

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
5 februari 2008

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2830229

Datum  
31 juli 2008

Ons kenmerk  
PAK/28071008

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 08/17: paricalcitol (Zemplar®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 5 februari 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot paricalcitol (Zemplar®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/17 dat als bijlage is toegevoegd.

Paricalcitol (Zemplar®) capsules 1, 2 en 4 microgram zijn bestemd voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4) en bij patiënten met chronisch nierfalen (stadium 5) die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan.

Volgens CFH-rapport 08/17 heeft paricalcitol bij de behandeling van secundaire hyperparathyroidie ten gevolge chronische nierinsufficiëntie een therapeutische waarde die gelijk is aan die van calcitriol en alfacalcidol. Paricalcitol kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met calcitriol en alfacalcidol. Paricalcitol kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen met calcitriol en alfacalcidol. Als standaarddosering voor paricalcitol kan worden aangehouden 2 microgram. Momenteel zijn calcitriol capsules opgenomen op bijlage 1B, terwijl alfacalcidol capsules en druppels zijn opgenomen op bijlage 1A. De standaarddosering van calcitriol en alfacalcidol is 1 microgram.

Concluderend kan paricalcitol worden opgenomen op bijlage 1 A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 08/17**

**paricalcitol (Zemplar®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 28 juli 2008

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

28023296

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G. M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

2	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. paricalcitol (Zemplar <sup>®</sup> )
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
5	2.a.7. Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 5 februari 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport Zemplar<sup>®</sup>

## 1. Inleiding

In de brief van 5 februari 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Zemplar®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. paricalcitol (Zemplar®)

#### **Samenstelling**

Paricalcitol. Capsules 1, 2 en 4 microg.

#### **Geregistreerde indicatie**

Preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroïdie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4) en bij patiënten met chronisch nierfalen (stadium 5) die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant stelt voor paricalcitol capsules op te nemen op een nieuw te vormen cluster op bijlage 1a in een groep van onderling vervangbare geneesmiddelen met cinacalcet, filmomhulde tablet (Mimpara®).

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Paricalcitol is een vitamine D analoog. Voor het toetsen van de onderlinge vervangbaarheid komen in eerste instantie de overige vitamine D preparaten die worden toegepast bij chronische nierinsufficiëntie en hyperparathyroïdie in aanmerking: calcitriol en alfacalcidol. Calcitriol capsules 0.25 en 0.50 microg (Rocaltrol®) zijn opgenomen op bijlage 1B. Alfacalcidol capsules (0.25, 0.5 en 1 microg) en druppels (2 microg/ml) zijn opgenomen in een cluster op bijlage 1A (0A11CCAO).

Een vergelijking van paricalcitol met calcimimetica (cinacalcet) is niet aan de orde, omdat deze middelen vooral een plaats hebben als toevoeging aan vitamine D analoge en/of fosfaatbinders.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Paricalcitol is geregistreerd voor toepassing bij secundaire hyperparathyroïdie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4) en bij patiënten met chronisch nierfalen (stadium 5) die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan.

Alfacalcidol is geregistreerd voor botaanbindingen die het

gevolg zijn van verminderde productie van 1,25-dihydroxyvitamine D3 in de nier, zoals renale osteodystrofie, hypofosfatemische osteodystrofie en hypoparathyroïdie. Calcitriol is geregistreerd voor preventie en behandeling van renale osteodystrofie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie bij patiënten die al dan niet hemodialyse ondergaan.

In de richtlijn voor internisten over de behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie wordt aangegeven dat een actieve vorm van vitamine D (calcitriol, alfacalcidol) dient te worden gegeven bij secundaire hyperparathyroïdie [1, 4]. Alfacalcidol is niet expliciet geregistreerd voor toepassing bij chronische nierinsufficiëntie stadium 5 (uitgezonderd de i.v. toediening), maar in de richtlijn wordt orale toediening bij dialysepatiënten wel vermeld. Alfacalcidol heeft naast de toepassing bij chronische nierinsufficiëntie tevens een indicatie bij hypoparathyroïdie. Deze aandoening is meestal het gevolg van een operatie aan de schildklier. Een hypoparathyroïdie kan in zeldzame gevallen ook spontaan voorkomen. Dit is een zelden voorkomende aandoening.

*Conclusie:* Het indicatiegebied van paricalcitol, calcitriol en alfacalcidol is gelijksoortig.

***Gelijke toedieningsweg***

Paricalcitol, calcitriol en alfacalcidol kunnen alle oraal worden toegediend.

*Conclusie:* De toedieningsweg is gelijk.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Er is geen toedieningsvorm die specifiek is ontwikkeld en alleen geschikt is voor gebruik bij kinderen voor de diverse vitamine D analoga.

*Conclusie:* De diverse preparaten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van paricalcitol, dat als bijlage is bijgevoegd. De conclusie is gebaseerd op vergelijking met andere middelen aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Er zijn twee onderzoeken gepubliceerd met oraal paricalcitol. In dit onderzoek is paricalcitol vergeleken met placebo bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie die hemo- of peritoneaal dialyse ondergaan [2] en bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 [3]. In deze onderzoeken is het primaire eindpunt: twee opeenvolgende dalingen van het parathormoon (PTH)  $\geq 30\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde. Het aantal patiënten dat de streefwaarden bereikt zoals gehanteerd in de richtlijn is niet als eindpunt gebruikt [1].

Vergelijkend onderzoek van oraal paricalcitol met andere

vitamine D preparaten ontbreekt. Op basis van het beschikbare direct vergelijkende onderzoek van intraveneus paricalcitol met calcitriol is er geen verschil in werkzaamheid aangetoond, gemeten op basis van de verlaging van de intacte PTH-spiegel. Dat paricalcitol door een meer selectieve vitamine D receptor activatie ten opzichte van calcitriol een minder negatief effect heeft op de calcium- en fosfaatspiegels en daarmee op de morbiditeit en mortaliteit is met het beschikbare onderzoek niet voldoende aangetoond. De aard en incidentie van bijwerkingen is op basis van het beschikbare onderzoek vergelijkbaar tussen paricalcitol en de overige vitamine D preparaten. Hetzelfde geldt voor de toepasbaarheid. Paricalcitol wordt driemaal per week tijdens de dialysesessie toegediend. Calcitriol en alfacalcidol worden dagelijks ingenomen.

Een vergelijking van paricalcitol met alfacalcidol ontbreekt. Alfacalcidol wordt echter in het lichaam, vooral in de lever, snel omgezet tot de actieve vorm van vitamine D, namelijk 1,25-dihydroxy-vitamine D<sub>3</sub> of calcitriol. Alfacalcidol is dus te beschouwen als een prodrug. Uiteindelijk is het bij beide geneesmiddelen (alfacalcidol en calcitriol) de calcitriol die de therapeutische (en eventueel toxische) werking teweegbrengt. In de richtlijn voor chronische nierinsufficiëntie worden alfacalcidol en calcitriol beide als therapeuticum genoemd zonder een verschil aan te geven tussen de twee middelen. De intraveneuze toedieningsvormen van calcitriol (Calcijex injectievloeistof 1 microg/ml; ampul 1 ml) en alfacalcidol (Etalpha injectievloeistof 2 microg/ml; ampul 0.5 ml) zijn dan ook geclusterd op bijlage 1A (cluster 0A11CCAP).

