



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
(Mircera[®]) w leczeniu niedokrwistości
związanej z przewlekłą niewydolnością nerek
(u pacjentów w okresie przeddializacyjnym)**
(analiza weryfikacyjna)

Raport Nr: AOTM-OT-0155

Warszawa, styczeń 2010

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział:

- [REDACTED] – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)
- [REDACTED] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń, OT, AOTM

Następujące osoby zostały poproszone o stanowisko eksperckie:

[REDACTED] (stanowisko z dnia 15.05.2009 r. otrzymano dnia 25.05.2009 r., ponownie o stanowisko wystąpiono 24.11.2009 r. – nie otrzymano odpowiedzi)

[REDACTED] (stanowisko z dnia 17.12.2009 r. otrzymano dnia 30.12.2009 r.)

[REDACTED] (stanowisko z dnia 18.12.2009 r. otrzymano dnia 29.12.2009 r.)

[REDACTED] (do dnia 08.01.2010 r. nie otrzymano odpowiedzi)

Zastosowane skróty:

bd	brak danych
CERA	aktywator receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu
CKD	przewlekła choroba nerek
EPO	erytropoetyna
ESA	czynnik stymulujący erytropoezę
GFR	filtracja kłębuszkowa
Hb	hemoglobina
i.v.	dożylne podanie leku
ns	nieistotne statystycznie
Peg-EPO	glikol metoksy polietylenowy epoetyny beta
Q1W	dawkowanie 1x/tydz.
Q2W	dawkowanie 1x/2tyg.
Q4W	dawkowanie 1x/4tyg.
s.c.	podskórne podanie leku

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Problem zdrowotny	5
2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	6
2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	6
2.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	6
2.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	6
2.1.5.	Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.2.	Interwencja wnioskowana	8
2.3.	Komparatory	9
2.3.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	10
2.3.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	10
2.3.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	10
2.3.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	11
2.3.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	11
2.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
2.4.1.	Rekomendacje dotyczące finansowania innych technologii lekowych we wskazaniach odpowiadających wskazaniom wnioskowanej technologii	12
3.	Rekomendacje technologii wnioskowanej	13
3.1.	Rekomendacje kliniczne	13
3.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
4.	Finansowanie ze środków publicznych	17
4.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	17
4.1.1.	Technologia wnioskowana i komparatory	17
4.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	18
5.	Wnioski z dowodów naukowych	18
5.1.	Efektywność kliniczna	19
5.1.1.	Kompletność dowodów naukowych	19
5.1.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	19
	Wyniki	19
	Skuteczność kliniczna	21
	Analiza danych z badań RCT	21
	Analiza danych z badań obserwacyjnych	23
	Bezpieczeństwo	23
5.2.	Analiza ekonomiczna	26
5.2.1.	Kompletność dowodów naukowych	27
5.2.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	27
5.3.	Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej	30
5.3.1.	Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego	30
5.3.2.	Kompletność dowodów naukowych	31
5.3.3.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	31
5.3.4.	Wyniki	32
5.3.5.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	33
6.	Podsumowanie	34
6.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	34
6.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	34
6.3.	Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej	35
7.	Piśmiennictwo	38
8.	Tabele	40
9.	Załączniki	41

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia wniosku do MZ/NFZ (DD-MM-RRRR):

**Data wpłynięcia pisma zlecającego z MZ do AOTM: 22.10.2009
(pierwotne zlecenie z 7.01.2009 wpłynęło 12.01.2009)**

Typ wniosku:

- o przygotowanie rekomendacji dotyczącej finansowania ze środków publicznych technologii medycznej dotychczas niefinansowanej
- wniosek o umieszczenie w wykazach leków refundowanych, złożony w Ministerstwie Zdrowia
- wniosek o uruchomienie programu terapeutycznego, złożony w Narodowym Funduszu Zdrowia
- o przygotowanie rekomendacji dotyczącej zaprzestania finansowania technologii medycznej ze środków publicznych
- o przygotowanie rekomendacji dotyczącej zmniejszenia finansowania technologii medycznej ze środków publicznych
- o przygotowanie rekomendacji dotyczącej zwiększenia finansowania technologii medycznej ze środków publicznych

Wnioskuje się o usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Wnioskowana technologia medyczna:

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (u pacjentów w okresie przeddializacyjnym)

Wnioskodawca (pierwotny):

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Ltd.

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Tabela 1. Technologie lekowe, mające swoje zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu:

Substancja czynna	Nazwa produktu	Podmiot odpowiedzialny	Komparator wskazany przez Wnioskodawcę
epoetyna alfa	Eporex®	Janssen-Cilag International N.V.	x
	Binocrit®	Sandoz GmbH	
	Abseamed®	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	
	Epoetin Alfa HEXAL®	Hexal Biotech Forschungs GmbH	
epoetyna beta	NeoRecormon®	Roche	x
derbeapoetyna alfa	Aranesp®	Amgen	x

Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz Wykaz Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską- Załączniki 1A i 1B do obwieszczenia Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 29 kwietnia 2009 r. dostępny pod adresem <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?nr=b4&ms=631&ml=pl&mi=631&mx=0&ma=12932>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy wydania rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mircera® (glikol metoksyepolietylenowy epoetyny beta) w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” (program dotyczy pacjentów w okresie przeddializacyjnym). Wnioskuje się o usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

2.1. Problem zdrowotny

Przewlekła niewydolność nerek (CKD – chronic kidney disease) to wielobjawowy zespół chorobowy, przejawiający się nieodwracalnym uszkodzeniem nerek oraz upośledzeniem ich czynności. Dochodzi do zmniejszenia liczby czynnych nefronów i ograniczenia czynności wydalniczych nerek. Prowadzi to do zmiany składu i objętości płynów ustrojowych oraz uszkodzenia innych narządów. Najczęstsze przyczyny w Polsce to: przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, przewlekłe cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, nefropatia cukrzycowa a także nefropatia nadciśnieniowa i wielotorbielowatość nerek.

Wyróżnia się następujące stadia choroby na podstawie wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR):

- I faza CKD (GFR \geq 90ml/min, białkomocz)
- II faza CKD – niewielka niewydolność nerek (60 ml/min \geq GFR < 89 ml/min)
- III faza CKD – umiarkowana (30 ml/min \geq GFR < 59 ml/min)
- IV faza CKD – ciężka (15 ml/min \geq GFR < 29 ml/min)
- V faza CKD – faza schyłkowa (<15 ml/min); leczenie nerkozastępcze (dializy, przeszczep nerki).

U osób z CKD, w zależności od przyczyny i stopnia upośledzenia czynności nerek, szczególnie w fazach III, IV i V, gdy wartość przesączania kłębuszkowego spada poniżej 60 ml/min, typowo rozwija się niedokrwistość normocytowa normobarwliwa. Wg wytycznych KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) oraz ERBP (European Renal Best Practice) niedokrwistość stwierdza się, gdy stężenie hemoglobiny (Hb) wynosi <13g/dl u dorosłych mężczyzn i kobiet po menopauzie oraz <12g/dl u kobiet przed menopauzą. Objawy kliniczne niedokrwistości pochodzenia nerkowego diagnozuje się przy stężeniu Hb < 11 g/dl oraz wartości hematokrytu 33%.

Główną przyczyną niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek jest zmniejszenie wydzielania erytropoetyny przez komórki śródbłonka naczyń włosowatych otaczających kanaliki nerkowe. Rozwój anemii może wiązać się także z niedoborem żelaza, zaawansowaną nadczynnością przytarczyc, występowaniem przewlekłych stanów zapalnych, zaburzeniami homeostazy i metabolizmu erytrocytów oraz przewlekłą utratą krwi podczas hemodializ. Do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia anemii należą szczególnie pacjenci ze zdiagnozowanym CDK oraz współwystępującą: cukrzycą, zastoinową niewydolnością serca, zapaleniem naczyń krwionośnych, toczeniem rumieniowatym, jak również osoby starsze oraz po transplantacji nerki.

Niedokrwistość u pacjentów z CDK prowadzi do powikłań sercowo-naczyniowych, w tym do przerostu lewej komory serca (LVH), występującego u ok. 70% pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. LVH stanowi czynnik prognostyczny dla późniejszych chorób serca i śmiertelności. Występowanie anemii na początku fazy końcowej choroby nerek jest związane z większą częstością hospitalizacji oraz śmiertelnością. Ponadto nieleczona anemia u pacjentów z CDK pogarsza jakość życia, ogranicza sprawność fizyczną, zdolności poznawcze i funkcje seksualne, a także zwiększa zapotrzebowanie na transfuzje krwi.

Leczenie niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek obejmuje podawanie czynników stymulujących erytropoezę (ESAs) wraz z suplementacją żelazem. Mimetyki erytropoetyny oddziałują z receptorem erytropoetyny w komórkach progenitorowych erytropoezy w szpiku kostnym, jak również w komórkach naczyń krwionośnych i serca. Wczesne rozpoczęcie terapii niedokrwistości towarzyszącej CKD, tj. już w okresie przeddializacyjnym, może spowolnić rozwój przewlekłej niewydolności nerek,

opóźnić leczenie nerkozastępcze, zredukować ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i zmniejszyć ryzyko zgonu. Docelowe stężenie Hb zależy od stanu klinicznego pacjenta, stąd uwzględnia się parametry takie jak: wiek, płeć, aktywność fizyczna, rodzaj dializ oraz inne czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednakże podawanie czynników stymulujących erytropoezę czasami wiąże się także z występowaniem działań niepożądanych, takich jak: przełomy nadciśnieniowe, hiperkaliemia, powikłania zakrzepowo-zatorowe, występowanie objawów grypopodobnych i uczuleniowych oraz powstawanie przeciwciał powodujących wybiórczą aplazję układu czerwonych krwinek.

Według stanowisk eksperckich zastosowanie preparatu Mircera® w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek jest związane z priorytetem zdrowotnym, jakim są choroby układu krążenia [redacted] oraz opieka długoterminowa [redacted] gdyż wyrównanie niedokrwistości nerkopochodnej „stanowi jedną z metod zapobiegania rozwojowi zmian w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów leczonych długotrwanie z powodu przewlekłej choroby nerek” [redacted] a ponadto „zmniejsza częstość przetoczeń krwi i związanych z nimi powikłań, w tym immunizacji utrudniającej kwalifikację do przeszczepienia nerki i pogarszającej jego efekty” [redacted]. Wnioskowana technologia poprzez „regularne wyrównywanie niedokrwistości nerkopochodnej przedłuża życie i zapobiega przedwczesnym zgonom pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”. „Niemożność leczenia niedokrwistości nerkopochodnej może być przyczyną (...) trwałej niezdolności do pracy”, jak również „pogłębia przewlekłe cierpienia oraz powoduje znaczące obniżenie jakości życia” [redacted].

Źródło: [3, 4, 5], załącznik AW-3, AW-8, AW-9, AW-10

2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Dnia 20 lipca 2007 r., decyzją Komisji Europejskiej preparat Mircera® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej – pozwolenie nr EU/1/07/400/001.

Źródło: [6]

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. chronic kidney disease). Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Mircera® w innych wskazaniach nie zostały ustalone.

Źródło: załącznik AW-4

2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” - dotyczy pacjentów w okresie przeddializacyjnym).

Źródło: załącznik AW-6

2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Stanowisko [redacted]

„Lek Mircera® jest środkiem stymulującym erytropoezę, który ma zastosowanie w terapii niedokrwistości nerkopochodnej zarówno u osób leczonych dializami, jak też u osób nie będących dotąd poddawanych dializoterapii.”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [redacted]

„Mircera[®] (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) jest preparatem ESA najnowszej trzeciej generacji, który dzięki glikozylacji cząsteczki uzyskał najdłuższy okres półtrwania (ok. 140 godzin) przy drodze podawania podskórnej lub dożylniej, pozwalający na podawanie co 14 dni w fazie korekty niedokrwistości i 1x w miesiącu w fazie podtrzymywania efektu. Wskazanie do stosowania Mircery[®] będzie zachodziło u osób z niedokrwistością przewlekłej choroby nerek w okresie przed podjęciem leczenia nerkozastępczego (przede wszystkim zakres filtracji kłębuszkowej 15–29 ml, 4-ty okres przewlekłej choroby nerek, znacznie rzadziej w 3-cim okresie przewlekłej choroby nerek, zakres filtracji kłębuszkowej 30-59 ml/min) i w fazie leczenia nerkozastępczego (hemodializa, dializa otrzewnowa).”

Źródło: załącznik AW-10

2.1.5. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację docelową uwzględnioną w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego dostarczonej przez Wnioskodawcę ([7,8] - załącznik AW-1, AW-2) stanowią pacjenci włączeni do programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia: „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”. Kryteria włączenia do programu obejmują (załącznik AW-7):

- niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny <11 g/dl, (hematokryt <30%) pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne,
- upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR <30ml/min u pacjentów bez cukrzycy, u chorych z cukrzycą <45ml/min,
- wiek powyżej 3 r.ż. w przypadku preparatów zawierających alkohol benzylovowy,
- wiek powyżej 18 r.ż. w przypadku glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta,
- pacjenci **niedializowani**.

Wg założeń scenariusza aktualnego w analizie wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczonej przez Wnioskodawcę do programu **włączanych** jest [REDACTED]

Wg danych uzyskanych z Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) Narodowego Funduszu Zdrowia liczba pacjentów **zakwalifikowanych do programu** terapeutycznego wynosiła [REDACTED] z czego **preparat Mircera[®] przyjmowało** [REDACTED]

Tabela 2. Porównanie założeń analizy wpływu na budżet [9] z danymi z DGL (załącznik AW-11) - liczba pacjentów stosujących preparaty ESA w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”.

