na przeżycie chorych, jednak zależność ta nie jest w ich ocenie wyraźna i przekonująca. W ramach przeglądu odnaleziono badania, które w różnym stopniu odnoszą się do tej przyczynowości. Ryzyko zgonu w badaniach odnalezionych w ramach metaanalizy *Natoli 2013* jest w mniejszym stopniu istotne statystycznie w analizach uwzględniających jego liniową relację w stosunku do poziomu PTH. W badaniach, w których taka zależność jest U-kształtna lub J-kształtna, w większości przypadków wykazywano statystyczną istotność pomiędzy wartością stężenia PTH a ryzykiem zgonu w populacji docelowej. Autorzy przytaczają inne metaanalizy dowodzące istnienia rozbieżności w interpretacji i ocenie tego, czy zwiększone wartości stężenia PTH u chorych hemodializowanych wpływają w sposób istotny na ich przeżycie. W przeglądzie systematycznym *Covic 2009* autorzy na podstawie zestawienia badań z lat 1980 – 2007 i analizy zawartych w nich danych opowiadają się za występowaniem zwiększonego ryzyka zgonu u chorych ze zwiększonym poziomem PTH. Z kolei w innej przytaczanej przez publikacji *Palmer 2011*, autorzy na podstawie licznych doniesień naukowych nie byli w stanie zademonstrować silnej i jednoznacznej korelacji pomiędzy poziomem parathormonu a ryzykiem zgonu u chorych poddawanych dializoterapii w związku ze schyłkową niewydolnością nerek.

Podsumowując, wyniki przeglądu systematycznego okazały się niejednoznaczne. Autorzy części badań wskazują wprawdzie na istnienie zależności pomiędzy stężeniem iPTH a ryzykiem zgonu, jednak i te wnioski są rozbieżne – wskazane zależności przyjmują postać funkcji od liniowej, przez J-kształtną, do U-kształtnej, w części wyników statystyczna istotność występuje jedynie w jednej grupie chorych oraz wartości HR pomiędzy badaniami nie są zbliżone. Trudno więc jednoznacznie stwierdzić, jaką zależność należałoby

zaimplementować w modelu. Na tej podstawie należy jednak wnioskować, że jakiegokolwiek mapowanie poziomu stężenia PTH na ryzyko zgonu wiązałoby się z licznymi ograniczeniami.

Dodatkowo, mapując poziom PTH na przeżycie należałoby uwzględnić stężenia początkowe PTH z badania *IMPACT SHPT*, które zarówno dla PAR, jak i CIN mieszczą się w przedziale 500-550 pg/ml. Dla takiego poziomu PTH (oraz niższego po zastosowaniu w badaniu PAR i CIN) na podstawie odnalezionych publikacji można wnioskować, że wpływ poziomu PTH na ryzyko zgonu jest nieistotny statystycznie.

W ramach przeglądu systematycznego w *Analizie klinicznej* odnaleziono badanie *Brancaccio 2011*, w którym nie wykazano różnic w przeżyciu chorych leczonych parykalcytolem i cynakalcetem. Wyniki badania *Brancaccio 2011* mogą stanowić uzupełnienie analizy. Ponadto zauważyć należy, że autorzy analizy ekonomicznej nie traktują badania *Brancaccio 2011* jako bardziej wiarygodnego niż *IMPACT SHPT*. Jednak w celu wyznaczenia lat życia na podstawie poziomu iPTH szacowanego w czasie 28 tygodni konieczne jest przełożenie wyników badania *IMPACT SHPT* na twarde punkty końcowe (lata życia). W tym celu konieczne byłoby przyjmowanie licznych założeń powodujących obniżenie dokładności obliczeń, a w rezultacie należałoby wyznaczyć punkt końcowy oceniony w badaniu *Brancaccio 2011* (przy czym publikacje badające zależność pomiędzy poziomem PTH a ryzykiem zgonu są, zgodnie z przeprowadzonym przeglądem systematycznym, rozbieżne). Jednak wiarygodność wykonanych obliczeń (a nie wiarygodność badania *IMPACT SHPT*), tj. mapowania poziomu iPTH na przeżycie chorych, byłaby prawdopodobnie zbliżona do wiarygodności z badania *Brancaccio 2011*.

Rozważając możliwość mapowania poziomu PTH na lata życia odnaleziono publikację⁵ autorstwa prof. dr hab. Kazimierza Ciechanowskiego z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie na temat leczenia nerkozastępczego. Z danych dostępnych w tej publikacji wyznaczono przybliżoną oczekiwaną długość życia pacjentów hemodializowanych. Wyniosła ona nieco ponad 4 lata.