*Conclusie:* Er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

#### *2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Paricalcitol kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met calcitriol en alfacalcidol.

#### *2.a.5. Standaarddosering*

De DDD voor paricalcitol oraal is vastgesteld op 2 microg. Dit valt binnen de doseringsrange zoals aangegeven in de registratietekst. Zowel calcitriol als alfacalcidol hebben een DDD van 1 microg.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Paricalcitol kan op bijlage 1A worden geplaatst in een cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen met calcitriol en alfacalcidol. De standaarddosering van paricalcitol is 2 microg. De standaarddosering van calcitriol en alfacalcidol is 1 microg.

Momenteel zijn calcitriol capsules 0.25 en 0.50 microg

(Rocaltrol ®) opgenomen op bijlage 1B, terwijl alfacalcidol capsules (0.25, 0.5 en 1 microg) en druppels (2 microg/ml) zijn opgenomen in een cluster op bijlage 1A (0A11CCAO).

#### *2.a.7. Literatuur*

- [1] Wee ter PM, Jorna ATM. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie; richtlijn voor internisten. Ned Tijdschr Geneeskd 2004;148(15): 719-24.
- [2] Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. Am J Nephrol 2008;28:97-106.
- [3] Coyne D, Acharya M, Qiu P et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. Am J Kidney Dis 2006;47(2): 263-76.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practical guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39 (suppl 1): S1-S266.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof.dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

# Farmacotherapeutisch rapport paricalcitol (Zemplar®) bij de indicatie secundaire hyperparathyroïdie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel paricalcitol (Zemplar®) capsules 1, 2, en 4 microg. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de overige vitamine D preparaten (calcitriol, alfacalcidol) die worden toegepast bij secundaire hyperparathyroïdie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Vergelijkend onderzoek van oraal paricalcitol met calcitriol en alfacalcidol ontbreekt; er zijn slechts placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Overigens is alfacalcidol als een prodrug van calcitriol te beschouwen: het wordt na toediening snel omgezet in de meest werkzame vorm van vitamine D, het calcitriol. Uiteindelijk is het bij beide geneesmiddelen (alfacalcidol en calcitriol) de calcitriol die de therapeutische (en eventueel toxische) werking teweegbrengt.

Op basis van het beschikbare vergelijkend onderzoek van intraveneus paricalcitol met calcitriol is er geen verschil in werkzaamheid, uitgedrukt in invloed op de parathormoonspiegel, aangetoond. Dat paricalcitol door een meer selectieve vitamine D receptor activatie ten opzichte van calcitriol en alfacalcidol een minder negatief effect heeft op de calcium- en fosfaatspiegels is met het beschikbare onderzoek niet voldoende aangetoond. Tevens is niet aangetoond dat behandeling met paricalcitol in vergelijking met de overige vitamine D preparaten leidt tot minder morbiditeit en mortaliteit.

De aard en incidentie van de bijwerkingen van paricalcitol en de overige vitamine D preparaten verschilt niet op basis van het beschikbare onderzoek. De toepasbaarheid is eveneens vergelijkbaar. Paricalcitol wordt driemaal per week tijdens de dialysesessie toegediend. Calcitriol en alfacalcidol worden dagelijks ingenomen.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van secundaire hyperparathyroïdie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie heeft paricalcitol een therapeutische waarde die gelijk is aan die van calcitriol en alfacalcidol.

## 2. Inleiding

paricalcitol

<b>Geneesmiddel</b>	Zemplar
<b>Samenstelling</b>	Paricalcitol. Capsules 1, 2 en 4 microg.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroïdie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4) en bij patiënten met chronisch nierfalen (stadium 5) die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan.
<b>Dosering</b>	<p><u>Chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4</u>: De begindosering wordt gebaseerd op de spiegels van het intacte parathormoon (iPTH).</p> <p>Uitgangswaarde iPTH <math>\leq</math> 56 pmol/l (500 pg/ml): oraal: 1 microg per dag of 2 microg driemaal per week.</p> <p>Uitgangswaarde iPTH <math>&gt;</math> 56 pmol/l (500 pg/ml): oraal: 2 microg per dag of 4 microg driemaal per week.</p> <p>De dosering vervolgens met een interval van 2-4 weken titreren op basis van de serum- of plasma iPTH-spiegels onder controle</p>

Opmerking:  
zoals  
onder  
doser  
releva  
doser  
onder



	<p>van het serumcalcium en -fosfaat.</p> <p><u>Chronische nierinsufficiëntie stadium 5</u>: Begindosering in microg: driemaal per week: oraal: uitgangswaarde iPTH (pmol/l)/7. Initiële maximale dosis: 32 microg.</p> <p>De dosering vervolgens titreren op basis van de serum- of plasma iPTH-spiegels onder controle van het serumcalcium en -fosfaat.</p>
<b>Werkingsmechanisme</b>	<p>Vitamine D analoog van calcitriol met modificaties aan de zijketen (D2) en de A (19-nor) ring die selectieve vitamine D receptor (VDR) activatie mogelijk maken. Het verhoogt selectief de expressie van VDR in de bijnierschijf zonder de VDR-expressie in de darm te verhogen en is minder actief op botresorptie. Het verhoogt tevens de expressie van de calcium-sensing receptor in de bijnierschijf. Door remming van de proliferatie van de bijnierschijf, verlaging van de PTH-synthese en secretie reduceert paricalcitol de parathormoon(PTH) spiegels met minimaal effect op de calcium- en fosfaatspiegels.</p> <p>Het heeft tevens een direct effect op botcellen om botvolume te behouden en mineralisatieoppervlakten te verbeteren.</p>
<b>Bijzonderheden</b>	<p>Paricalcitol capsules zijn geregistreerd volgens de mutual recognition procedure, waardoor geen EPAR beschikbaar is.</p> <p>Paricalcitol is overigens reeds als intraveneuze toediening beschikbaar, voor toepassing in de kliniek. Het is geregistreerd voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie bij dialysepatiënten met chronische nierinsufficiëntie.</p>

Opmerking:  
registratie  
wees

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

##### *Chronische nierinsufficiëntie*

Chronische nierinsufficiëntie wordt gedefinieerd als nierschade en/of een verminderde nierfunctie die gedurende meer dan drie maanden bestaat. De nierfunctie wordt uitgedrukt als glomerulaire filtratie snelheid (GFR) die geschat kan worden door de creatinineklaring met behulp van de Cockcroft-Gault formule (140 -leeftijd) x gewicht x 1.2 (man)/serum creatinine of met de MDRD formule.<sup>1</sup> Op basis van nierschade en nierfunctie onderscheidt men vijf stadia. In het laatste stadium van deze ziekte, nierfalen, is de GFR lager dan 15 ml/min./1.73 m<sup>2</sup>. Deze classificatie is gekoppeld aan een behandelplan dat in alle stadia gericht is op het voorkomen van nierfunctieverlies door de aanpak van progressiefactoren, voorkomen en behandelen van metabole complicaties en preventie van hart- en vaatziekten. In stadium 4 komt voorbereiding van transplantatie en dialyse aan de orde. Dit betekent dat de predialysefase begint bij patiënten met een klaring van 30 ml/min en (de verwachting van) progressief nierfunctieverlies [richtlijn National Kidney Foundation]. K/DOQI].<sup>2</sup>