Substancja czynna	Preparat	Liczba pacjentów stosujących preparaty ESA w ramach programu terapeutycznego		
		wg danych z DGL		wg scenariusza istniejącego w analizie Wnioskodawcy – wg Tabeli 6 z [9] ^a
		2008 r.	2009 r.	
Epoetin beta (PEG)	Mircera	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Darbepoetyna	Aranesp	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epoetyna beta	NeoRecormon	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Epoetyna alfa	Eprex	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	inne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
suma		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

^a oszacowanie własne na podstawie wartości procentowych podanych w analizie Wnioskodawcy

^b w katalogu NFZ nazwa Erythropoetinum odnosi się do substancji czynnych: epoetyna alfa i epoetyna beta

Źródło: [9] – załącznik AW-2, załącznik AW-11

Liczebność populacji wnioskowanej oszacowana przez ekspertów:

Stanowisko [REDACTED]

„Obecnie zgodnie z informacjami uzyskanymi od [redacted] w kraju leczonych jest w ramach tego programu [redacted] Należy natomiast przewidywać, iż corocznie stan wymagający takiej terapii osiągnie kolejnych [redacted]

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [redacted]

„Chorzy hemodializowani – 17 267 chorych (31.12.2006) – chorobowość. 122 chorych/milion populacji – zapadalność (Źródło: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2006, [redacted]).

Chorzy dializowani otrzewnowo 1 137 chorych (31.12.2006) – chorobowość. (Źródło: Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2006, [redacted]).

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek występuje u ok. 60-70% chorych z upośledzoną czynnością nerek (przesączanie kłębuszkowe <60ml/min). Badania epidemiologiczne PolNef wykazały, że przewlekła choroba nerek występuje u 11,9% dorosłej populacji, a u 9% chorych z tej grupy występuje upośledzenie czynności wydalniczej nerek (GFR<60 ml/min). (Źródło: Król E., Rutkowski B., Czarniak P., Kraszewska E., Lizakowski S., Szubert R., Czekalski S., Sułowicz W., Więcek A.: Elary detection of chronic kidney disease: results of PolNef study. Am J Nephrol, 2009, 29 (3), 264-73”)

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko [redacted]

„Według ostatniego raportu o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce obejmującego dane za rok 2006 (Rutkowski i wsp., Gdańsk, 2008), leczono dializami (w ponad 92% hemodializa, niespełna 8% dializa otrzewnowa) w naszym kraju 17 267 chorych, z których 85 -90% wymaga podawania ESA dla utrzymania hemoglobiny w pożądanym przedziale 10–12 g/dl. Zapadalność na 5 okres przewlekłej choroby nerek (początek dializoterapii) wynosiła w 2006 r. 122/mln mieszkańców, co oznaczało w liczbach bezwzględnych rozpoczęcie dializoterapii u 4650 chorych.

Dane na temat liczby chorych w 4 okresie przewlekłej choroby nerek w Polsce, którzy będą wymagali stosowania ESA mogą być tylko szacunkowe. Przyjmując za podstawę oszacowania, że rocznie dializoterapię rozpoczyna 4% chorych znajdujących się w okresie przewlekłej choroby nerek (wg publikacji Arch Intern Med. 2004;164:659-663) liczbę chorych znajdujących się w Polsce w 4 okresie przewlekłej choroby nerek można określić na ok. 116 tysięcy. Z kolei w podręczniku Nefrologia (red. A. Książek, B. Rutkowski, wyd. Czelej, 2004) znajduje się na str. 2, oszacowanie konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii prof. B. Rutkowskiego, który ocenia liczbę chorych w 4 okresie przewlekłej choroby nerek własnych na 77 tysięcy.

Przyjmując za podstawę dalszych obliczeń najniższe szacunki i zakładając, że 70% chorych w 4 okresie przewlekłej choroby nerek ma stężenie hemoglobiny <10 g/dl, można przypuszczać, że wskazania do leczenia ESA będą zachodziły ok. 54 tysięcy osób znajdujących się w 4 okresie. Przyjmując z kolei, że wskazania do leczenia ESA zachodzą u 85% chorych dializowanych (ok. 15000 osób) i u 15% biorców przeszczepu nerki mających przewlekłą chorobę nerki przeszczepionej (ok. 1200 osób z populacji ok. 8000 chorych żyjących w Polsce z przeszczepioną nerką) można oceniać ogólną liczbę chorych w Polsce, u których zachodzi potrzeba podawania ESA dla leczenia niedokrwistości na ponad 70 tysięcy.”

Źródło: załącznik AW-10

2.2. Interwencja wnioskowana

Mircera®:

- substancja chemiczna: glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta
- postać farmaceutyczna: roztwór do wstrzyknięć
- zarejestrowane dawki: 50 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 400 µg/ml, 600 µg/ml, 1000 µg/ml, 30 µg/ 0,3 ml, 40 µg/ 0,3 ml, 50 µg/ 0,3 ml, 60 µg/ 0,3 ml, 75 µg/ 0,3 ml,

100 µg/ 0,3 ml, 150 µg/ 0,3 ml, 120 µg/ 0,3 ml, 200 µg/ 0,3 ml, 250 µg/ 0,3 ml, 360 µg/ 0,6 ml, 400 µg/ 0,6 ml, 600 µg/ 0,6 ml, 800 µg/ 0,6 ml,

- kod ATC: B03XA03 (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w niedokrwistości)
- opakowanie: 0,3 ml lub 0,6 ml roztworu w ampułkostrzykawce lub 1 ml roztworu w fiolce

Właściwości farmakodynamiczne:

„Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta jest aktywatorem receptora erytropoetyny o ciągłym działaniu, wykazującym działanie odmienne od epoetyny, charakteryzujące się wolniejszym wiązaniem do receptora i szybszym uwalnianiem z połączenia z receptorem, zmniejszoną aktywnością wewnętrzną *in vitro*, zwiększoną aktywnością wewnętrzną *in vivo*, jak również wydłużonym czasem półtrwania. Mircera[®] stymuluje erytropoezę poprzez interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych szpiku kostnego. Jako główny czynnik regulujący erytropoezę, naturalna erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach i uwalniana do krwioobiegu w reakcji na niedotlenienie. W reakcji na niedotlenienie naturalna erytropoetyna wchodzi w interakcję z komórkami macierzystymi linii erytrocytów, zwiększając wytwarzanie czerwonych krwinek.”

Zalecane dawkowanie:

Dawka początkowa zalecana dla pacjentów nieleczonych środkiem stymulującym erytropoezę wynosi **0,6 mikrograma/kg** masy ciała, podawana w **odstępach dwutygodniowych** w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego, w celu podwyższenia stężenia hemoglobiny do poziomu powyżej 10 g/dl (6,21 mmol/l). Dawkę można zwiększać o około 25% wcześniej stosowanej dawki w odstępach miesięcznych gdy wzrost stężenia Hb we krwi jest mniejszy niż 1,0 g/dl (0,621 mmol/l), aż do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny u pacjenta. Następnie produkt leczniczy Mircera[®] może być podawany **raz w miesiącu w dawce równoważnej dwóm dawkom dwutygodniowym**. Pacjenci otrzymujący ESA mogą być przestawieni na leczenie preparatem Mircera[®] podawanym raz w miesiącu w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego lub podskórnego. Dawkę początkową oblicza się na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny w momencie zmiany leku.

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz niekontrolowane nadciśnienie.

Źródło: załącznik AW-4

2.3. Komparatory

Tabela 3. Komparatory dla glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®])

Komparator		Wnioskodawca				Stanowisko eksperckie				Badania kliniczne	Rekomendacje	Zarejestrowane /stosowane /dostępne w Polsce	Uwagi	
		A	B	C	D	A	B	C	D					
Czynnik stymulujący erytropoezę (ESA)	ogólnie, bez wskazania konkretnej substancji					x			xx					
	Epoetyna alfa	Eprex [®]	x				x						x	
		Binocrit [®]											x	
		Abseamed [®]											x	
		Epoetin Alfa HEXAL [®]											x	
	epoetyna beta	NeoRecormon [®]	x				x						x	
derbepoetyna alfa	Aranesp [®]	x				x			x			x		

A - interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję
 B - najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; C - najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; D - interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce;
 „x” – dana interwencja została wskazana jako komparator (xx – stanowiska dwóch ekspertów, xxx – stanowiska trzech ekspertów);

W kolejnych punktach przedstawiono **informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych** stanowisk, dotyczących zasadności finansowania preparatu Mircera[®] (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek.

2.3.1. *Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach*

Stanowisko [REDACTED]

„Aktualnie w ramach omawianego programu stosowane są inne preparaty leków stymulujących erytropoezę o działaniu krótkoterminowym (erytropoetyna α - Eprex[®], erytropoetyna β - Neorecormon[®]) jak też o przedłużonym działaniu (darbepoetyna α - Aranesp[®]).”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [REDACTED]

„Eprex[®] (epoetyna alfa), Neo-Recormon[®] (epoetyna beta), Aranesp[®] (derbepoetyna alfa), Mircera[®] (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta).”

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko [REDACTED]

„W Polsce obecnie stosowane są następujące preparaty ESA: epoetyny alfa i beta oraz darbepoetyna.”

Źródło: załącznik AW-10

2.3.2. *Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję*

Stanowisko [REDACTED]

W punkcie 2.3.1 „wymieniono preparaty, które są obecnie stosowane. Mircera[®] stanowi alternatywę dla tych leków.”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [REDACTED]

„Trwają badania nad innymi czynnikami stymulującymi tworzenie krwinek czerwonych (II i II faza badań klinicznych), lecz jak na razie leki te nie zostały zarejestrowane.”

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko [REDACTED]

„Mircera[®] jest najnowocześniejszym preparatem ESA, ze względu na możliwość podawania co 14 dni w okresie korekty niedokrwistości, a potem w leczeniu podtrzymującym 1 x miesiącu jest szczególnie dogodna do leczenia niedokrwistości u chorych w 4 okresie przewlekłej choroby nerek nie wymagających leczenia dializami i u chorych leczonych dializą otrzewnową. Jednak Mircera[®] nie powinna eliminować z użycia starszych preparatów ESA pierwszej i drugiej generacji, którymi można również osiągnąć cel terapeutyczny. Jej wprowadzenie powinno oznaczać poszerzenie możliwości terapeutycznych. Istotną przesłanką w wyborze konkretnego preparatu będzie cena i droga podania. U chorych w 4 okresie przewlekłej choroby nerek i u dializowanych otrzewnowo zastosowanie znajdują preparaty ESA dopuszczone do stosowania podskórnego.”

Źródło: załącznik AW-10

2.3.3. *Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce*

Stanowisko [REDACTED]

„Zgodnie z przeprowadzonym rozeznaniem w chwili obecnej koszty terapii niedokrwistości nefropochodnej przy pomocy różnych preparatów są porównywalne.”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [REDACTED]

„Koszty stosowanych aktualnie technologii są porównywalne. Zastosowanie kolejnego leku z grupy czynników stymulujących tworzenie krwinek czerwonych może doprowadzić do obniżenia ceny pozostałych leków.”

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko [REDACTED]

„Odpowiedź zawarta w punkcie 4.” (2.3.2)

Źródło: załącznik AW-10

2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

Stanowisko [REDACTED]

„Terapia przy pomocy wszystkich opisywanych powyżej leków stymulujących erytropoezę jest równie skuteczne. Natomiast stosowanie leków o przedłużonym działaniu, które jak Mircera® można stosować 1x na dwa tygodnie lub nawet 1x w miesiącu ułatwia pracę personelu oraz pozwala na racjonalizację terapii.”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [REDACTED]:

„Skuteczność leków należących do czynników stymulujących erytropoezę zależy od takich parametrów jak: zapasy żelaza w ustroju, odpowiednia zawartość witaminy B12 i kwasu foliowego w ustroju, adekwatność dializy, optymalny stan odżywienia, współistnienie stanów zapalnych, stosowanie niektórych leków. Poszczególne leki należące do czynników stymulujących erytropoezę różnią się przede wszystkim okresem półtrwania w zależności od drogi podania (dożylna, podskórna), co przedstawiono w tabeli:

Tabela 4. Średni czas półtrwania (godz.) epoetyn, darbepoetyny alfa oraz preparatu Mircera® po podaniu dożylnym i podskórnym.

Substancja	Podanie dożylne	Podanie podskórne
Epoetyna alfa	6,8	19,4
Epoetyna beta	8,8	24,2
Darbepoetyna alfa	25,3	48,8
Mircera®	134	139

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko [REDACTED]

„Odpowiedź zawarta w punkcie 4.” (2.3.2)

Źródło: załącznik AW-10

2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

Stanowisko [REDACTED]:

„Wytyczne postępowania klinicznego obowiązujące w Polsce zalecają stosowanie czynników stymulujących krwiotworzenie u wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których stężenie Hb utrzymuje się <11g/dl i jednocześnie wykluczono inne przyczyny niedokrwistości. Zalecenie odnosi się do chorych hemodializowanych, leczonych metodą dializy otrzewnowej i chorych po przeszczepieniu nerki z przewlekłą niewydolnością przeszczepionego narządu.

Źródło: A.Dębska-Ślizień, B.Rutkowski, B. Biedunkiewicz, Rozpoznawanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej, rozdział w Rozpoznawanie i leczenie chorób nerek – wytyczne, zalecenia i standardy postępowania, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2008, str. 237-246”

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko

„Wytyczne postępowania terapeutycznego uznają epoetyny alfa, epoetyny beta, darbepoetynę i Mircera[®] za preparaty równoważne.