⁵ www.pum.edu.pl/__data/assets/file/0018/28350/Prof.-K.Ciechanowski

Tabela 10.
Oczekiwana długość życia pacjentów hemodializowanych

Wiek	Oczekiwana długość życia w latach			Średnia w przedziale wiekowym	Udział przedziału wiekowego	Średnia oczekiwana długość życia
	Mężczyźni	Kobiety	Średnia bez podziału na płeć			
20 – 24	14,60	13,20	13,90	10,32	19,84%	4,13
30 – 34	10,20	9,50	9,85			
40 – 44	7,40	7,00	7,20			
50 – 54	5,50	5,30	5,40	4,68	44,56%	
60 – 64	4,00	3,90	3,95	2,85	25,94%	
70 – 74	2,80	2,90	2,85			
85+	1,70	1,70	1,70	1,70	9,66%	

Zródło: opracowanie własne danych prof. dr hab. Kazimierza Ciechanowskiego z Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie

Przybliżony średni czas hemodializ w Polsce to zgodnie z niniejszym raportem ok. 3 lata. W badaniu *IMPACT SHPT* horyzont czasowy wynosił 28 tygodni. W przypadku analizy bazującej na latach życia konieczna byłaby ekstrapolacja wyników badania na dalsze lata horyzontu czasowego, co wiązałoby się z dalszymi ograniczeniami. Przyjęcie wyników badania *Brancaccio 2011* o dłuższym horyzoncie czasowym wydaje się bardziej zasadne.

Uzasadnienie zastosowania techniki minimalizacji kosztów (rozdział 6., strona 13.):

W odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego do *Analizy klinicznej* badanie randomizowane, w którym oceniane punkty końcowe to surogaty, wykazano, że dla surogatów skuteczność PAR jest udowodniona. W związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3. *Ustawy o refundacji*. Ponieważ jednak surogatów nie można przełożyć na jakość życia lub przeżycie chorych, konserwatywnie wykonano analizę minimalizacji kosztów. Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badanie *Brancaccio 2011*, w którym nie wykazano różnic w przeżyciu chorych leczonych parykalcytolem i cynakalcetem. Wyniki badania *Brancaccio 2011* mogą stanowić uzupełnienie analizy. Ponadto zauważyć należy, że autorzy analizy ekonomicznej nie traktują badania *Brancaccio 2011* jako bardziej wiarygodnego niż *IMPACT SHPT*. Jednak w celu wyznaczenia lat życia na podstawie poziomu iPTH szacowanego w czasie 28 tygodni konieczne jest przełożenie wyników badania *IMPACT SHPT* na twarde punkty końcowe (lata życia). W tym celu konieczne byłoby przyjmowanie licznych założeń powodujących obniżenie dokładności obliczeń, a w rezultacie należałoby wyznaczyć punkt końcowy oceniony w badaniu *Brancaccio 2011* (przy czym publikacje badające zależność pomiędzy poziomem PTH a ryzykiem zgonu są, zgodnie z przeprowadzonym przeglądem

systematycznym, rozbieżne). Jednak wiarygodność wykonanych obliczeń (a nie wiarygodność badania *IMPACT SHPT*), tj. mapowania poziomu iPTH na przeżycie chorych, byłaby prawdopodobnie zbliżona do wiarygodności z badania *Brancaccio 2011*.

Punkt 5.: Bibliografia

W nawiązaniu do punktu 1. z Pisma MZ-PLR-4610-567(2)/BR/14 z dnia 13 listopada 2014 r. w analizie ekonomicznej uzupełniono bibliografię.

1. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K., *Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study*, American Journal of Kidney Diseases 1998, 31(4): 607-617
 2. Covic A., Kothawala P., Bernal M. i in., *Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease*, Nephrology, Dialysis, Transplantation 2009, 24(5): 1506-1523
 3. Floege J., Kim J., Ireland E. i in., *ARO Investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population*, Nephrology Dialysis Transplantation 2011, 26(6): 1948-1955
 4. Fukagawa M., Kido R., Komaba H. i in., *Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding*, American Journal of Kidney Diseases 2014, 63(6): 979-987
 5. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W. i in., *Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients*, Journal of the American Society of Nephrology 2001, 12(10): 2131-2138
 6. Lee G.H., Benner D., Regidor D.L., Kalantar-Zadeh K., *Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis*, Journal of Renal Nutrition 2007, 17(1): 38-44
 7. Melamed M.L., Eustace J.A., Plantinga L. i in., *Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study*, Kidney International 2006, 70(2): 351-357
 8. Melamed M.L., Eustace J.A., Plantinga L.C. i in., *Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study*, Nephrology Dialysis Transplantation 2008, 23(5): 1650-1658
-

-
9. Natoli J.L., Boer R., Nathanson B.H. i in., *Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis*, BMC Nephrology 2013, 14: 88

 10. Palmer S.C., Hayen A., Macaskill P. i in., *Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*, Journal of the American Medical Association 2011, 305(11): 1119-1127

 11. Regidor D.L., Kovesdy C.P., Mehrotra R. i in., *Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients*, Journal of the American Society of Nephrology 2008, 19(11): 2193-2203

 12. Rhee C.M., Molnar M.Z., Lau W.L. i in., *Comparative mortality-predictability using alkaline phosphatase and parathyroid hormone in patients on peritoneal dialysis and hemodialysis*, Peritoneal Dialysis International 2014 [Epub ahead of print]

 13. Slinin Y., Foley R.N., Collins A.J. i in., *Clinical epidemiology of parathyroidectomy in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study*, Hemodialysis International 2007, 11(1): 62-71

 14. Tentori F., Blayney M.J., Albert J.M. i in., *Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)*, American Journal of Kidney Diseases 2008, 52(3): 519-513
-