##### *Secundaire hyperparathyroidie*

Secundaire hyperparathyroidie is een veel voorkomende complicatie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Bij beginnende nierinsufficiëntie vermindert de fosfaatuitscheiding. In het begin leidt dit nog niet tot hoge fosfaatspiegels in het bloed omdat de toegenomen secretie van parathormoon (PTH) de nieren stimuleert om meer fosfaat uit te scheiden. Bij matige nierinsufficiëntie kan de nier niet langer meer fosfaat elimineren in respons op de verhoogde PTH

secretie, waardoor de fosfaatspiegels beginnen te stijgen. Hyperfosfatemie onderdrukt de hydroxylatie van inactief vitamine D (calcidol, 25-hydroxyvitamine D) tot de actieve vorm (1,25-dihydroxyvitamine D, calcitriol) door de nier. De lage calcitriolspiegels leiden tot een verminderde calciumresorptie in de darm, waardoor hypocalciemie optreedt. Hypocalciemie, lage calcitriol spiegels en hyperfosfatemie stimuleren alle onafhankelijk van elkaar de PTH synthese en secretie. Indien deze chronische stimuli aanwezig blijven, treedt hyperplasie van de bijnieren op, terwijl ze tevens autonoom beginnen te functioneren, waarbij PTH wordt uitgescheiden zelfs als de hypocalciemie is gecorrigeerd. De extreem verhoogde PTH spiegels stimuleren de afgifte van calcium en fosfaat uit het bot, waardoor de hyperfosfatemie verergert en hypercalciemie kan optreden. Tevens treedt ontkalking van het bot op. Al in de stadia 2 en 3 van nierinsufficiëntie kan secundaire hyperparathyroidie optreden. In latere stadia (3-5) gaat door de sterk verhoogde PTH concentratie in het serum de hypocalciemie vaak over in hypercalciemie. Daarbij neemt de ernst van de fosfaatretentie meestal sterk toe.

### *Epidemiologie*

In Nederland staan 40.000 patiënten met een chronische nieraandoening geregistreerd ([www.nierstichting.nl](http://www.nierstichting.nl)). Een kwart hiervan bevindt zich in het eindstadium van chronische nierinsufficiëntie. Van deze groep worden circa 5500 patiënten behandeld met nierfunctievervangende therapie in de vorm van peritoneaal dialyse of hemodialyse.

### *Symptomen*

Naast cardiovasculaire (hypertensie, linkerventrikelhypertrofie) en metabole (hyperlipidemie, insulineresistentie, metabole acidose en hyperhomocysteinemie) gevolgen die meestal al in een vroeg stadium van chronische nierinsufficiëntie optreden, zijn de gevolgen van secundaire hyperparathyroidie bij patiënten met ernstig nierfalen driedig: 1) het ontstaan van renale osteodystrofie (met pijn en botbreuken, bij ca. 70% van de patiënten die starten met dialyse), 2) calcificatie van ondermeer weke delen en het cardiovasculaire systeem (vaten en hartkleppen), en 3) een progressief toenemende kans op (fatale) cardiovasculaire complicaties. Behalve de voor chronische nierinsufficiëntie en de gevolgen daarvan noodzakelijke behandelingen leiden de specifiek door secundaire hyperparathyroidie veroorzaakte complicaties tot veel extra ziekenhuisopnames.

De levensverwachting van iemand die dialyse ondergaat is aanzienlijk korter dan de levensverwachting van een leeftijdsgenoot die geen dialyse ondergaat. Na vijf jaar dialyseren is het sterftecijfer meer dan 50% [Liem et al]<sup>3</sup>

### *Behandeling*

Behandeldoel bij stoornissen in calcium- en fosfaathuishouding ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie is het fosfaat en calcium binnen normale grenzen te houden met het oog op het voorkomen van renale osteodystrofie: calcium: 2.4 – 2.6 mmol/l; fosfaat: <1.8 mmol/l; iPTH (intact =niet-gefragmenteerd parathormoon) concentratie: 1-3x de normaalwaarde.<sup>4</sup>

Behandeling bestaat uit het beperken van de fosfaatintake (d.w.z. eiwitbeperking in het dieet), het toedienen van fosfaatbinders met de maaltijden en het geven van een actieve vorm van vitamine D, zoals alfacalcidol of calcitriol of van het synthetische vitamine D analogon paricalcitol [NICE, Bailie et al] op het moment dat de calcium- en fosfaatspiegels binnen de norm liggen.<sup>5</sup> Overigens is alfacalcidol als een prodrug van calcitriol te beschouwen: het wordt na toediening snel omgezet in de meest werkzame vorm van vitamine D, het calcitriol. Indien de serumcalciumconcentratie laag is worden bij voorkeur calciumhoudende fosfaatbinders (calciumacetaat, calciumcarbonaat) gegeven. Indien de serumcalciumconcentratie hoog normaal is hebben de niet-calciumhoudende fosfaatbinders (sevelamer) de voorkeur, vanwege het veronderstelde risico op het ontstaan van calciumfosfaatneerslagen in de bloedvaten [K/DOQI, Ter Wee et al].<sup>6</sup> Bij dialysepatienten met ernstig nierfalen (stadium 5) kan cinacalcet, een allosterische modulator van de calciumreceptor, aan de behandeling met fosfaatbinders en/of vitamine D analoga worden toegevoegd als de serumconcentratie van PTH in onvoldoende mate wordt verlaagd. Hiermee kan bij 60% van de dialysepatienten met secundaire hyperparathyroidie een verlaging van de PTH concentratie worden bereikt (bij ca. 55% hiervan binnen streefwaardebereik). [CFH-rapport 05/09 cinacalcet (Mimpara®), Block GA, Strippoli et al].<sup>7, 8</sup> Bij ernstige hyperparathyroidie kan totale of gedeeltelijk verwijdering van de bijnieren nodig zijn.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Paricalcitol is een analogon van vitamine D. Het dient vergeleken te worden met de overige vitamine D verbindingen die worden toegepast bij secundaire hyperparathyroidie.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 2 maart 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: paricalcitol, chronic renal insufficiency, secondary hyperparathyroidism, vitamin D. Dit leverde de volgende aanvullende referenties op: Coyne et al, 2006, Bailie et al, 2005.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van paricalcitol is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid**

De werkzaamheid wordt beoordeeld op basis van de afname van de PTH concentratie, het calcium-fosfaatprodukt en de serumconcentraties van calcium en fosfaat.

Streefwaarden bij de behandeling van stoornissen in de calcium-fosfaathuishouding zijn: calcium: 2.4 – 2.6 mmol/l; fosfaat: <1.8 mmol/l; PTH concentratie: 1-3x de normaalwaarde (16.5-33 pmol/l = 150-300 pg/ml) [Ter Wee PM et al].