Kidney Int., 2008, 74, 1237 – 1240; Nephrology Dialysis Transplantation, 2009, 24, 348 – 354”

Źródło: załącznik AW-10

2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zarządzeniem nr 101/2007/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 listopada 2007 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie przyjęcia "Szczegółowych materiałów informacyjnych o przedmiocie postępowania w sprawie zawarcia umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej oraz o realizacji i finansowaniu umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: leczenie szpitalne" preparat Mircera[®] (Peg-EPO) został wprowadzony do programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”. W świetle doniesień dotyczących istotnych działań niepożądanych, pismem z dnia 7.01.2009 znak MZ-PL-460-5227-207/JO/08 (załącznik AW-6) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie rekomendacji odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu Mircera[®]. Analiza efektywności klinicznej ([7] – załącznik AW-3) oraz analiza ekonomiczna i wpływu na system ochrony zdrowia ([8, 9] – załącznik AW-1) wraz z pismem przekazującym NFZ/CF/DGL/2009/073/0212/W/10745/EJ z dnia 15.06.2009 wpłynęły do AOTM dnia 18.06.2009. W związku z wejściem w życie ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach, pismem z dnia 21.10.2009 r. znak MZ-PL-460-8365-91/GB/09 (załącznik AW-6) zlecono przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek przy wykorzystaniu produktu leczniczego – glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera[®]) - na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

2.4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania innych technologii lekowych we wskazaniach odpowiadających wskazaniom wnioskowanej technologii

Dotychczas nie wydano rekomendacji dotyczących rozpatrywanego wskazania.

3. Rekomendacje technologii wnioskowanej

Odnalezione rekomendacje kliniczne i finansowe dotyczą całej populacji pacjentów z CKD, bez podziału na pacjentów niedializowanych i dializowanych. Jedynie w dwóch rekomendacjach klinicznych (Niemcy 2009 i Kanada 2009) i dwóch finansowych (Szkocja 2008, Łotwa 2009) zaznaczono, że odnoszą się one m.in. do subpopulacji pacjentów w okresie przeddializacyjnym.

Tabela 5. Wykaz odnalezionych rekomendacji.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania rekomendacji	Rekomendacja dla wskazania: niedokrwistość w przebiegu CKD			Uwagi
			pozytywna	pozytywna z ograniczeniami	negatywna	
Rekomendacje kliniczne						
Polska	Zespół ekspertów	2007		+		niezbędne dalsze badania i obserwacje kliniczne
Francja	Prescrire	2008		+		zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych
Holandia	CFH	2007		+		zalecana ostrożność
Niemcy	Universitäts-klinikum Freiburg	2009	+			wraz z suplementacją żelazem
UK	Anglia	MTRAC		+		
	Walia	AWMSG	2009	+		
Europa	ERBP	2009	+			
Australia	AP	2009	+			
Kanada	HC	2009	+			
Rekomendacje finansowe						
Francja	HAS	2007		+		
UK	Szkocja	SMC	2008	+		
Hiszpania	SGFPS	2008		+		
Holandia	CFH	2007	+			
Łotwa	ZCVA	2009	+			

3.1. Rekomendacje kliniczne

1. Polska

Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów leczenia niedokrwistości nerkopochodnej - 2007

Długodziałające preparaty stymulujące erytropoezę (darbepoetyny alfa lub glikolu metoksypolietylenowego erytropoetyny beta) są **obiecującą alternatywą** dla dotychczas powszechnie stosowanych, krótkotrwałe działających preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny. Preparaty te wykazują identyczny mechanizm działania, a różnice mają charakter ilościowy. Dalsze badania i obserwacje kliniczne są niezbędne w celu oceny potencjalnych korzyści oraz zagrożenia związanego z niekontrolowanym wzrostem stężenia hemoglobiny we krwi, stąd zalecany jest umiarkowany optymizm i długoterminowa, krytyczna ocena działania powyższych preparatów.

Źródło: [10,11] – załącznik AW-13

2. Francja

Prescrire - 2008

Rekomendacja Prescrire określa preparat Mircera[®] jako „**nic nowego**”. Zastosowanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta nie przynosi wymiernych korzyści, a stwarza ryzyko działań niepożądanych związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi w związku z często zbyt wysokim poziomem hemoglobiny w porównaniu do osiąganego za pomocą innych epoetyn. Wykorzystanie wszystkich preparatów ESA w terapii wymaga ostrożności, zaleca się stosowanie minimalnych dawek pozwalających osiągnąć klinicznie akceptowalną niedokrwistość.

Źródło: załącznik AW-14

3. Holandia

Comissie Farmaceutische Hulp (CFH) – 2007

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta **zalecany jest wyłącznie** w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek. Lek ten wykazuje efektywność terapeutyczną porównywalną do darbepoetyny i epoetyny, jednakże korekta poziomu hemoglobiny u pacjentów nieleczonych wcześniej preparatami ESA zachodzi wolniej niż w przypadku darbepoetyny i epoetyny. Utrzymanie dawkowania Peg-EPO 2x w miesiącu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przekroczenia dopuszczalnego poziomu Hb. Peg-EPO posiada ograniczone wskazania w porównaniu do pozostałych epoetyn (wyłącznie anemia nerkopochodna) i nie może być zastosowany w leczeniu osób <18 roku życia. W przypadku terapii Peg-EPO zaleca się ostrożność ze względu na niewielkie doświadczenie w zastosowaniu tego leku oraz niepewność w odniesieniu do zwiększonego ryzyka reakcji naczyniowych i powikłań zatorowo-zakrzepowych, jakkolwiek ogólny profil bezpieczeństwa glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta jest podobny do darbepoetyny oraz epoetyny.

Źródło: [27] – załącznik AW-15

4. Niemcy

Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung Innere Medizin IV Schwerpunkt Nephrologie und Allgemeinmedizin – 2009

W przypadku niedokrwistości nerkopochodnej u dorosłych pacjentów **zaleca się** stosowanie terapii żelazem oraz preparatów stymulujących erytropoezę, a **wśród nich** długodziałającego glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]). Preparaty EPO należy podawać pacjentom z przewlekłą chorobą nerek (**stadium IV**), pacjentom hemodializowanym, pacjentom dializowanym otrzewnowo oraz pacjentom po przeszczepie nerki, u których obserwuje się utrzymywanie poziomu Hb <11,0 g/dl przy wykluczeniu pozostałych przyczyn anemii. U pacjentów hemodializowanych polecana jest iniekcja i.v., jednakże w przypadku EPO krótkodziałających wymaga ona dodatkowych dawek. Należy uwzględnić fakt, iż zbyt wysoki docelowy poziom Hb w trakcie leczenia ESA może wiązać się ze zwiększoną umieralnością. Stąd wybór docelowego stężenia Hb powinien zostać poprzedzony indywidualną oceną stosunku korzyści do ryzyka dla pacjenta (np. zmniejszenie wydajności vs niedrożność naczyń przeszczepu lub niekontrolowane nadciśnienie). Szczególnie zastosowanie preparatów ESA u pacjentów z występującą jednocześnie chorobą nowotworową jest dyskusyjne.

Źródło: [18] – załącznik AW-16

5. Wielka Brytania

Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee (MTRAC) - 2008

W oparciu o dowody naukowe potwierdzające porównywalną z innymi czynnikami stymulującymi erytropoezę skuteczność glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta, lek ten został uznany za mający potencjalnie duże znaczenie w podstawowej opiece zdrowotnej w odniesieniu do terapii niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek. **Jest zalecany** jako lek z ograniczeniami preskrypcji do ściśle określonych warunków. Decyzja o rozpoczęciu terapii z zastosowaniem glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta oraz stabilizacja dawki powinny być przeprowadzone przez specjalistę doświadczonego w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Źródło: [13] – załącznik AW-17

All Wales Medicine Strategy Group (AWMSG) - 2009

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera[®]) **jest rekomendowany** jako jedna z możliwości terapeutycznych w leczeniu dorosłych pacjentów z objawami anemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek.

Źródło: [12] – załącznik AW-18

6. Europa

Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) - 2009

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta - ciągły aktywator receptora erytropoetyny (CERA) **jest rekomendowany** jako jeden z preparatów stosowanych w leczeniu anemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, charakteryzujący się profilem bezpieczeństwa i tolerancją przez organizm zbliżoną do pozostałych ESA. Ponadto cechuje się on dłuższym okresem półtrwania oraz niższym powinowactwem do receptora erytropoetyny w porównaniu do epoetyny beta. W oparciu o dostępne dowody naukowe zaleca się podawanie CERA 1x/2tyg. w celu korekcji poziomu hemoglobiny, a następnie 1x/4tyg. w celu utrzymania poziomu prawidłowego.

Źródło: [16] – załącznik AW-19

7. Australia

Australian Prescriber – 2009

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera[®]) **jest rekomendowany** we wskazaniu: anemia towarzysząca przewlekłej chorobie nerek. Lek podaje się podskórnie lub dożylnie, ponadto w przypadku pacjentów wykazujących poziom żelaza w osoczu krwi $< 100\mu\text{g/L}$ lub saturację transferyny $< 20\%$ zaleca się dodatkową suplementację żelazem. Mircera[®] jest preparatem wykazującym porównywalną skuteczność kliniczną do pozostałych epoetyn stosowanych w celu korekcji i utrzymania prawidłowego poziomu hemoglobiny u pacjentów z niedokrwistością nerkopochodną, jednakże brak jest dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w odniesieniu do twardych punktów końcowych, takich jak chorobowość i śmiertelność. Nie należy stosować glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta u chorujących na anemię pacjentów onkologicznych, gdyż podobnie jak inne leki stymulujące erytropoezę może on zwiększać ryzyko śmierci. Ponadto glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta nie należy podawać chorym, u których wykryto już przeciwciała anty-erytropoetyna, gdyż może to wywołać aplazję czerwonych krwinek. Z dużą ostrożnością preparat Mircera[®] można stosować u pacjentów z epilepsją, hemoglobinopatiami lub poziomem płytek krwi $> 500 \times 10^9/L$.

Źródło: [17] – załącznik AW-20

8. Kanada

Health Canada - 2009

Preparat Mircera[®] **jest rekomendowany** w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej CKD, jako lek o udowodnionej jakości, skuteczności i bezpieczeństwie, jak również o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka. Skuteczność preparatu Mircera[®] została udowodniona w przypadku korekcji poziomu hemoglobiny oraz w terapii podtrzymującej wśród pacjentów z CKD w okresie **przeddializacyjnym** i dializacyjnym, nie otrzymujących wcześniej leczenia za pomocą czynników stymulujących erytropoezę, a także w terapii utrzymującej poziom hemoglobiny 120 g/L u pacjentów już dializowanych i leczonych innymi ESA. Stosowanie preparatu Mircera[®] nie jest zalecane u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem, wykazujących nadwrażliwość na składniki leku, u których zastosowanie dowolnego preparatu ESA wywołuje aplazję czerwonych krwinek. Nie jest wskazane stosowanie Mircery u pacjentów z niedokrwistością wynikającą z chemioterapii.

Źródło: [14,15] – załącznik AW-21

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

1. Szkocja

Scottish Medicines Consortium (SMC) - 2008

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera®) **jest rekomendowany** do finansowania w leczeniu anemii towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, jako lek podawany podskórnie lub dożylnie, wykazujący skuteczność kliniczną w korekcji i utrzymaniu prawidłowego poziomu hemoglobiny u pacjentów dializowanych oraz efekty uboczne stosowania i koszty porównywalne do innych preparatów stymulujących erytropoezę. Dotychczas nie potwierdzono potencjalnych korzyści finansowych wynikających z mniejszej częstotliwości stosowania glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta w przypadku **pacjentów w okresie przeddializacyjnym**, nieotrzymujących wcześniej terapii ESA, na co wskazują wiarygodne analizy producenta.

Źródło: [19,20] – załącznik AW-22

2. Francja

The Haute Autorité de Santé (HAS) - 2007

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta **jest rekomendowany** do finansowania ze środków publicznych na poziomie 65% we wskazaniach i dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym. Mircera® wykazuje porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa jak inne preparaty ESA, jakkolwiek istnieją wątpliwości dotyczące tolerancji tego preparatu w dłuższym horyzoncie czasowym, w tym ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i krwotoków oraz ryzyka związanego z ciągłą stymulacją receptora erytropoetyny w komórkach prekursorowych erytrocytów.

Źródło: [26] – załącznik AW-23

3. Hiszpania

Centro de Informacion Farmacoterapeutica – Subdireccion General de Farmacia y Productos Sanitarios, Conselleria de Sanidad (SGFPS) - 2008

Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta **nie wnosi istotnych korzyści** terapeutycznych w porównaniu do leków alternatywnych (lek zaklasyfikowany do grupy: brak lub niewielka poprawa terapeutyczna) w zarejestrowanym wskazaniu: leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów dializowanych oraz niedializowanych. Efektywność kliniczna oraz wygoda podawania leku są zbliżone do pozostałych dostępnych na rynku epoetyn, także analiza ekonomiczna wraz z analizą bezpieczeństwa nie są rozstrzygające. Obliczony w oparciu o równoważne dawki tygodniowe roczny koszt terapii z zastosowaniem Peg-EPO jest większy w porównaniu do pozostałych epoetyn i mniejszy w odniesieniu do 6000 UI epoetyny i 30 µg darbepoetyny, jednakże przy większych dawkach staje się **porównywalny**.