### **Paricalcitol oraal**

- **Placebo-gecontroleerd onderzoek**

#### **Ross et al**

Er is een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek gepubliceerd (n=88) met een vervolgduur van 12 weken, bij secundaire hyperparathyroidie bij patiënten die hemodialyse (n=62) en peritoneaal dialyse (n=26) ondergaan [Ross et al].<sup>9</sup>

**Randomisatie** De patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met paricalcitol en placebo in een 2:1 ratio. Er waren geen significante verschillen in demografische kenmerken in beide onderzoeksgroepen. Eventueel gebruik van vitamine D verbindingen werd 4-8 weken voor deelname aan het onderzoek gestaakt.

**Inclusie-criteria** Bij start van de behandelingsfase: PTH spiegel  $\geq$  33 pmol/l (=300 pg/ml), serumcalcium 2 – 2,6 mmol/l, Ca x P produktspiegel  $\leq$  65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

**Exclusie-criteria** Overigens werden patiënten die medicatie gebruiken die invloed kan hebben op het calcium of botmetabolisme uitgesloten van het onderzoek (bv calcitonine, bisfosfonaten, cinacalcet, glucocorticoiden).

**Comedicatie** Bij het begin van het onderzoek gebruikten 87% in de paricalcitolgroep en 96% in de placebogroep fosfaatbinders, waarvan resp. 38% en 44% calciumhoudend.

**Primaire eindpunt** van het onderzoek: twee opeenvolgende dalingen van het parathormoon (PTH)  $\geq$  30% ten opzichte van de uitgangswaarde. Secundair werden de absolute verandering van het PTH gehalte en markers van het botmetabolisme gemeten.

**Resultaten** In de paricalcitolgroep staakte 18% het onderzoek voortijdig, in de placebogroep 22%. De gemiddelde dosering van paricalcitol bij patiënten met een uitgangswaarde van het PTH  $\leq$  52.7 pmol/l (=500 pg/ml) en  $>$  52.7 pmol/l was resp. 3.9 en 7.6 microg driemaal per week. Het primaire eindpunt werd bij significant meer patiënten in de paricalcitolgroep behaald dan in de placebogroep: 88% versus 13% (p<0.001). De werking van paricalcitol wordt verder ondersteund doordat in de paricalcitolgroep 67% van de patiënten bij vier opeenvolgende metingen een daling  $\geq$  30% van de PTH spiegel had ten opzichte van de uitgangswaarde ten opzichte van 0% in de placebogroep.

De absolute daling van de PTH spiegel ten opzichte van de uitgangswaarde was groter in de paricalcitolgroep dan in de placebo-groep: -27.8% ( $\pm$  5.53) versus +20.4% ( $\pm$  8.40) ( $p < 0.001$ ). Een PTH spiegel  $< 31.5$  pmol/l (=300 pg/ml) werd bij 72% van de patiënten bereikt in de paricalcitolgroep.

De gemiddelde calcium- en fosfaatspiegels bleven in de normale range in beide onderzoeksgroepen. Er was geen verschil in het optreden van hypercalciëmie, gedefinieerd als  $\geq 2$  opeenvolgende calciumbepalingen  $> 2.75$  mmol/l, in beide onderzoeksgroepen (paricalcitolgroep 1% vs placebogroep 0%, NS). Bij meer patiënten in de met paricalcitol behandelde groep (45% vs 11%) trad een normalisatie op van de verhoogde BSAP spiegels, hetgeen zou kunnen wijzen op correctie van de verhoogde botomzet.

### Coyne et al

Tevens zijn de resultaten van drie dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken met een vergelijkbare opzet en vervolgduur (24 weken), gezamenlijk gepresenteerd. Hierbij is de werkzaamheid van paricalcitol vergeleken met placebo bij de behandeling van secundaire hyperparathyroïdie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 [Coyne D et al].<sup>10</sup>  
Randomisatie De patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met paricalcitol (n=107) of placebo (n=113). In twee van de beschreven onderzoeken werd driemaal per week 2-4 microg paricalcitol gegeven, terwijl in het derde onderzoek 1-2 microg/dag werd gegeven. De dosering werd op geleide van de iPTH spiegel getitreerd.

Inclusie-criteria Bij start van de behandelingsfase: PTH spiegel  $\geq 15.8$  pmol/l (=150 pg/ml), serumcalcium 2 – 2,5 mmol/l en -fosfaat  $\leq 1.68$  mmol/l bij twee achtereenvolgende metingen.

Comedicatie Gebruik van fosfaatbinders en/of calciumpreparaten was toegestaan, waarbij de dosering tijdens de studie in het algemeen gelijk bleef.

Primaire eindpunt van het onderzoek: twee opeenvolgende dalingen van het parathormoon (PTH)  $\geq 30\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde. Secundair werden de absolute verandering van het PTH gehalte en markers van het botmetabolisme gemeten.

Resultaten Het primaire eindpunt werd bij significant meer patiënten in de paricalcitolgroep behaald dan in de placebogroep: 91% versus 13% ( $p < 0.001$ ). De werkzaamheid was voor beide doseerschema's vergelijkbaar. Het aantal mensen dat de streefwaarde van de KDOQI richtlijn bereikte voor het iPTH gehalte ( $< 11.6$  pmol/l [=110 pg/ml]) was significant hoger in de paricalcitolgroep (75% vs 12%) gedurende week 15-24.

Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de met paricalcitol en met placebo behandelde patiënten in de incidentie van hypercalciëmie (2/106: 2% versus 0/111: 0%) of een verhoogd calcium-fosfaat product (13/106: 12% versus 7/111: 6%). In de paricalcitolgroep trad een significante verlaging van botspecifiek alkalische fosfatase ( $p < 0.001$  t.o.v. placebo) en urine-eiwitten op. De glomerulaire filtratiesnelheid en serumcreatinine verslechterden niet in de paricalcitol groep in vergelijking met de placebo-groep.

Tabel 1. Onderzoeken met oraal paricalcitol

Studie, duur	Opzet	N	Eindpunt	Eindpunt bereikt [p-waarde]
Ross et al, 12 weken	Placebo-gecontroleerd Patiënten met chronische nierinsufficiëntie, stadium 5.	88	PTH daling van $> 30\%$ gedurende 2 opeenvolgende metingen.	88% (paricalcitol) vs 13% (placebo) ( $p < 0.001$ )
Coyne et al, 24 weken	Placebo-gecontroleerd Patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4	220	PTH daling van $> 30\%$ gedurende 2 opeenvolgende metingen.	91% (paricalcitol) vs 13% (placebo) ( $p < 0.001$ )

### Paricalcitol intraveneus (gepubliceerde onderzoeken)

De onderzoeken met paricalcitol intraveneus zijn uitgevoerd bij patiënten met een eindstadium van chronische nierinsufficiëntie (stadium 5) die driemaal per week worden gedialyseerd. Het onderzoek van Llach et al wordt niet besproken, omdat het een 4 weken durende dosisescalatie onderzoek betreft. Het onderzoek van Barton Pai et al wordt niet besproken, omdat het een retrospectief onderzoek bij slechts 16 patiënten betreft.

- Kortdurend onderzoek

In het gepubliceerde onderzoek van **Martin et al** (vervolgduur 12 weken) worden de resultaten van drie dubbelblinde, placebo-gecontroleerde onderzoeken met een identieke opzet geanalyseerd. Alle patiënten gebruikten tevens calciumhoudende fosfaatbinders.<sup>11</sup>

**Resultaten:** Met een maximale dosering paricalcitol van  $0.12 \pm 0.1$  microg/kg lichaamsgewicht daalde de gemiddelde iPTH spiegel met circa 50% van  $82.6 \pm 6.9$  naar  $38.9 \pm 7.6$  pmol/l [=785±66 naar 370±73 pg/ml]. Bij gebruik van placebo werd geen verandering in de iPTH spiegel waargenomen. Tevens werd in de paricalcitolgroep een significante stijging van het serumcalcium (van  $2.31 \pm 0.03$  naar  $2.39 \pm 0.04$  mmol/l [=9.24±0.12 naar 9.56±0.15 mg/dl];  $p < 0.02$ ) waargenomen binnen de normale range, in tegenstelling tot in de placebogroep. De fosfaatspiegels veranderde niet significant in beide onderzoeksgroepen. Stijgingen in het Ca x P produkt werden vaker in de paricalcitolgroep gemeld (45 van de 395 bepalingen) dan in de placebogroep (16 van de 412 bepalingen).

- Langdurend onderzoek

In het open onderzoek van **Lindberg et al** (n=164) werden 67 patiënten gedurende 13 maanden behandeld met paricalcitol.<sup>12</sup>

**Resultaten:** Met een gemiddelde dosering van 0.10 microg/kg daalde de gemiddelde iPTH spiegels (uitgangswaarde:  $96.1 \pm 2.9$  pmol/l [=628.3±27.65 pg/ml]) snel gedurende de eerste 4 maanden behandeling, en bereikte de streefwaarde (10.5-31.5 pmol/l [=100-300 pg/ml]) na 5 maanden. Na 13 maanden werd een gemiddelde spiegel van  $27.2 \pm 3.5$  pmol/l [=259.13±13.13 pg/ml] gemeten. De gemiddelde calciumspiegel bleef gedurende de studieduur binnen de normale range (2.36-2.48 mmol/l [=9.44-9.94 mg/dl]), terwijl de fosfaatspiegel op een acceptabel niveau bleef (1.91-2.10 [5.92 - 6.53 mg/dl]). Het Ca x P produkt bleef tussen 52-65.

In het open onderzoek van **Llach et al** (n=37) werden patiënten overgezet van calcitriol op paricalcitol (dosisconversie: ratio: 1:4 [n=14], en 1:3 [n=23]).<sup>13</sup> Voorafgaande aan het onderzoek waren de patiënten behandeld met calcitriol intraveneus gedurende 6 maanden of langer, zonder dat daarmee een adequate controle werd bereikt (iPTH spiegel  $> 63.18$  pmol/l [=600 pg/ml], 67% episodes van hyperfosfatemie, 85% van hypercalciemie).

**Resultaten:** Na 16 maanden behandeling met paricalcitol daalde de gemiddelde iPTH spiegel (uitgangswaarde  $94.87 \pm 6.1$  pmol/l [=901 ±58 pg/ml]) snel in de eerste 2 maanden tot een spiegel van  $17.37 \pm 2.5$  pmol/l [=165±24 pg/ml] na 16 maanden. Het alkalische fosfatase gehalte daalde van  $280 \pm 27$  IU naar  $65 \pm 12$  IU. De gemiddelde calcium (van  $2.3 \pm 0.05$  naar  $2.42 \pm 0.05$  [=9.4 ±0.2 naar 9.7 ±0.2 mg/dl] [ $p=0.86$ ]) en fosfaatspiegels ( $1.96 \pm 0.06$  naar  $1.87 \pm 0.06$  mmol/l [=6.1 ±0.2 naar 5.8 ±0.2 mg/dl] [ $p=0.77$ ]) veranderden niet significant.

In het retrospectieve onderzoek van **Mittman et al** (n=73) werden patiënten die minimaal 6 maanden waren behandeld met calcitriol intraveneus overgezet op behandeling met paricalcitol intraveneus (dosisconversie: ratio 1:3).<sup>14</sup>

**Resultaten** Behandeling met paricalcitol resulteerde na 6 maanden in verlagingen van de serumcalciumspiegel ( $p=0.048$ ), Ca x P produkt ( $p=0.014$ ), iPTH spiegel ( $p=0.029$ ) en alkalische fosfatase spiegel ( $p=0.0002$ ). Tevens was er een groot verschil in aantal gemiste doses ( $14.21 \pm 8.60$  gedurende calcitriolbehandeling vs  $9.19 \pm 8.94$  gedurende paricalcitol [ $p < 0.0001$ ]).

- Vergelijkend onderzoek paricalcitol versus calcitriol

In het dubbelblinde onderzoek van **Sprague et al** (n=263) is paricalcitol intraveneus vergeleken met calcitriol intraveneus gedurende 32 weken bij patiënten die bij de start van het onderzoek een PTH spiegel  $\geq 300$  pg/ml en een Ca x P produkt  $< 75$  hadden.<sup>15</sup> Patiënten gebruikten calciumhoudende fosfaatbinders. Overigens werden patiënten die medicatie gebruiken die invloed kan hebben op het calcium of botmetabolisme uitgesloten van het onderzoek (bv calcitonine, bisfosfonaten, cinacalcet, glucocorticoiden).

**Primair eindpunt** van het onderzoek was het aantal patiënten met een daling van de PTH spiegel met 50% of meer. Als secundaire eindpunten zijn het optreden van hypercalciemie

(serumcalcium  $\geq 11.5$  mg/dl) en verhoging van het Ca x P produkt ( $\geq 75$ ) meegenomen.

**Dosering:** Beginndosis: paricalcitol 0.04 microg/kg, calcitriol 0.01 microg/kg. De dosering werd zonodig met intervallen van 4 weken verhoogd op geleide van vooraf bepaalde criteria met resp.

0.04 microg/kg (paricalcitol, max. 0.24 microg/kg) en 0.01 microg/kg (calcitriol, max 0.06 microg/kg).

**Resultaten:** In beide groepen bereikte circa 60% een daling van 50% of meer van het PTH gehalte aan het eind van het onderzoek (verschil NS). Wel werd de genoemde daling in de paricalcitolgroep gemiddeld eerder bereikt dan in de calcitriolgroep (week 15 vs week 23).

Tevens werd tussen beide onderzoeksgroepen geen significant verschil waargenomen in het aantal patiënten waarbij tenminste eenmaal hypercalciemie en/of verhoging van het calciumfosfaat produkt tijdens behandeling optrad. Wel werd bij nadere analyse vastgesteld dat hypercalciemie en/of een verhoogd calciumfosfaat produkt gedurende 4 opeenvolgende laboratoriumevaluaties significant minder vaak optrad in de paricalcitolgroep dan in de calcitriolgroep (18% vs 33%;  $p=0.008$ ).