Źródło: [25] – załącznik AW-24

4. Holandia

Comissie Farmaceutische Hulp (CFH) – 2007

W opinii CFH glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta jest **terapeutycznie porównywalny** do darbepoetyny oraz epoetyny alfa i beta, stąd substancje te mogą być stosowane zamiennie. Preparat ten w standardowej DDD na poziomie 4µg (obliczona na podstawie średniej dawki po 6 miesiącach terapii podtrzymującej – 120 µg/miesiąc) może zostać włączony do katalogu leków finansowanych zgodnie z programem ubezpieczenia zdrowotnego, obejmującego już preparaty: Eprex®, NeoRecormon® i Aranesp®. Substytucyjność w stosunku do finansowanych już preparatów została określona po rozpatrzeniu następujących kryteriów: podobne wskazanie, droga podania, populacja docelowa, istotne klinicznie różnice we właściwościach. Jednakże w przypadku wprowadzenia glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta do pakietu ubezpieczenia zaleca się wprowadzenie dodatkowych warunków, podobnie jak w przypadku erytropoetyny i jej analogów.

Źródło: [28] – załącznik AW-25

5. Łotwa

ZāĢu cenu valsts aāentūra (ZCVA) - 2009

W oparciu o wyniki badań oraz opinię ekspertów **rekomenduje się finansowanie** preparatu Mircera[®] w ramach wykazu leków uzupełniających u pacjentów hemodializowanych, dializowanych otrzewnowo, oraz będących w okresie predializy, gdy stężenie Hb < 12g/dL i ferrytyny > 100ng/ml, u których wykluczono inne przyczyny niedokrwistości. Na podstawie przeliczenia dziennych dawek zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych, dzienny koszt leczenia preparatem Mircera[®] jest niższy lub porównywalny do kosztów Erythropoetinum i Darbepoetinum. Ponieważ udowodniono skuteczność terapeutyczną leczenia chorób onkologicznych za pomocą Erythropoetinum i Darbepoetinum, a skuteczność Mircera[®] w tym wskazaniu nie została wykazana, leki te mogą być porównywane w obrębie grupy, jednakże nie są względem siebie substytutami.

Źródło: [33] – załącznik AW-26

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

U pacjentów w okresie przeddializacyjnym preparat Mircera[®] jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”.

4.1.1. Technologia wnioskowana i komparatory

Tabela 6. Koszt terapii preparatem Mircera[®] i jego komparatorami dla 1 pacjenta (wg Tabel 17, 19, 20 z analizy Wnioskodawcy) i Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Max. średnia dawka miesięczna – limit wg programu terapeutycz. NFZ ^a	Wycena w punktach (1pkt = 10PLN)	Koszt miesięcz. substancji [PLN]	Średnia liczba podań w miesiącu wg programu terapeutycz. NFZ ^b	Koszt miesięcz. podania [PLN] ^c	Miesięcz. koszt całkowity [PLN]	Roczny koszt całkowity ^d [PLN]
Mircera [®]	Peg-EPO	50 µg	0,841 ^e pkt/µg	420	1,0	102	522	6264
			0,6189 ^f pkt/µg	309			411	4932
Aranesp [®]	derbepoetyna alfa	42 µg	0,750 pkt/µg	317	2,5	256	573	6876
NeoRecormon [®]	epoetyna alfa	6 522 j.m.	3,857 pkt /1000 j.m.	252	3,3	333	585	7020
Eprex [®]	epoetyna beta	8 696 j.m.		335	4,3	444	779	9348

^a średnia dawka miesięczna obliczona została przez Wnioskodawcę (Tabela 15 w analizie wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczonej przez Wnioskodawcę) na podstawie opisu programu terapeutycznego NFZ

^b średnia liczba podań w miesiącu obliczona została przez Wnioskodawcę (Tabela 15 w analizie wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczonej przez Wnioskodawcę) na podstawie opisu programu terapeutycznego NFZ, co wg ChPL odpowiada fazie podtrzymującej leczenia (patrz Tabela 18, rozdział 5.2.2. niniejszej analizy weryfikacyjnej).

^c wg kosztu świadczeń ambulatoryjnych

^d roczny koszt całkowity obliczony przy założeniu 12-miesięcznego czasu trwania terapii wszystkich pacjentów

^e wycena w punktach uwzględniona w analizie Wnioskodawcy w oparciu o Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 16/2009 Prezesa NFZ z dnia 10 marca 2009 roku

^f aktualna wycena w punktach w oparciu o Katalog substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 71/2009 Prezesa NFZ z dnia 3 listopada 2009 roku

Tabela 7. Porównanie założonego w scenariuszu aktualnym analizy Wnioskodawcy rocznego kosztu terapii 1 pacjenta preparatem Mircera[®] i jego komparatorami (Tabela 20 w [9]) z rzeczywistym kosztem poniesionym przez NFZ w latach 2008-2009 (wg danych otrzymanych z DGL - załącznik AW-11)

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Średni koszt substancji przypadający na 1 pacjenta w okresie 12 miesięcy [PLN]		
		wg scenariusza aktualnego w analizie Wnioskodawcy	rzeczywisty koszt poniesiony przez NFZ	
			2008	2009
Mircera [®]	Peg-EPO	■	■	■
Aranesp [®]	derbepoetyna alfa	■	■	■
Eprex [®]	epoetyna alfa	■	■	■
NeoRecormon [®]	epoetyna beta	■		

W scenariuszu aktualnym analizy Wnioskodawcy roczny koszt całkowity substancji, obliczony przy założeniu czasu trwania terapii wynoszącego 12 miesięcy dla każdego z pacjentów, jest kilkakrotnie wyższy od rzeczywistego kosztu poniesionego przez NFZ przypadającego średnio na jednego pacjenta (Tabela 7). Sugeruje to, że u wielu pacjentów czas trwania terapii jest znacznie krótszy niż 12 miesięcy lub rzeczywiste dawki leku są niższe od przyjętej w opisie programu terapeutycznego średniej miesięcznej dawce równej 50µg.

4.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Odnaleziono informacje odnośnie refundacji preparatu Mircera[®] w następujących państwach Europy:

Belgia [34], Czechy [35], Finlandia [36], Francja [37], Łotwa [38], Słowacja [39], Szwajcaria [40], Szwecja [41].

5. Wnioski z dowodów naukowych

Problem decyzyjny dotyczy finansowania preparatu Mircera[®] (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek u pacjentów w okresie przeddializacyjnym. Szczegóły problemu decyzyjnego opisano w Rozdziale 2 niniejszej analizy weryfikacyjnej. Do wniosku o usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych zostały dołączone:

ocena efektywności klinicznej: „Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo preparatu glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera[®]) stosowanego w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, w porównaniu do dwóch, stosowanych w Polsce w tym wskazaniu produktów leczniczych: darbepoetyny alfa (Aranesp[®]) i epoetyny beta (NeoRecormon[®])”,

- analiza ekonomiczna: „Zastosowanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) w porównaniu do zastosowania darbepoetyny alfa (analiza minimalizacji kosztów) lub epoetyny beta (analiza kosztów) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (perspektywa płatnika publicznego w Polsce)”,
- analiza wpływu na system opieki zdrowotnej: „Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego w Polsce decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) w ramach programu terapeutycznego: Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”.

5.1. Efektywność kliniczna

Celem przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny za technologię Mircera[®] analizy klinicznej jest ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu Mircera[®] w terapii niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek u pacjentów w **okresie przeddializacyjnym**, w odniesieniu do dwóch stosowanych w Polsce w tym wskazaniu produktów leczniczych: darbepoetyny alfa (Aranesp[®]) i epoetyny beta (NeoRecormon[®]).

5.1.1. Kompletność dowodów naukowych

Dowody naukowe włączone do analizy są kompletne.

5.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i ma akceptowalny poziom wiarygodności w zakresie analizy efektywności klinicznej, pomimo pewnych zastrzeżeń.

- Analiza dostarczona przez Wnioskodawcę opiera się na dowodach naukowych o niskiej wiarygodności. Włączone do przeglądu badanie RCT ARCTOS opisane w publikacji Macdougall 2008 [29] uzyskało niską ocenę (2 punkty w skali Jadad). Powyższe ograniczenia zostały uwzględnione w analizie Wnioskodawcy, a podczas przeszukiwania medycznych baz danych dla potrzeb niniejszej analizy weryfikacyjnej nie znaleziono innych badań RCT dotyczących porównywanych interwencji.
- Włączone badanie dotyczące glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta nie uwzględnia twardych punktów końcowych (zgon, leczenie nerkozastępcze), a jedynie zastępcze punkty końcowe - parametry biochemiczne funkcji nerek.
- Pewnym niedociągnięciem wydaje się fakt, iż w analizie Wnioskodawcy do oceny bezpieczeństwa nie włączono badań przeprowadzonych na populacji pacjentów, która znajduje się poza wskazaniem podstawowym przy ocenie skuteczności (pacjenci dializowani). Wydaje się, iż powyższe dane mogą stanowić istotny element oceny bezpieczeństwa.

Wyniki

Tabela 8. Metodyka przekazanej przez wnioskodawcę analizy klinicznej ([7] – załącznik AW-3)

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Liczba i charakterystyka włączonych badań
Analiza Wnioskodawcy 2009 J. Kryst, P. Kawalec	Ocena efektów klinicznych (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) stosowania preparatu Mircera [®] w terapii niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, w odniesieniu do dwóch stosowanych w Polsce w tym wskazaniu produktów leczniczych: darbepoetyny alfa (Aranesp [®]) i epoetyny beta (NeoRecormon [®])	do 26.04.2009- 07.05.2009	Populacja: pacjenci z niedokrwistością towarzyszącą przewlekłej chorobie nerek w okresie przeddializacyjnym ; Interwencja: glikol metoksypolietylenowy beta; Komparatory: darbepoetyna alfa, epoetyna beta	324	1 RCT

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej odnaleziono publikację Kessler 2009 [30] opisującą wyniki z fazy rozszerzonej badania ARCTOS. W wyniku dodatkowego wyszukiwania (poza bazami medycznymi), odnaleziono doniesienia konferencyjne Lopez Picasso 2009 [31] i Fort 2009 [32] w formie abstraktów z XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (październik 2009), opisujące wyniki badań obserwacyjnych. Odnalezione publikacje ukazały się już po ukończeniu analizy przez Wnioskodawcę.

Tabela 9. Charakterystyka badania RCT włączonego do analizy efektywności klinicznej Wnioskodawcy

Badanie	Czas terapii	Populacja		Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Badane wyniki	Jakość badań
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia			
Macdougall 2008 (badanie ARCTOS) [29]	Faza podstawowa: dostosowanie dawki: 18 tyg., ocena skuteczności leku: 10 tyg. Faza rozszerzona: dodatkowy okres obserwacji: 24 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem stadium III (klirens kreatyniny – 30-59 ml/min) lub IV (klirens kreatyniny – 15-29 ml/min) przewlekłej choroby nerek, nie wymagający dializy. Niedokrwistość definiowana jako poziom hemoglobiny w momencie rozpoczęcia badania w zakresie 8-11 g/dl, obliczany na podstawie dwóch pomiarów wykonanych w odstępie co najmniej jednodniowym, w okresie przed rozpoczęciem leczenia. Odpowiedni status żelaza definiowany jako ferrytyna w osoczu ≥ 100 ng/ml lub TSAT $\geq 20\%$ (lub % hypochromicznych erytrocytów $< 10\%$), obliczany na podstawie dwóch pomiarów wykonanych w odstępie co najmniej jednodniowym, w okresie przed rozpoczęciem leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Przewidywana konieczność dializy w ciągu następnych 6 miesięcy lub szybki rozwój CKD (spadek CrCl $> 20\%$ w przebiegu 12 tygodni). Stosowanie czynników stymulujących erytropoezę w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. Leczenie immunosupresyjne (inne niż kortykosteroidy, cyklosporyna, przeciwciała monoklonalne lub poliklonalne) w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. Wystąpienie w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub w trakcie skriningu: jakiegokolwiek przypadku krwawienia wymagającego przetoczenia krwi lub ogólnie wystąpienie przetoczenia krwi Niedokrwistość z przyczyn niezależnych od choroby nerek Nowotwór złośliwy (oprócz nowotworów skóry) Przewlekłe, niekontrolowane lub objawowe choroby zapalne Stężenie białka C-reaktywnego > 15 mg/L Płytki krwi $> 500 \times 10^9/L$ Niewłaściwe kontrolowane nadciśnienie Wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek Przewlekła zastoinowa niewydolność krążenia Wysokie prawdopodobieństwo wczesnego wycofania z badania lub przerwania leczenia (np. zawał serca, ostra lub niestabilna choroba wieńcowa, udar, poważna choroba wątroby w okresie 12 tygodni przed rozpoczęciem badania). Planowany zabieg chirurgiczny podczas następnych 7 miesięcy (z wyjątkiem fotokoagulacji laserowej) Przewidywana długość życia poniżej 12 miesięcy 	<p>Glikol metoksyepolietylenowy epoetyny beta (Peg-EPO) s.c. (ITT, f. podst.: Q2W N=162; f. rozszerz.: Q2W N=73; Q4W N=72)</p> <p>vs</p> <p>darbeoetyna alfa s.c. (ITT, f. podst.: Q1W N=162; f. rozszerz.: Q1W/Q2W N=151).</p> <p>Peg-EPO 0,6 ug/kg m.c.1 raz na 2 tyg. (Q2W) w fazie dostosowania dawki; 1 raz na 2 (Q2W) lub 4 tyg. (Q4W) w fazie oceny skuteczności i dodatkowym okresie obserwacji.</p> <p>Darbeoetyna alfa 0,45 ug/kg m.c.1 raz na tydz. (Q1W) w fazie dostosowania dawki; 1 raz na 1 (Q1W) lub 2 tyg. (Q2W) w fazie oceny skuteczności i dodatkowym okresie obserwacji</p>	<p>Skuteczność kliniczna <u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Różnica w średniej zmianie stężenia Hb Zmiany stężenia Hb w czasie (w tym czas do osiągnięcia prawidłowych wartości Hb) Konieczność przetoczenia roztworu erytrocytów Średnia wartość stężenia Hb i konieczność przetoczenia roztworu erytrocytów w okresie obserwacji <p>Jakość życia</p> <p>Profil bezpieczeństwa</p> <ul style="list-style-type: none"> Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych: jakichkolwiek; o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; poważnych; prowadzących do wycofania z leczenia Ryzyko wystąpienia zgonu niezwiązanego z leczeniem 	<p>Podano opis metody randomizacji</p> <p>Badanie przeprowadzone bez zamaskowania</p> <p>Liczba punktów w skali Jadad: 2</p> <p>Sponsor: F.Hoffmann-La Roche Ltd.</p>

Q1W – dawkowanie 1x/tydz. ; Q2W – dawkowanie 1x/2tyg. ; Q4W – dawkowanie 1x/4tyg.

Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez Wnioskodawcę zakładała porównanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji z dwoma komparatorami stosowanymi w Polsce w tym samym wskazaniu, co oceniana technologia: darbepoetyną alfa (Aranesp[®]) i epoetyną beta (NeoRecormon[®]). Odnaleziono jedną publikację opisującą badanie RCT porównujące ocenianą interwencję z darbepoetyną alfa - Macdougall 2008 (badanie ARCTOS) [29]. Nie odnaleziono badań pierwotnych porównujących ocenianą interwencję z epoetyną beta przeprowadzonych na populacji pacjentów zgodnej z wymogami programu terapeutycznego: pacjentów w okresie przeddializacyjnym.

Analiza danych z badań RCT

Faza podstawowa badania ARCTOS

Tabela 10. Brak odpowiedzi na leczenie lub konieczność przetoczenia erytrocytów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabel 26 i 31 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)

Autor i rok publikacji		Odsetek pacjentów [%]		RR	p	uwagi
		Peg-EPO N=162	Darbepoetyna alfa N=162			
Brak odpowiedzi na leczenie^a						
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	2,5	3,7	0,67 [0,19; 2,32]	0,524	-
Konieczność przetoczenia erytrocytów^b						
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	2,5	6,8	0,36 [0,12; 1,12]	0,078	-

^a odpowiedź na leczenie definiowana była jako osiągnięcie prawidłowego poziomu hemoglobiny we krwi tj. wzrost wartości Hb \geq 1 g/dl ponad poziom początkowy i stężenie Hb \geq 11 g/dl (bez przetoczenia krwi).

^b konieczność co najmniej jednokrotnego przetoczenia erytrocytów

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie **różnic** między grupą przyjmującą glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta a grupą przyjmującą darbepoetynę alfa w odsetku pacjentów, u których **nie wystąpiła odpowiedź na leczenie** ani w odsetku pacjentów, u których wystąpiła **konieczność przetoczenia erytrocytów**.

Tabela 11. Wpływ leczenia na parametry dotyczące stężenia hemoglobiny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabel 27 i 29 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)

Autor i rok publikacji		Hb [g/dl]		WMD	p	uwagi
		Peg-EPO N=162	Darbepoetyna alfa N=162			
Średnia zmiana stężenia Hb^a						
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	2,15	2,00	-	-	-
Maksymalna wartość średniego stężenia Hb (tydzień 1-18)						
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	12,59	12,83	-	-	-
Średnia wartość stężenia Hb na koniec 28 tygodnia						
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	12,18	12,01	-	-	-

^a średnia zmiana stężenia Hb pomiędzy poziomem podstawowym (przed rozpoczęciem leczenia) a poziomem w okresie obserwacji

W grupie przyjmującej glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta **średnia zmiana stężenia hemoglobiny (Hb), maksymalna wartość średniego stężenia Hb** (tydzień 1-18) oraz **średnia wartość stężenia Hb** na koniec 28 tygodnia osiągnęły zbliżone wartości do grupy przyjmującej darbepoetynę alfa. W badaniu pierwotnym brak informacji na temat istotności statystycznej.

Tabela 12. Wpływ leczenia na wystąpienie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny (Hb) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabeli 30 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)

Autor i rok publikacji		Odsetek pacjentów [%]		RR	p	NNT	uwagi
		Peg-EPO N=162	Darbepoetyna alfa N=162				
Hb > 13g/dl – pierwsze 8 tygodni leczenia							
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	12,4	33,5	0,37 [0,23; 0,59]	0,0001	5	-
Hb > 13g/dl – podczas 28 tygodni leczenia							
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	67,7	80,6	0,84 [0,74; 0,96]	0,0083	8	-

W grupie przyjmującej glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta niekorzystny dla pacjentów **wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 13 g/dl** wystąpił u **mniejszego odsetka pacjentów** niż w grupie przyjmującej darbepoetynę alfa.

Tabela 13. Mediana czasu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabeli 28 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)

Autor i rok publikacji		Mediana osiągnięcia odpowiedzi na leczenie [dni]		WMD [CI 95%]	p	uwagi
		Peg-EPO N=162	Darbepoetyna alfa N=162			
Analiza Wnioskodawcy 2009	Macdougall 2008 (badanie ARCTOS)	43	29	-	<0,0001	-

^a odpowiedź na leczenie definiowana była jako osiągnięcie prawidłowego poziomu hemoglobiny we krwi tj. wzrost wartości Hb \geq 1 g/dl ponad poziom początkowy i stężenie Hb \geq 11 g/dl (bez przetoczenia krwi).

W grupie przyjmującej glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta **mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** była istotnie **wyższa** niż w grupie przyjmującej darbepoetynę alfa.

Faza rozszerzona badania ARCTOS

Średnia wartość stężenia hemoglobiny w dodatkowym okresie obserwacyjnym (tydzień 29-54) osiągnęła wartości:

- 11,8 g/dl w grupie przyjmującej Peg-EPO 1 raz na 2 tyg. (Q2W), N=73,
- 11,7 g/dl w grupie przyjmującej Peg-EPO 1 raz na 4 tyg. (Q4W), N=72,
- 12,1 g/dl w grupie przyjmującej darbepoetynę alfa 1 raz na tydzień (Q1W) lub 1 raz na 2 tygodnie (Q2W), N=151

W badaniu pierwotnym Macdougall 2008 brak informacji na temat istotności statystycznej.

W dodatkowym okresie obserwacyjnym (tydzień 29-54) **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie **różnic** między grupą przyjmującą glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta a grupą przyjmującą darbepoetynę alfa w odsetku pacjentów, u których wystąpiła **konieczność przetoczenia erytrocytów**: (1) Peg-EPO Q2W: 2,7%, N=73; (2) Peg-EPO Q4W: 0%, N=72; (3) darbepoetyna alfa: 2,6%; (1) vs (3): RR [CI 95%]: 1,03 [0,19; 5,52], p=0,967; (2) vs (3): RR [CI 95%]: 0,23 [0,01; 4,24], p=0,324.

Analiza danych z badań obserwacyjnych

W oparciu o doniesienia z dostępnych w postaci abstraktów badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej uzupełniono analizę o dane dotyczące efektywności praktycznej. Celem obserwacji była ocena leczenia za pomocą Peg-EPO, stosowanego u pacjentów z anemią w przebiegu przewłokłej choroby nerek w okresie przeddializacyjnym. Analizowanym punktem końcowym był poziom hemoglobiny. Zastosowanie preparatu Mircera® pozwoliło na utrzymanie poziomu Hb w zakresie zalecanym u pacjentów z niedokrwistością w okresie przeddializacyjnym.

Tabela 14. Wpływ leczenia preparatem Mircera® na poziom stężenia hemoglobiny u pacjentów z przewłokłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – wyniki badań obserwacyjnych

Autor i rok publikacji	N	Czas obserwacji	Dawkowanie	Poziom Hb [g/dL]
Lopez Picasso 2009 [30] (abstrakt)	16 ^a	0	1x/miesiąc	11,0
		6 miesięcy		11,6
Fort 2009 [32] (abstrakt)	40 ^b	0	2x/miesiąc – faza korekcji;	11,3 ± 1,26
		85,5 ± 47,3 dni	1x/miesiąc – leczenie podtrzymujące	11,86 ± 1,6

^a 62,5% pacjentów leczono innymi ESA podczas 3 miesięcy poprzedzających badanie

^b 75% pacjentów leczono wcześniej innymi ESA

Bezpieczeństwo

Informacje z analizy Wnioskodawcy:

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z przewłokłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Peg-EPO) w porównaniu do leczenia darbepoetyną alfa (wg Tabeli 34 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3 i publikacji Kessler 2009 [30])

Analizowany parametr	faza podstawowa ^a badania ARCTOS Analiza Wnioskodawcy - Macdougall 2008				faza rozszerzona ^b badania ARCTOS Kessler 2009				
	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]			RR [CI 95%]	p
	Peg-EPO Q2W (N=161)	Darbepoetyna alfa Q1W (N=162)			Peg-EPO		Darbepoetyna na alfa Q1W/Q2W (N=151)		
			Q2W (N=73)	Q4W (N=72)					
Nadciśnienie	16	15	1,09 [0,65; 1,82]	0,740	1	4	3	bd	bd
Obrzęki obwodowe	9	18	0,49 [0,27; 0,88]	0,018	7	1	7	bd	bd
Biegunka	9	15	0,59 [0,32; 1,09]	0,093	4	3	5	bd	bd
Zapalenie nosogardła	12	12	1,01 [0,55; 1,83]	0,984	3	6	2	bd	bd
Zaparcia	7	11	0,61 [0,30; 1,26]	0,184	bd	bd	bd	bd	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	8	10	0,82 [0,41; 1,64]	0,572	bd	bd	bd	bd	bd
Bóle głowy	6	9	0,67 [0,31; 1,45]	0,309	bd	bd	bd	bd	bd
Infekcje układu moczowego	7	8	0,85 [0,39; 1,84]	0,683	4	3	3	bd	bd
Zawroty głowy	9	6	1,41 [0,64; 3,08]	0,390	7	3	3	bd	bd
Hiperkalemia	7	7	1,01 [0,45; 2,25]	0,988	0	6	3	bd	bd
Uszkodzenie nerek	9	4	2,34 [0,93; 5,96]	0,072	4	8	2	bd	bd

Analizowany parametr	faza podstawowa ^a badania ARCTOS Analiza Wnioskodawcy - Macdougall 2008				faza rozszerzona ^b badania ARCTOS Kessler 2009				
	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p	Odsetek pacjentów [%]			RR [CI 95%]	p
	Peg-EPO Q2W (N=161)	Darbepoetyna alfa Q1W (N=162)			Peg-EPO		Darbepoetyna na alfa Q1W/Q2W (N=151)		
			Q2W (N=73)	Q4W (N=72)					
Bóle pleców	7	6	1,11 [0,48; 2,53]	0,810	4	1	2	bd	bd
Ból w kończynach	4	9	0,40 [0,16; 1,01]	0,053	3	3	3	bd	bd
Wymioty	4	8	0,46 [0,18; 1,19]	0,111	3	3	2	bd	bd
Skaza moczanova	6	5	1,26 [0,51; 3,11]	0,619	bd	bd	bd	bd	bd
Grypa	5	6	0,80 [0,33; 1,99]	0,638	bd	bd	bd	bd	bd
Niedociśnienie tętnicze	3	7	0,46 [0,16; 1,29]	0,138	bd	bd	bd	bd	bd
Nudności	2	9	0,20 [0,06; 0,68]	0,01	1	0	5	bd	bd
Kaszel	6	3	2,01 [0,70; 5,76]	0,192	4	1	1	bd	bd

^a faza podstawowa badania obejmowała 18 tygodni fazy korekcyjnej i 10 tygodni fazy właściwej

^b faza rozszerzona badania rozpoczęła się po 28 tygodniach od włączenia pacjentów do badania i trwała kolejne 24 tygodnie

W grupie przyjmującej glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta odsetek pacjentów u których wystąpiły **obrzęki obwodowe** lub **nudności** był istotnie **niższy** niż w grupie przyjmującej darbepoetynę alfa.

Tabela 16. Ryzyko wystąpienie tętniczo-żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Peg-EPO) w porównaniu do leczenia darbepoetyną alfa (wg Tabeli 35 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)

Analizowany parametr	Odsetek pacjentów [%]		RR [CI 95%]	p
	Peg-EPO (N=161)	Darbepoetyna alfa (N=162)		
Zakrzepica żylna kończyn	0	<1	0,34 [0,01; 8,17]	0,502
Zator płucny	0	0	-	-
Zawał serca	2	0	7,04 [0,37; 135,28]	0,195
Udar	<1	0	3,02 [0,12; 73,55]	0,498

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie **różnic** między grupą przyjmującą glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta a grupą przyjmującą darbepoetynę alfa w ryzyku wystąpienia **tętniczo-żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych**.