Tabel 2. Direct vergelijkend onderzoek intraveneus paricalcitol versus calcitriol

Studie, duur	Opzet	N	Eindpunt [p-waarde]	
			Percentage PTH daling $\geq 50\%$	serumcalcium $\geq 2.9$ mmol/l (=11.5 mg/dl) en/of calciumfosfaat produkt $\geq 75$
Sprague et al, 32 weken	Directe vergelijking paricalcitol vs calcitriol	263	Paricalcitol vs calcitriol: beide ca. 60% [NS]	64% vs 68% [ $p=0.519$ ]

**Discussie:** Er zijn 2 publicaties waarin oraal paricalcitol is vergeleken met placebo bij patiënten met secundaire hyperparathyroidie en chronische nierinsufficiëntie. In deze onderzoeken is als primair eindpunt twee opeenvolgende dalingen van het parathormoon (PTH)  $\geq 30\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde gemeten in plaats van het aantal patiënten dat de streefwaarden bereikt zoals gehanteerd in de richtlijn voor internisten. Daarnaast ontbreekt een vergelijking met andere vitamine D preparaten. In het onderzoek van Coyne et al was de uitgangswaarde van de calciumspiegel in de paricalcitolgroep lager dan in de placebogroep ( $p<0.039$ ), waardoor geen definitieve conclusies over de invloed van paricalcitol op de calciumspiegels kunnen worden getrokken.

Er is één onderzoek gepubliceerd waarin paricalcitol is vergeleken met een ander vitamine D, het calcitriol. Het betreft hier echter de intraveneuze toediening. In beide onderzoekarmen was het aantal patiënten dat het primaire eindpunt bereikte (afname van  $>50\%$  van de PTH-waarde) vergelijkbaar, terwijl het aantal patiënten met tenminste eenmaal hypercalciemie en/of verhoging Ca x P produkt tijdens behandeling eveneens vergelijkbaar was. Wel werd het primaire eindpunt in de paricalcitolgroep eerder bereikt dan in de calcitriolgroep.

Beperking aan de onderzoeken waarin patiënten zijn overgezet van calcitriol op paricalcitol intraveneus is dat uitgebreide informatie over het gebruik van fosfaatbinders en over aanpassingen in het dieet ontbreekt. Veranderingen hierin kunnen invloed hebben op de resultaten. Daarnaast betreffen het open onderzoeken.

**Conclusie:** Vergelijkend onderzoek van oraal paricalcitol met andere vitamine D preparaten ontbreekt. Op basis van het beschikbare vergelijkend onderzoek van intraveneus paricalcitol met calcitriol is er geen verschil in werkzaamheid aangetoond. Dat paricalcitol door een meer selectieve vitamine D receptor activatie ten opzichte van calcitriol een minder negatief effect heeft op de calcium- en fosfaatspiegels is met het beschikbare onderzoek niet voldoende aangetoond.

#### 4.b. Effectiviteit

Effectiviteit wordt gemeten aan de afname van de morbiditeit (bv. aantal patiënten waarbij de bijnieren zijn verwijderd, het aantal botbreuken en cardiovasculaire gebeurtenissen) en mortaliteit.

In het onderzoek van **Dobrez et al** is retrospectief het effect van behandeling met vitamine D preparaten op hospitalisatie bij hemodialyse patiënten gemeten.<sup>16</sup> Hiertoe zijn de ziekenhuisgegevens van 11443 patiënten geanalyseerd uit de periode 1999-2001. Het eindpunt betrof het effect van paricalcitol en calcitriol, beide minimaal tienmaal intraveneus gegeven, op het aantal ziekenhuisopnames, ziekenhuisdagen en het risico op een eerste ziekenhuisopname. De met paricalcitol behandelde patiënten hadden een lager risico op een eerste ziekenhuisopname dan de met calcitriol behandelde patiënten (14% lager,  $p < 0.0001$ ), minder ziekenhuisopnames per jaar (0.642 lager,  $p < 0.001$ ) en minder ziekenhuisdagen (6.84 minder,  $p < 0.001$ ). In de paricalcitolgroep stapte 5.6% over op een ander vitamine D preparaat, in de calcitriolgroep 41.3%.

In het historisch cohort onderzoek van **Teng et al** is het percentage 3-jaars overleving gemeten bij patiënten die langdurige hemodialyse ondergaan en startten met paricalcitol ( $n=29.021$ ) of calcitriol ( $n=38.378$ ).<sup>17</sup> De sterfte onder de patiënten die werden behandeld met paricalcitol was na een vervolgduur van 3 jaar lager dan in de met calcitriolbehandelde groep (18 vs 23.3%). Het verschil berustte met name op een verschil in sterfte aan cardiovasculaire oorzaken.

In het cohort onderzoek (DaVita database,  $n=58.058$ , observatieduur 2 jaar) van **Kalantar et al** is het relatieve sterfterisico voor patiënten die geen paricalcitol ontvingen ten opzichte van patiënten die verschillende doseringen paricalcitol ontvingen vergeleken.<sup>18</sup> De gegevens werden geanalyseerd met behulp van multivariate modellen. Het gebruik van paricalcitol tot een dosering van 15 microg/week was geassocieerd met een overlevingsvoordeel ten opzichte van patiënten die niet met paricalcitol werden behandeld. Wanneer de dosering hoger werd, leek het overlevingsvoordeel af te nemen.

In het onderzoek van **Tentori et al** is retrospectief het relatieve sterfterisico voor hemodialyse patiënten die geen vitamine D preparaat ontvingen ten opzichte van degenen die wel een vitamine D preparaat (calcitriol:  $n=3212$ ; paricalcitol:  $n=2087$ ; doxercalciferol:  $n=2432$ ) ontvingen vergeleken.<sup>19</sup> De sterfte was lager bij patiënten die werden behandeld met doxercalciferol (Hazard Ratio=0.80 [0.69-0.91]) en paricalcitol (HR 0.78 [0.69-0.89]) dan bij patiënten die werden behandeld met calcitriol ( $p < 0.05$ ). Indien werd gecorrigeerd voor een aantal factoren was het verschil niet langer statistisch significant. De sterfte bleef wel statistisch significant hoger in de patiënten die geen vitamine D preparaat kregen ten opzichte van degenen die wel werden behandeld met een vitamine D preparaat (1.2 [1.1-1.3]).

In het onderzoek van **Kovesdy et al** is de associatie van behandeling met calcitriol oraal met sterfte en incidentie van dialyse onderzocht bij 520 mannen met chronische nierinsufficiëntie stadium 3-5 die nog niet werden gedialyseerd (gem. GFR  $30.8 \pm 11.3$ ).<sup>20</sup> Er werd o.a. gecorrigeerd voor leeftijd, ras, comorbiditeit, roken bloeddruk, BMI, gebruik fosfaatbinders, geschatte GFR, proteïnurie, calcium-, fosfaat- en PTH spiegels. In de populatie ( $n=258$ ) die werd behandeld met calcitriol in een dosering van 0.25-50 microg/dag gedurende mediaan 2.1 jaar was de incidentie van sterfte en het gecombineerde eindpunt sterfte plus start dialyse significant lager dan in de groep die niet behandeld werd met calcitriol ( $p < 0.001$ ).

*Discussie:* Het onderzoek van Dobrez et al is retrospectief. Mogelijke selectiebias bemoeilijkt de interpretatie van de uitkomsten. De onderzoekers merken dan ook op dat een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studie nodig is om de resultaten te begrijpen en te bevestigen. De interpretatie van het onderzoek van Kalantar et al wordt bemoeilijkt door de observationele opzet. De populatie was gemengd doordat in het cohort zowel patiënten waren opgenomen die startten met hemodialyse als die reeds langer werden behandeld met dialyse. Tevens is het een beperking dat historische gegevens over cardiovasculaire aandoeningen of andere co-morbiditeit niet als covariaten zijn meegenomen.

Belangrijke beperking van het onderzoek van Teng et al vormt het ontbreken van klinische gegevens over de periode voorafgaande aan het onderzoek. Tevens ontbreken volledige gegevens over co-medicatie zoals gebruik van fosfaatbinders. Daarnaast waren personen van het negroïde ras oververtegenwoordigd in de groep die behandeld werd met paricalcitol (39 vs 36%, NS). Dit kan van belang zijn, omdat binnen deze populatie met chronische nierziekte die dialyse ondergaat eerder een betere prognose is gemeld.<sup>21</sup> Tevens was het aantal dagen dat patiënten werden gedialyseerd voorafgaande aan het onderzoek hoger in de groep die behandeld werd met paricalcitol (620 dagen vs 530 dagen;  $p < 0.01$ ). Tenslotte kunnen vragen gesteld worden bij het sterftepercentage per jaar dat werd vastgesteld in dit onderzoek bij de met calcitriol behandelde

patiënten. In de Verenigde Staten ligt dit percentage bij patiënten die dialyse ondergaan op 17-18% per jaar tussen 1996 en 2000.

De onderzoekers van het artikel van Kovesdy et al concluderen dat gerandomiseerde klinische onderzoeken noodzakelijk zijn om de causaliteit van de gevonden associatie te bevestigen en om eventuele verschillen tussen de actieve vitamine D preparaten aan te tonen.

In het onderzoek van Tentori et al wordt geen statistisch significant overlevingsvoordeel van paricalcitol ten opzichte van calcitriol werd vastgesteld indien werd gecorrigeerd voor een aantal confounders. Opgemerkt kan worden dat de patiënten die met calcitriol werden behandeld hemodialyse startten voordat de K/DOQI richtlijnen werden geïntroduceerd. De behandeling in de diverse klinieken was niet gestandaardiseerd. In het onderzoek namen een groot aantal ziekenhuizen met relatief kleine aantallen patiënten deel. Het verschil in behandeling per kliniek kan hebben bijgedragen aan het geobserveerde verschil in mortaliteit.

Conclusie: Op basis van observationele onderzoeken zijn er aanwijzingen dat behandeling met vitamine D preparaten bij chronische nierinsufficiëntie, gepaarde gaande met secundaire hyperparathyroidie de morbiditeit en mortaliteit kan verlagen. Het is niet aangetoond dat behandeling met paricalcitol in vergelijking met calcitriol leidt tot minder morbiditeit en mortaliteit.

#### **4.c. Bijwerkingen**

De bijwerking die het meest frequent optrad in de onderzoeken bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 3 en 4 was huiduitslag (bij 2%). Verder traden soms abnormale leverenzymwaarden, duizeligheid, spierspasmen en overgevoeligheid op. In klinisch onderzoek bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5 traden vaak maagdarmlachten, duizeligheid, acné en gevoelige borsten op [SmPC paricalcitol capsules].

In het direct vergelijkende onderzoek tussen paricalcitol i.v. en calcitriol i.v. wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen in incidentie, ernst of aard van de bijwerkingen bestaan tussen beide onderzoeksgroepen [Sprague SM et al, 2003].

Discussie: Bij fysiologische doseringen van vitamine D treden meestal geen bijwerkingen op. Toediening van vitamine D in doseringen die de PTH secretie onderdrukt, kan leiden tot hypercalciëmie en een vermindering van de nierfunctie. Bij een te hoge calcium- en fosfaatconcentratie ontstaan calcificaties in de weefsels. Om dit te voorkomen mag het produkt serumcalcium x serumfosfaat niet hoger te zijn dan  $70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  ( $5.6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ).

Met paricalcitol oraal is geen vergelijkend onderzoek met andere vitamine D preparaten gepubliceerd. In het vergelijkende onderzoek van paricalcitol en calcitriol intraveneus werden geen verschillen in bijwerkingen gevonden. Tevens werd in dit onderzoek het theoretisch voordeel van selectieve vitamine D receptor activatie van paricalcitol ten opzichte van calcitriol niet bevestigd door verschillen in invloed op de calcium- en fosfaatpiegels (zie beschrijving vergelijkende onderzoek onder werkzaamheid [Sprague et al]).

Conclusie: Het is niet aangetoond dat paricalcitol ten opzichte van calcitriol verschilt in de aard en incidentie van bijwerkingen. Met name is niet onderbouwd dat paricalcitol minder aanleiding geeft tot stijging van het serumcalcium en -fosfaatgehalte dan calcitriol.

#### **4.d. Ervaring**

Paricalcitol is sinds 2005 als intraveneuze toediening beschikbaar in Nederland voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die hemodialyse ondergaan. Het wordt in meer dan de meerderheid van de 52 dialysecentra ingezet bij circa 500 patiënten (IMS data en Data on file, Abbott Bv, Hoofddorp Nederland). De paricalcitol capsules zijn in Nederland alleen gebruikt op basis van een "patiënt name basis" programma (44 patiënten). In de Verenigde Staten waren eind 2006 ongeveer 225.000 patiënten behandeld met paricalcitol intraveneus en 20.000 met paricalcitol capsules.

Conclusie: De ervaring met paricalcitol capsules is beperkt.



#### 4.e. Toepasbaarheid

**Contra-indicaties:** Paricalcitol capsules mogen niet worden voorgeschreven bij hypercalciëmie of vitamine D toxiciteit.

**Interacties:** Ketaconazol verdubbelt de AUC van paricalcitol, terwijl de gemiddelde halfwaardetijd steeg van ca. 10 uur naar ca. 17 uur. Hoge doses van een calciumhoudend preparaat of thiazidediuretica kunnen de kans op hypercalciëmie verhogen. Magnesium- en aluminiumhoudende preparaten (bv. antacida) dienen niet gelijktijdig met vitamine D preparaten gebruikt te worden omdat resp. hypermagnesiëmie en verhoogde concentraties van aluminium en aluminium-bottotoxiciteit kan optreden. Gelijktijdige toediening van digoxine kan bij eventuele hypercalciëmie leiden toe hartaritmieën.

**Zwangerschap/lactatie:** Gegevens over gebruik tijdens zwangerschap ontbreken. Het is niet bekend of paricalcitol overgaat in de moedermelk.

**Specifieke patiëntengroepen:** Veiligheid en werkzaamheid bij kinderen < 18 jaar is niet vastgesteld voor de paricalcitolcapsules. (Voor de intraveneuze toediening zijn beperkt gegevens beschikbaar). Veiligheid en werkzaamheid tussen oudere (65-75 jaar) en jongere patiënten lijkt niet te verschillen, maar een grotere gevoeligheid bij sommige oudere patiënten kan niet worden uitgesloten. Bij lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig; ervaring bij ernstige leverinsufficiëntie ontbreekt.

**Discussie:** De toepasbaarheid van paricalcitol en de overige vitamine D preparaten komt grotendeels overeen. Voor calcitriol en alfacalcidol zijn gegevens over werkzaamheid en veiligheid bij kinderen beschikbaar. Dit verschil is minder relevant, gezien de leeftijd waarop chronische nierinsufficiëntie in het algemeen voorkomt.