Według analizy Wnioskodawcy (Tabele 36, 37, 38, 39 z [7] – załącznik AW-3) **nie zaobserwowano** również istotnych statystycznie **różnic** między grupą przyjmującą glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta a grupą przyjmującą darbepoetynę alfa w ryzyku wystąpienia (porównywano odsetki pacjentów):

- działań niepożądanych związanych z leczeniem o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (Peg-EPO: 7,5%, darbepoetyna alfa 5,6%, RR [CI 95%]: 1,34 [0,58; 3,10], p=0,491)

- poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem (Peg-EPO: 0,6%, darbepoetyna alfa 1,2%, RR [CI 95%]: 0,5 [0,05; 5,49], p=0,573)
- poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z leczeniem (Peg-EPO: 30,4%, darbepoetyna alfa 35,8%, RR [CI 95%]: 0,85 [0,62; 1,16], p=0,307)
- działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (Peg-EPO: 3,1%, darbepoetyna alfa 6,2%, RR [CI 95%]: 0,50 [0,18; 1,44], p=0,200)
- zgonu niezwiązanego z leczeniem (Peg-EPO: 5%, darbepoetyna alfa 6%, RR [CI 95%]: 0,50 [0,33; 1,99], p=0,638)

Działania niepożądane – Charakterystyka Produktu Leczniczego:

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych obejmujących pacjentów z CKD (zarówno dializowanych jak i niedializowanych). U około 6% pacjentów otrzymujących produkt Mircera[®] spodziewane jest wystąpienie działań niepożądanych. Należą do nich działania występujące:

- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nadciśnienie tętnicze,
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): ból głowy, zakrzepica dostępu naczyniowego,
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$): encefalopatia nadciśnieniowa, wysypka grudkowo-plamista, uderzenia krwi do głowy, nadwrażliwość.

Ponadto w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Mircera[®] obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby płytek krwi w ramach dopuszczalnej normy.

Źródło: załącznik AW-4

Informacje z innych źródeł:

Nadmierna korekcja poziomu hemoglobiny (do poziomu $> 12\text{g/dL}$) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek za pomocą dostępnych preparatów rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny (epoetyny alfa i jej biopodobnych analogów, epoetyny beta, darbepoetyny alfa, epoetyny delta i glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta) **może zwiększać ryzyko śmierci** oraz wystąpienia **tętniczko-żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych**, natomiast **u pacjentów z nowotworem może prowadzić do zwiększenia ryzyka zakrzepicy i innych powikłań**. W przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek preparaty ESA należy włączać do leczenia dopiero, gdy wystąpią objawy niedokrwistości. Aktualne rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność utrzymania docelowego stężenia Hb na poziomie 10-12g/dL.

Źródło: [21] - załącznik AW-29

Spośród 12 dostępnych na terenie Unii Europejskiej leków zawierających epoetynę, wyłącznie u pacjentów ze schorzeniami nerki stosuje się preparaty: Abseamed[®], Binocrit[®], Epoetin Alfa Hexal[®], Mircera[®] i Dynepo[®]. Pozostałe preparaty: Eprex[®], Erypo[®], Aranesp[®], Nespo[®], NeoRecormon[®], Retacrit[®] oraz Silapo[®] mogą być wykorzystywane w leczeniu zarówno pacjentów z chorobą nerki, jak i pacjentów onkologicznych. Ze względu na **zwiększone ryzyko progresji nowotworu** w wyniku zastosowania preparatów ESA zalecaną terapią niedokrwistości u chorych na nowotwór są transfuzje.

Źródło: [23] - załącznik AW-31

Ból w miejscu podania jest powszechnie obserwowanym działaniem niepożądanym preparatów ESA w przypadku iniekcji s.c. u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą przewlekłej chorobie nerek, stanowiąc często czynnik wpływający na ostateczny wybór terapii. Wyniki randomizowanego, jednoosobkowego, kontrolowanego placebo badania Pannier et al. 2007, przeprowadzonego na 84 zdrowych ochotnikach wykazały istotnie **mniejsze nasilenie bólu** (w skali VAS) bezpośrednio po podaniu CERA w porównaniu do darbepoetyny alfa. Częstotliwość pozostałych działań niepożądanych (ból głowy, ocieężałość, wymioty) była porównywalna w badanych grupach. Ból w miejscu podania preparatu ESA może być wynikiem działania zarówno substancji czynnej, jak i substancji towarzyszących. Dawki leków w niniejszym badaniu zostały ustalone w oparciu o zalecenia dotyczące pacjentów niedializowanych.

Źródło: [22] - załącznik AW-32

Śmiertelność wśród pacjentów stosujących preparat Mircera[®] jest **porównywalna** do leków referencyjnych, jakkolwiek w przypadku Mircery[®] obserwuje się **nieznacznie większą częstotliwość występowania nagłych zgonów oraz wstrząsu septycznego**. U pacjentów stosujących Mircerę[®] występuje tendencja do **utrzymywania wyższego poziomu hemoglobiny** (130g/L), ponadto obserwuje się zmniejszenie liczby płytek krwi, jednakże do poziomu pozostającego w zakresie prawidłowych wartości. Częstość występowania trombocytopenii jest także nieznacznie wyższa.

Źródło: [14] - załącznik AW-21

Mircera[®] jest lekiem nowym, podlegającym intensywnemu nadzorowi. Dotychczasowe badania kliniczne dowiodły, iż działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Mircera[®] są porównywalne z alternatywnymi lekami. Jednakże wciąż **nieznany jest profil bezpieczeństwa** tego preparatu **w dłuższym horyzoncie czasowym**.

Źródło: [19, 24] - załącznik AW-33

W dostępnym wyłącznie w postaci abstraktu badaniu obserwacyjnym Lopez Picasso 2009 [29] leczenie pacjentów z CDK za pomocą preparatu Mircera[®] pozwoliło na uzyskanie średniego poziomu Hb 11,0 g/dL na początku terapii oraz 11,6 g/dL po 6 miesiącach. 62,5% pacjentów otrzymywało terapię innymi ESA podczas 3 miesięcy poprzedzających badanie. Stosowany 1x/miesiąc preparat Mircera[®] wykazał skuteczność i profil bezpieczeństwa podobny do pozostałych ESAs. W czasie trwania badania 6,3% pacjentów wymagało transfuzji krwi. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano działań niepożądanych, ponadto żaden pacjent nie wymagał rozpoczęcia dializ ani transplantacji nerki.

Źródło: [29] – załącznik AW-29

5.2. Analiza ekonomiczna

Cel analizy

Celem przedstawionego opracowania jest porównanie kosztów stosowania preparatów Mircera[®], Aranesp[®] i NeoRecormon[®] w leczeniu pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek.

Metoda analityczna

Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy oparta została na analizie efektywności klinicznej [7]– załącznik AW-3. W przeglądzie tym wykazano brak statystycznie istotnych różnic w efektywności klinicznej glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) oraz darbepoetyny alfa (Aranesp[®]). W oparciu o dostępne dowody naukowe przyjęto założenie, iż skuteczność powyższych leków jest zbliżona i w związku z tym przeprowadzono analizę **minimalizacji kosztów**. Ze względu na brak pierwotnych badań klinicznych porównujących efektywność kliniczną glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) oraz epoetyny beta (NeoRecormon[®]) w populacji pacjentów zgodnej z opisem programu zdrowotnego, przeprowadzono wyłącznie **analizę kosztów**.

Populację docelową stanowiły osoby z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek **w okresie przeddializacyjnym**.

Dane niezbędne do wykonania analizy zaczerpnięto z:

- katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych NFZ,
- katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne,
- informatora o lekach refundowanych MZ,
- katalogu leków portalu Medycyna Praktyczna.

Identyfikacji zasobów oraz ich zużycia dokonano w oparciu o opis programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” oraz wyniki badania kwestionariuszowego, przeprowadzonego w 3 ośrodkach klinicznych w Polsce (Warszawa, Gdańsk, Białystok).

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich:

- koszty substancji czynnych,

- koszty podania preparatu,
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W przedstawionym opracowaniu nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NeoRecormon[®] ze względu na brak danych dotyczących częstości ich występowania w porównaniu z preparatem Mircera[®]. Koszty dodatkowej farmakoterapii preparatami żelaza i kwasu foliowego oraz diagnostyki uznano za nieróżniące.

Perspektywa oraz horyzont czasowy analizy

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono **dyskontowanie** kosztów substancji czynnych oraz ich podania, przyjmując stopę dyskontową na poziomie 5%.

5.2.1. Kompletność dowodów naukowych

Dowody włączone do analizy są kompletne.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania (poza bazami medycznymi), odnaleziono doniesienie konferencyjne Lopez Picasso 2009 w formie abstraktu z XXXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología (Hiszpania, październik 2009 r.), opisujące wyniki badania obserwacyjnego. Odnaleziony abstrakt został opublikowany już po ukończeniu analizy przez Wnioskodawcę.

5.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedstawiona wraz z wnioskiem analiza ekonomiczna spełnia wymogi określone w wytycznych AOTM i ma akceptowalny poziom wiarygodności, pomimo pewnych zastrzeżeń:

- Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy nie obejmuje kosztu preparatów zawierających substancję czynną stosowaną w ramach programu terapeutycznego: epoetynę alfa (Binocrit[®], Eprex[®] oraz Hexal[®]). Preparat Eprex[®] został uwzględniony jedynie w analizie wpływu na budżet przedłożonej przez Wnioskodawcę. Wydaje się, iż analiza ekonomiczna powinna obejmować także preparat Binocrit[®] oraz Hexal[®], dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2007 r.
- Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta z epoetyną beta w populacji pacjentów niedializowanych z niedokrwistością wynikającą z przewlekłej niewydolności nerek, co zostało wskazane jako ograniczenie w analizie Wnioskodawcy. Ponieważ analiza minimalizacji kosztów wymaga udowodnienia porównywalności efektów zdrowotnych, w tym bezpieczeństwa terapii oraz jakości życia pacjenta, w przypadku preparatu NeoRecormon[®] wykonano jedynie uproszczoną analizę kosztów. Wydaje się, iż byłoby wskazane wykonanie podobnych oszacowań również dla porównania preparatu Mircera[®] z preparatem Eprex[®].
- Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy uwzględnia wartości punktowe wyceny substancji czynnych aktualne w czasie jej przeprowadzenia (maj 2009): **0,841** pkt./ μ g (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta - Mircera[®]), 0,750 pkt./ μ g (darbepoetyna - Aranesp[®]) oraz 3,857 pkt./1000 j.m. (epoetyna beta - NeoRecormon[®]). Zgodnie z Katalogiem substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 71/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r.) **wycena preparatu Mircera[®] jest niższa** i wynosi **0,6189** pkt./ μ g, przy niezmienionej wartości dla pozostałych substancji czynnych. Zmniejszenie wyceny punktowej substancji czynnych nie stanowiło parametru rozważanego w analizie wrażliwości Wnioskodawcy (uwzględniono jedynie zmianę wyceny punktu $\pm 20\%$).
- Ograniczeniem wskazanym w analizie Wnioskodawcy jest różnica w dawkowaniu produktów leczniczych pomiędzy włączonym badaniem klinicznym oraz programem terapeutycznym „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”. Referencyjne badanie kliniczne uwzględniało **fazę korekcji** poziomu Hb (1x/2 tyg., 28 tygodni) oraz leczenie podtrzymujące (grupa badana – Peg-EPO 1x/2 tyg. lub 1x/miesiąc, grupa kontrolna - darbepoetyna alfa 1x/tydz. lub 1x/2tyg; 24 tygodnie).

- Według ChPL występują różnice w częstotliwości podawania preparatów w zależności od fazy leczenia. W fazie dostosowania dawki i korekcji poziomu Hb (okres uzyskania poprawy) lek jest podawany częściej niż w fazie leczenia podtrzymującego (utrzymanie poziomu Hb). Pacjenci otrzymujący wcześniej terapię ESA mogą być przestawieni na leczenie preparatem Mircera® podawanym 1x/miesiąc, a dawkę początkową oblicza się na podstawie wcześniej podawanej tygodniowej dawki darbepoetyny alfa lub epoetyny, zgodnie z opisem w Tabeli 17. Jedynie u pacjentów w wieku ≥ 65 lat dostosowanie dawki nie jest konieczne. Etap korekcji w populacji pacjentów z badania ARCTOS ([29] – załącznik AW-27) trwał 18 tygodni, natomiast zalecenia FDA [33] dotyczące przepisywania preparatu Mircera® wskazują na maksymalnie 12-tyg. okres, po którym stężenie hemoglobiny powinno osiągnąć poziom 10-12g/dL. Jeżeli poziom ten nie zostanie osiągnięty we wskazanym czasie zalecane jest podanie najniższej dawki pozwalającej zapobiec konieczności transfuzji. Zmiany dawki można dokonywać tylko 1x/miesiąc.

Tabela 17. Dawki początkowe czynników stymulujących krwiotworzenie (Źródło: załącznik AW-4, AW-9).

Darbepoetyna (μg /tydz.)	Epoetyna (IU/tydzień)	Mircera® (μg /miesiąc)
<40	<8000	120
40-80	8000 – 16000	200
>80	>16000	360

- Analiza Wnioskodawcy oparta została o częstotliwość podawania preparatów zgodną z opisem programu terapeutycznego NFZ, który wydaje się uwzględniać jedynie leczenie podtrzymujące. Wydaje się, iż zwiększona częstość dawkowania w okresie dostosowywania dawki implikuje zwiększenie kosztów podania preparatu Mircera®, co nie zostało uwzględnione w analizie Wnioskodawcy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że NFZ rozlicza program terapeutyczny uwzględniając miesięczne zużycie substancji (do wysokości podanego w opisie programu limitu), nie kontrolując częstotliwości podawania preparatu.

Tabela 18. Częstotliwość podawania preparatu Mircera® i jego komparatorów.

Nazwa handlowa	Substancja czynna	Częstotliwość podawania		
		wg ChPL		wg programu NFZ i analizy Wnioskodawcy
		Faza korygowania	Faza podtrzymywania	
Mircera®	Peg-EPO	1x/2tyg.	1x/miesiąc	1x/miesiąc
Aranesp®	derbepoetyna alfa	1x/tydz. lub 1x/2tyg.	1x/tydz. lub 1x/2tyg. lub 1x/miesiąc	1x/tydz. lub 1x/2tyg. lub 1x/miesiąc
NeoRecormon®	epoetyna alfa	3x/tydz. lub 7x/tydz.	1x/tydz. lub 1x/2tyg.	1x/tydz. lub 1x/2tyg.
Eprex®	epoetyna beta	3x/tydz.	3x/tydz.	1x/tydz.