**Conclusie:** De toepasbaarheid van paricalcitol en de overige vitamine D preparaten (calcitriol, alfacalcidol) is vergelijkbaar.

#### 4.f. Gebruiksgemak

Paricalcitol oraal kan in een doseringsfrequentie van driemaal per week worden toegediend tijdens een reguliere dialysesessie. Voor gebruik tijdens predialyse stadia is ook de dagelijkse toediening geregistreerd.

Calcitriol oraal wordt gegeven in een dosering van 0.25 microg per dag; bij dialysepatiënten kunnen hogere doses nodig zijn van 0.5-1 microg/dag. De cumulatieve maximale dosis is 12 microg/week.

Alfacalcidol wordt in een dosering van 0.25-0.50 microg/dag gegeven. Bij hemodialysepatiënten wordt alfacalcidol intraveneus gegeven via de veneuze lijn: beginndosering 1 microg aan het eind van de dialyse.

Controle van de patiënt en individuele dosistitratie op basis van intact PTH, serumcalcium en - fosfaatspiegels is aangewezen.

**Conclusie:** Paricalcitol wordt dagelijks of driemaal per week tijdens de dialysesessie toegediend. Calcitriol en alfacalcidol worden dagelijks ingenomen.

## 5. Overige overwegingen

### 5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per 10 DDD
Paricalcitol capsules (Zemplar)	Capsule 1, 2, 4 microg	2 microg	99.20
Calcitriol (Rocaltrol)	Capsule 0.25, 0.50 microg	1 microg	10.54
Alfacalcidol (Etalpa,	Capsule 0.25, 0.50, 1	1 microg	4.24

alfacalcidol capsules)	microg		
------------------------	--------	--	--

*Conclusie:* De kosten van paricalcitol zijn 25 x hoger dan die van alfacalcidol en 10 x hoger dan die van calcitriol.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van paricalcitol

### 6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant is van mening dat paricalcitol een gelijke therapeutische werkzaamheid heeft als het calciumregulerende geneesmiddel cinacalcet. De werkzaamheid van beide middelen is vergelijkbaar ten aanzien van de PTH onderdrukking en calcium- en fosfaatregulatie. Paricalcitol heeft daarnaast nog een aantal additionele voordelen ten opzichte van cinacalcet. Het gebruik lost aanvullend het tekort aan VDR activatie op, en is geassocieerd met een verbeterde overleving.

### 6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Paricalcitol is een vitamine D analoog. Vitamine D wordt voorgeschreven voor de behandeling van aan chronische nierinsufficiëntie gerelateerde verstoringen in de PTH en calciumhuishouding. In de huidige praktijk wordt daarbij een actieve vorm van vitamine D, zoals alfacalcidol of calcitriol, gegeven. De therapeutische waarde van paricalcitol dient dan ook in eerste instantie vergeleken te worden met deze middelen. Paricalcitol is geïndiceerd voor gebruik bij preventie en behandeling van secundaire hyperparathyroidie geassocieerd met chronische nierinsufficiëntie (stadium 3 en 4) en bij patiënten met chronisch nierfalen (stadium 5) die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan.

Paricalcitol is niet vergeleken met cinacalcet. Cinacalcet, een allosterische modulator van de calciumreceptor, heeft vooral een plaats indien niet wordt uitgekomen met de standaardbehandeling die bestaat uit vitamine D en fosfaatbinders. Bij dialysepatiënten met ernstig nierfalen (stadium 5) kan cinacalcet aan de standaardbehandeling met fosfaatbinders en/of vitamine D analoga worden toegevoegd als de serumconcentratie van PTH in onvoldoende mate wordt verlaagd. Hiermee kan bij 60% van de dialysepatiënten met secundaire hyperparathyroidie een verlaging van de PTH concentratie worden bereikt (bij ca. 55% hiervan binnen streefwaardebereik [CFH-rapport 05/09 cinacalcet (Mimpara®), Block et al].

## 7. CFH-advies

Vitamine D preparaten worden toegepast bij aan chronische nierinsufficiëntie gerelateerde verstoringen in de parathormoon en calciumhuishouding. Paricalcitol heeft hierbij geen voordelen boven de andere vitamine D preparaten alfacalcidol of calcitriol. De commissie wijst verder op het kostenaspect.

## 8. Literatuur

- 

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juli 2008.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/F van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

---

<sup>1</sup> 6-punts MDRD formule corrigeert voor lichaamsbouw en incorporeert naast de creatininespiegel ook de ureum- en albumine spiegel in serum of plasma. Daarnaast wordt gecorrigeerd voor leeftijd (in jaren), geslacht en etniciteit. Inmiddels is een eenvoudigere (4 punts) MDRD vergelijking gepubliceerd waarvan de betrouwbaarheid ongeveer even groot zou zijn. Alhoewel er nog geen gepubliceerde gegevens zijn over de 4-punts versus 6-punts vergelijking wordt allerwegen wel geadviseerd (o.a. door de National Kidney Foundation) om de 4-punts MDRD vergelijking te gebruiken om nierschade bij

patiënten te categoriseren.

<sup>2</sup> National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practical guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (suppl 1): S1-S266.

<sup>3</sup> Liem YS, Wong JB, Hunink MG et al. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis survival in the Netherlands. *Kidney Int* 2007;71:153-8.

<sup>4</sup> Ter Wee, Jorna ATM. Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie: richtlijn voor de praktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:719-24.

<sup>5</sup> Bailie GR, Massry SG. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: an overview. *Pharmacotherapy* 2005;25(12):1687-1707.

<sup>6</sup> National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practical guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (suppl 1): S1-S266.

<sup>7</sup> Block GA, Zeig S, Sugihara J et al. Combined therapy with cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008; Feb 29 [Epub ahead of print]

<sup>8</sup> Strippoli GFM, Tong A, Palmer SC et al. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients (Review). *Cochrane database of systemic review* 2006, issue 4. Art. No.: CD006254. DOI: 10.1002/14651858.CD006254.

<sup>9</sup> Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008;28:97-106.

<sup>10</sup> Coyne D, Acharya M, Qiu P et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(2): 263-76.

<sup>11</sup> Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens ME et al. Therapy of secondary hyperparathyroidism with 19-nor-1 $\alpha$ , 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub>. *Am J Kidney Dis* 1998;32(4) Suppl 2:S61-S66.

<sup>12</sup> Lindberg J, Martin KJ, Gonzalez EA et al. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001;56(4):315-23.

<sup>13</sup> Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5):S45-S50.

<sup>14</sup> Mittman N, Khanna R, Rani S et al. Paricalcitol therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis previously treated with calcitriol: a single-center crossover study. *Kidney Int* 2006;70:S64-7.

<sup>15</sup> Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.

<sup>16</sup> Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174-81.

<sup>17</sup> Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56. + correspondentie

<sup>18</sup> Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Intern* 2006;70:771-80. + correspondentie

<sup>19</sup> Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney International* advance online publication, 4 oktober 2006.

<sup>20</sup> Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. *Arch Intern Med* 2008;168(4):397-403.

<sup>21</sup> Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Boston; Little, Brown, 1998.