- Ze względu na przyjętą perspektywę płatnika publicznego, analiza Wnioskodawcy uwzględnia średnią dawkę miesięczną zgodną ze schematem podawania leku z opisu programu terapeutycznego, równą 50 μg /miesiąc. Wynika to z faktu, iż Narodowy Fundusz Zdrowia ponosi jedynie koszty dawek do wysokości wskazanej w powyższym opisie, a ewentualne nadwyżki pokrywane są ze środków świadczeniodawcy. Stąd analiza ekonomiczna Wnioskodawcy nie odnosi się do faktycznego zużycia jednostek leku przypadającego na pacjenta, ponadto nie uwzględnia rzeczywistego kosztu terapii, w tym ceny zużytych opakowań leku (zgodnie z informacją mi z ChPL fiolka leku może być wykorzystana do wykonania tylko jednego wstrzyknięcia).
- W analizie Wnioskodawcy uwzględniono koszt podania leku. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Mircera® [załącznik AW-4] u pacjentów, u których nie są wykonywane hemodializy preferowane jest podawanie podskórne, mające na celu uniknięcie nakłuwania żył obwodowych. Produkt leczniczy Mircera® wstrzykuje się podskórnie w brzuch, ramię lub udo. Jakkolwiek wyniki badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w 3 ośrodkach klinicznych w ramach szacowania kosztów terapii niedokrwistości przez Wnioskodawcę wskazują na fakt, iż 100% pacjentów wymaga świadczeń ambulatoryjnych, dane z brytyjskiego raportu AWMSG ([12]- załącznik AW-18) wskazują, że jedynie **15%** niedializowanych pacjentów wymaga pomocy podczas podania leku w domu, a w **10%** przypadków lek podawany jest przez specjalistę w jednostce służby zdrowia. Ponadto **samodzielne wykonanie iniekcji s.c. jest częstą i preferowaną** przez niedializowanych pacjentów praktyką, przy czym nie generuje dodatkowych kosztów dla płatnika związanych z podaniem leku.

Wyniki

Tabela 19. Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy – metodyka ([8] – załącznik AW-1).

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Źródła danych dot. efektywności klinicznej	Horyzont czasowy	Perspektywa	Technika analityczna
Analiza Wnioskodawcy 2009	Ocena opłacalności stosowania preparatu Mircera® w porównaniu z preparatem Aranesp oraz NeoRecormon	Badania włączone do analizy klinicznej: Opinia eksperta dotycząca czasu trwania terapii	2 lata	Płatnik publiczny (NFZ)	<ul style="list-style-type: none"> analiza kosztów minimalizacja kosztów
Lopez Picasso 2009 (abstrakt)	Ocena zmienności poziomu Hb u pacjentów z CKD, średniej dawki, niezbędnych korekcji dawki, spolegliwości terapeutycznej i kosztów leczenia.	Prospektywne badanie obserwacyjne na pacjentach z CDK w okresie przeddializacyjnym	1 rok	bd	Analiza kosztów

Tabela 20. Wyniki analizy kosztów dla preparatów Mircera® i NeoRecormon® oraz minimalizacji kosztów dla preparatów Mircera® i Aranesp® z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na 1 pacjenta (wg Tabel 20 i 21 z analizy Wnioskodawcy [8] – załącznik AW-1).

Koszt	Analiza kosztów [PLN]		Analiza minimalizacji kosztów [PLN]	
	Mircera®	NeoRecormon®	Mircera®	Aranesp®
Substancja czynna				
Podanie preparatu				
Leczenie działań niepożądanych	-	-		
Suma kosztów				
Koszt inkrementalny				

Wnioski wypływające z przeprowadzonej analizy kosztów oraz analizy minimalizacji kosztów:

Terapia pacjentów niedializowanych z zastosowaniem preparatu Mircera® (Peg-EPO) jest tańsza w porównaniu do terapii preparatami NeoRecormon® (epoetyna beta) oraz Aranesp® (derbepoetyna alfa). Koszt inkrementalny w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosi odpowiednio [redacted]. Jakkolwiek koszt substancji czynnej jest wyższy w przypadku preparatu Mircera® w porównaniu do jego komparatorów, koszty podania komparatorów znacznie przewyższają koszt podania preparatu Mircera®. Ze względu na korzystny schemat dawkowania zastosowanie preparatu Mircera® przyczynia się do mniejszego obciążenia budżetu płatnika z tytułu świadczeń szpitalnych.

Wyniki analizy kosztów z dostępnego w postaci abstraktu badania obserwacyjnego Lopez Picasso 2009 [29] wykazały, iż zastosowanie preparatu Mircera® u pacjentów w okresie przeddializacyjnym pozwoliło na uzyskanie około 10% oszczędności w porównaniu do kosztów wcześniejszej terapii z zastosowaniem innych preparatów ESA. Koszt leczenia Mircera® wyniósł 1831,98 €, podczas gdy wcześniejsza terapia tych samych pacjentów wiązała się z kosztem 2038,58 €. Średnia dawka preparatu Mircera® (1x/miesiąc) wyniosła 85,6 µg (DT=22,6).

Analiza wrażliwości

Wpływ kluczowych „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, metodyką, założeniami) na wyniki i wnioski analizy oceniono w analizie wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości rozważono zmianę następujących parametrów (opis pochodzi z analizy Wnioskodawcy):

- wycena 1 punktu substancji czynnych +/- 20%;
- stopa dyskontowa 0%;

Wykonano także wielokierunkową analizę wrażliwości dla miesięcznych dawek porównywanych leków, zakładając następujące scenariusze:

- optymistyczny: dawka preparatu Mircera[®] -10%, dawka preparatów NeoRecormon[®] i Aranesp[®] +10%,
 - pesymistyczny: dawka preparatu Mircera[®] +10%, dawka preparatów NeoRecormon[®] i Aranesp[®] -10%.

Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości (wg Tabeli 22 z analizy Wnioskodawcy [8]- załącznik AW-1).

Parametr		Koszt inkrementalny [PLN]	
		Mircera [®] vs Aranesp [®]	Mircera [®] vs NeoRecormon [®]
Koszt 1 punktu substancji czynnych	8 PLN		
	12 PLN		
Koszt 1 punktu świadczeń hospitalizacji	41 PLN		
	61 PLN		
Stopa dyskontowa dla kosztów 0%			
Scenariusz optymistyczny			
miesięczna dawka preparatu Mircera [®] -10%; NeoRecormon [®] i Aranesp [®] +10%			
Scenariusz pesymistyczny			
miesięczna dawka preparatu Mircera [®] +10%; NeoRecormon [®] i Aranesp [®] -10%			
Scenariusz podstawowy			

Spośród parametrów uwzględnionych w jedno- i wieloczynnikowej analizie wrażliwości zmiana dawkowania porównywanych preparatów w największym stopniu wpływa na ostateczny wynik. Jednocześnie wykazano stabilność wnioskowania analizy podstawowej: jedynie zwiększenie dawki miesięcznej preparatu Mircera[®] przy jednoczesnym zmniejszeniu stosowanej dawki komparatorów generuje wzrost kosztów inkrementalnych płatnika.

5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

5.3.1. Możliwe opcje finansowania i ich konsekwencje dla budżetu płatnika publicznego

Analizę wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczoną przez Wnioskodawcę wykonano w celu oceny wpływu na budżet płatnika decyzji o kontynuacji finansowania ze środków publicznych preparatu Mircera[®] w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Metody przeprowadzenia analizy kosztów

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) przy założeniu finansowania preparatu Mircera[®] na poziomie 100%, z uwzględnieniem kosztów różniących dla porównywanych technologii, w oparciu o informacje z:

- katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych NFZ,
- katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – terapeutyczne programy zdrowotne.

Ze względu na wykazany w analizie ekonomicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę „zaniedbywalnie niski” koszt leczenia działań niepożądanych (patrz rozdział 5.2, Tabela 16 niniejszej analizy weryfikacyjnej) oraz brak danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych wśród pacjentów leczonych NeoRecormon[®] i Eprex[®], analiza wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczona przez Wnioskodawcę uwzględnia jedynie **koszty substancji czynnych** oraz **koszty ich podania**.

Obliczenia zużytych zasobów dokonano w oparciu o:

- opis programu zdrowotnego „Leczenie niedokrwistości w przewlekłej niewydolności nerek”,
- wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego w maju 2009 w 3 ośrodkach klinicznych w Polsce (Warszawa, Gdańsk, Białystok).

W analizie porównywano koszty dwóch scenariuszy:

- scenariusza **aktualnego**, w którym przyjęto finansowania ze środków publicznych preparatu Mircera[®] na poziomie 100% w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (obok preparatów: NeoRecormon[®], Aranesp[®], Eprex[®])

- scenariusza **alternatywnego**, w którym założono brak finansowania ze środków publicznych preparatu Mircera[®] (przy zachowaniu finansowania preparatów: NeoRecormon[®], Aranesp[®], Eprex[®])

W obliczeniach uwzględniono dynamikę wzrostu liczebności populacji objętej programem terapii niedokrwistości. W analizie Wnioskodawcy odsetek pacjentów otrzymujących wybrane preparaty ESA w ramach predializy, jak również stopień przejścia terapii preparatem Mircera[®] przez pozostałe ESA określono na podstawie badania marketingowego

W ramach **analizy wrażliwości** rozpatrywano wpływ zmiany parametrów niepewnych (dawki preparatów, wycena substancji czynnych, wycena świadczeń szpitalnych, odsetek pacjentów przyjmujących terapię preparatem Mircera[®], stopień przejścia udziału preparatu Mircera[®] przez pozostałe ESA, stopę wzrostu populacji chorych) na wydatki z budżetu NFZ.

5.3.2. Kompletność dowodów naukowych

Dowody naukowe włączone do analizy są kompletne.

5.3.3. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedstawiona wraz z wnioskiem analiza wpływu na budżet spełnia wymogi określone w wytycznych AOTM i ma akceptowalny poziom wiarygodności, pomimo pewnych zastrzeżeń:

- Analiza wpływu na budżet opiera się na wynikach analizy minimalizacji kosztów, stąd należy mieć na uwadze ograniczenia związane z dawkami leków, częstością ich podawania oraz aktualnie niższą wyceną punktową substancji czynnej Peg-EPO, wymienione w rozdziale 5.2.2. niniejszej analizy weryfikacyjnej.
- Podkreślić należy fakt, iż analiza Wnioskodawcy oparta została o częstotliwość podawania preparatów zgodną z opisem programu terapeutycznego NFZ i uwzględnia jedynie leczenie podtrzymujące. Wydaje się, że analiza Wnioskodawcy powinna również uwzględnić zgodną z ChPL częstotliwość podawania preparatów w fazie korekcji poziomu Hb, szczególnie, że całkowity koszt terapii preparatem Mircera[®] jest niższy od kosztu pozostałych terapii właśnie ze względu na mniejszą częstotliwość podawania i związany z tym mniejszy koszt (wg analizy Wnioskodawcy lek podawany jest wyłącznie w trybie ambulatoryjnym i generuje koszty finansowane jako świadczenia nr 5.08.06.0000004), a założony w analizie miesięczny koszt substancji czynnej glikolu metoksypolietylenowego epoetyny alfa jest wyższy niż komparatorów (obecnie, po obniżeniu przez NFZ wyceny punktowej substancji czynnej Peg-EPO, koszty te są porównywalne – patrz rozdział 4.1.1 niniejszej analizy weryfikacyjnej)

Tabela 22. Porównanie założonych w analizie Wnioskodawcy rocznych kosztów poszczególnych substancji z danymi z DGL (załącznik AW-11).

Nazwa handlowa	Nazwa substancji czynnej	Nazwa katalogowa NFZ	Roczny koszt substancji w scenariuszu aktualnym analizy Wnioskodawcy – rok pierwszy [PLN]		Roczny koszt substancji wg danych z DGL [PLN]	
					2008	2009
Mircera [®]	Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta	Epoetin beta (PEG)				
Aranesp [®]	Darbepoetyna alfa	Darbepoetin alfa				
NeoRecormon [®]	Epoetyna beta	Erythropoetinum				
Eprex [®]	Epoetyna alfa					
Razem						

^a koszt obliczony przez analityka na podstawie podanych w analizie Wnioskodawcy kosztów poszczególnych leków (Tabela 20 w [9]), odsetków pacjentów otrzymujących wybrane preparaty (Tabela 6 w [9]) i założonej liczby pacjentów uczestniczących w programie w danym roku (Tabela 9 z [9]) wg wzoru: % pacjentów przyjmujących lek x liczba pacjentów uczestniczących w programie x roczny koszt substancji.

- Stopień przejścia udziałów preparatu Mircera przez preparaty Eprex[®], NeoRecormon[®] oraz Aranesp[®] oszacowano w oparciu o wyniki badania kwestionariuszowego wykonanego jedynie w 3 ośrodkach klinicznych: z Warszawy, Gdańska i Białegostoku. Badaniem tym nie objęto obszaru południowej i zachodniej Polski, co może obniżać wiarygodność uzyskanych wyników.
- Analiza wpływu na budżet nie obejmuje wszystkich dostępnych preparatów, zawierających substancję czynną epoetynę alfa. Na podstawie badania marketingowego w analizie Wnioskodawcy założono, iż udziały preparatów innych niż Mircera[®], Eprex[®], NeoRecormon[®] oraz Aranesp[®] wynoszą ■■■■■■■■
- Oszacowane całkowite nakłady płatnika w Analizie Wnioskodawcy (Tabele 23 i 24) - koszty poniesione z tytułu finansowania substancji czynnych i ich podania odnoszą się jedynie do preparatu Mircera[®] oraz zastosowania innych preparatów w wyniku przejścia udziałów Mircery[®]. Jakkolwiek uzyskany koszt inkrementalny jest prawidłowy, całkowity koszt założonych scenariuszy, uwzględniający również nakłady związane z finansowaniem pozostałych substancji objętych programem terapeutycznym nie został obliczony.
- Odsetek pacjentów otrzymujących wybrane preparaty ESA w ramach predializy uzyskano na podstawie wyników badania marketingowego z lutego 2009 r. Oszacowane w ten sposób udziały w rynku dla poszczególnych preparatów wyniosły: ■■■■■■■■. Dane uzyskane z DGL wskazują, iż w programie „Leczenie niedokrwistości w niewydolności nerek” w 2008 r. ■■■■■■■■ (nieвелиki udział Peg-EPO mógł być związany z wprowadzeniem Mircery[®] do programu terapeutycznego dopiero w 2007 r.). W 2009 r. udziały te kształtowały się następująco ■■■■■■■■. Wartości przyjęte w analizie Wnioskodawcy były zbliżone do stanu wynikającego z danych DGL ■■■■■■■■. W 2009 r. zaobserwowano stopniowe zwiększenie udziału Peg-EPO, przy czym substancja ta głównie przejęła udziały ■■■■■■■■. Prawdopodobny stopień przejścia pacjentów otrzymujących preparat Mircera[®] w wyniku usunięcia go z programu terapeutycznego przez Eprex[®], Aranesp[®] i NeoRecormon[®] ■■■■■■■■ w analizie Wnioskodawcy określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego z 3 ośrodków klinicznych w Polsce. Porównując powyższe wartości ze stanem na 2009 r. wydaje się, iż scenariusz ten jest wiarygodny.
- W analizie Wnioskodawcy dostrzeżono także kilka pomyłek, przykładowo błędnie przedstawiono rezultaty analizy wrażliwości w przypadku parametru: odsetek pacjentów przyjmujących terapię Mircera[®], przez co sugerowały one mniejsze oszczędności płatnika w przypadku wzrostu liczby pacjentów stosujących ocenianą technologię, co stało w sprzeczności z wcześniejszym wnioskiem o zmniejszeniu wydatków płatnika związanych z leczeniem niedokrwistości u pacjentów z CKD w ramach programu terapeutycznego. Analiza wrażliwości zawarta w modelu farmakoekonomicznym zawiera prawidłowe wyniki.

5.3.4. Wyniki

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (wg tabeli 24 z analizy Wnioskodawcy [9] – załącznik AW-2).

Rok refundacji	Koszt scenariusza aktualnego [PLN]	Koszt scenariusza alternatywnego [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]
I (2009)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
II (2010)	■■■■■	■■■■■	■■■■■
III (2011)	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Koszt inkrementalny z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o niefinansowaniu preparatu Mircera[®] w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” wyniesie dodatkowo ■■■■■■■■ w pierwszym roku, ■■■■■■■■ w drugim roku i ■■■■■■■■ w trzecim roku braku refundacji.

Tabela 24 Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego (wg tabeli 26 z analizy Wnioskodawcy [9] – załącznik AW-2)

Parametr		Koszt inkrementalny [PLN]		
		I rok	II rok	III rok
Koszt 1 punktu substancji czynnych (±20%)	8 PLN			
	12 PLN			
Koszt 1 punktu świadczeń hospitalizacji (±20%)	41 PLN			
	61 PLN			
Miesięczna dawka preparatów:	Mircera®: -10%; NeoRecormon®, Eprex® i Aranesp®: +10%			
	Mircera®: +10%; NeoRecormon®, Eprex® i Aranesp®: -10%			
Odsetek pacjentów stosujących preparat Mircera® (s. aktualny)				
Stopnie przejęcia (s. alternatywny): Aranesp®, NeoRecormon®, Eprex®				
Stopa wzrostu populacji chorych				
<i>Analiza podstawowa</i>				

Według analizy wrażliwości **miesięczne dawki preparatów** stanowią parametr w największym stopniu oddziałujący na wartość kosztów inkrementalnych. **Jedynie** w przypadku większego zużycia preparatu Mircera wraz z jednoczesnym mniejszym zużyciem preparatów Eprex®, Aranesp® i NeoRecormon® (względem parametrów przyjętych w analizie podstawowej), **podjęcie decyzji o niefinansowaniu** preparatu Mircera® w ramach programu terapeutycznego spowoduje **zmniejszenie wydatków NFZ** [redacted] PLN w zależności od roku.

W przypadku pozostałych parametrów rozpatrywanych w analizie wrażliwości, podjęcie decyzji o niefinansowaniu preparatu Mircera® wiąże się ze **zwiększeniem wydatków NFZ**, tak jak w analizie podstawowej. Największe wydatki NFZ spowoduje mniejsze zużycie preparatu Mircera® wraz z jednoczesnym większym zużyciem preparatów Eprex®, Aranesp® i NeoRecormon® (względem parametrów przyjętych w analizie podstawowej).

5.3.5. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Wg analizy Wnioskodawcy :

„Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych, populacja pacjentów wymagających terapii niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w okresie przeddializacyjnym rośnie w tempie 5-10% rocznie. Oznacza to, iż rozważana jednostka chorobowa stanowić będzie coraz poważniejszy problem społeczny i epidemiologiczny.”

„Oceniono, że analizowana technologia będzie dostępna dla wszystkich pacjentów o tych samych potrzebach zdrowotnych, a decyzja o współfinansowaniu preparatu Mircera® ze środków publicznych nie zmieni wydatków publicznych w sektorach innych, niż ochrona zdrowia.” Ponadto „terapia preparatem Mircera® nie nakłada szczególnych wymogów na świadczeniodawców.”

„Decyzja o finansowaniu preparatu Mircera® nie powoduje problemów społecznych, nie wpływa na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące tą technologię, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawa pacjenta oraz w szeroko rozumiane prawa człowieka.”

Źródło: [9] – załącznik AW-1

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

„Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w okresie przeddializacyjnym stanowi coraz bardziej istotny problem społeczny i epidemiologiczny – referencyjne publikacje wskazują na tendencję wzrostową liczby pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Informacje te potwierdzają eksperci kliniczni (...). Korzyści wynikające z wyrównania niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek obejmują: wydłużenie czasu do progresji choroby, zmniejszenie śmiertelności i chorobowości pacjentów (głównie w kontekście epizodów sercowo-naczyniowych), zmniejszenie częstości hospitalizacji, poprawę jakości życia chorych, a także zmniejszenie zapotrzebowania na przetaczanie krwi. Biorąc pod uwagę powyższe, szczególnie istotne wydaje się zapewnienie pacjentom dostępu do nowoczesnych metod leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, takich jak leczenie z zastosowaniem preparatu Mircera[®]. Mircera[®] jest czynnikiem stymulującym erytropoezę trzeciej generacji o znacznie wydłużonym czasie półtrwania wobec dotychczas stosowanych preparatów. Właściwość ta pozwala na podawanie preparatu 1 raz w miesiącu (w leczeniu podtrzymującym), przy zachowaniu stabilnego poziomu hemoglobiny oraz zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.”

Źródło: [8,9] – załącznik AW-1, AW-2

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Stanowisko [REDACTED]

- Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych ponieważ: „Mircera[®] (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) powinna zostać uwzględniona jako jeden z głównych środków stymulujących erytropoezę w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w ramach programu terapeutycznego finansowanego przez NFZ.”
- **Stanowisko własne eksperta** w sprawie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych: „Zgodnie z powszechną wiedzą oraz doświadczeniami nabytymi w trakcie badań klinicznych uważam, że Mircera[®] winna być lekiem dostępnym w ramach finansowania ze środków publicznych w ramach programu: „Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek w ramach programu terapeutycznego finansowanego przez NFZ”.”

Źródło: załącznik AW-8

Stanowisko [REDACTED]:

- Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych ponieważ: „Preparat Mircera[®] należy do czynników stymulujących tworzenie krwinek czerwonych (erytropoezę). Leki należące do tej grupy stanowią terapię z wyboru w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłym chorobom nerek. Najważniejszym mechanizmem odpowiedzialnym za powstanie niedokrwistości w przewlekłych chorobach nerek jest niedobór endogennej erytropoetyny w następstwie zniszczenia tkanki nerkowej przez proces chorobowy. Leczenie niedokrwistości nerkopochodnej czynnikami stymulującymi erytropoezę pozwala na uniknięcie regularnego przetaczania krwi i związanych z tym objawów niepożądanych (zakażenia krwiopochodne, głównie wirusowe, przeładowanie organizmu żelazem itp.). Utrzymująca się niedokrwistość towarzysząca przewlekłym chorobom nerek zwiększa ryzyko groźnych dla życia powikłań sercowo-naczyniowych, zwiększa częstość hospitalizacji, pogarsza jakość życia i zwiększa koszty kompleksowego leczenia chorych na przewlekłą chorobę nerek. Zatem optymalne leczenie niedokrwistości przyczynia się do zmniejszenia chorobowości, śmiertelności oraz poprawy jakości życia tych chorych. Preparat Mircera[®] posiada dłuższy okres półtrwania niż inne preparaty należące do grupy czynników stymulujących krwiotworzenie finansowane ze środków publicznych. W związku z tym preparat ten może być rzadziej stosowany (np. 1x w miesiącu) niż inne dostępne preparaty tej grupy. Zwiększa to

stopień współpracy z chorym oraz potencjalnie zmniejsza koszty leczenia (mniejszy udział personelu zaangażowanego do tej procedury).”

- **Stanowisko własne eksperta** w sprawie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:
„Stosowanie czynników stymulujących tworzenie krwinek czerwonych jest niekwestionowanym, optymalnym sposobem leczenia niedokrwistości w przewlekłych chorobach nerek stosowanym na całym świecie. Ze względu na nowe, kosztochłonne technologie stosowane w wytwarzaniu tych preparatów cena tych leków jest zbyt wysoka, aby mogły być finansowane przez chorych. Powinny być zatem finansowane ze środków publicznych.”

Źródło: załącznik AW-9

Stanowisko

- Wnioskowana technologia **powinna być finansowana** ze środków publicznych ponieważ:
„Leczenie niedokrwistości przewlekłej choroby nerek za pomocą czynników stymulujących erytropoezę (ESA) należy do standardu postępowaniu terapeutycznego, którego zasadność jest niekwestionowana. Wyniki badań ogłoszonych w ciągu 3 ostatnich lat zmieniły jedynie podejście do pożądanego stopnia korekty tej niedokrwistości, określając wartość docelowej hemoglobiny na 10 – 12 g/dl. Kluczowe wyniki badań oraz stanowisko Europejskiego Towarzystwa Nefrologicznego zawarte są w pracach ogłoszonych w:
N Engl J Med 2006;355:2085–2098, N Engl J Med 2006;355:2071–2084, N Engl J Med 2009;361:2019 – 2032, Nephrology Dialysis Transplantation 2009, 24, 348-354.”
- **Stanowisko własne eksperta** w sprawie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:
„Uważam, że technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, a początek terapii powinien następować w świetle wyników ostatnio opublikowanego badania (N Engl J Med 2009;361:2019 – 2032) przy spadku stężenia hemoglobiny w przebiegu przewlekłej choroby nerek do wartości < 10 g/dl, po uzyskaniu prawidłowych zasobów żelaza w ustroju, tj. wysycenie transferyny żelazem co najmniej 20%, stężenie ferrytyny w surowicy co najmniej 100 ng/ml.”

Źródło: załącznik AW-10

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Wniosek dotyczy wydania rekomendacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mircera® (glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta) w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” (program dotyczy pacjentów w okresie **przeddializacyjnym**). Wnioskuje się o usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego na podstawie art. 31e ust. 1, 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Odnaleziono 9 **rekomendacji klinicznych** dotyczących leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek z zastosowaniem glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO), w tym 5 pozytywnych oraz 4 pozytywne z ograniczeniami. 2 rekomendacje odnoszą się bezpośrednio do subpopulacji pacjentów w okresie przeddializacyjnym. Rekomendacje wskazują na identyczny mechanizm działania oraz różnice o charakterze wyłącznie ilościowym pomiędzy stosowanymi preparatami ESA (porównywalna skuteczność kliniczna). W przypadku terapii Peg-EPO zaleca się ostrożność ze względu na niewielkie doświadczenie w zastosowaniu tego leku, brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność w odniesieniu do twardych punktów końcowych, takich jak chorobowość i śmiertelność oraz niepewność w odniesieniu do zwiększonego ryzyka reakcji naczyniowych i powikłań zatorowo-zakrzepowych (związanych z często zbyt wysokim poziomem hemoglobiny w porównaniu

do osiąganego za pomocą innych epoetyn), jakkolwiek ogólny profil bezpieczeństwa preparatów ESA jest zbliżony.

Nie odnaleziono żadnej negatywnej rekomendacji klinicznej.

Odnaleziono 3 pozytywne **rekomendacje finansowe** oraz 2 pozytywne z ograniczeniami. Wskazują one na fakt, iż Mircera[®] nie wnosi istotnych korzyści terapeutycznych w porównaniu do leków alternatywnych, jakkolwiek istnieją wątpliwości dotyczące tolerancji tego preparatu w dłuższym horyzoncie czasowym. Substytucyjność w stosunku do finansowanych już preparatów została określona po rozpatrzeniu kryteriów: podobne wskazanie, droga podania, populacja docelowa, istotne klinicznie różnice we właściwościach. Dotychczas nie potwierdzono potencjalnych korzyści finansowych wynikających z mniejszej częstotliwości stosowania Peg-EPO w przypadku pacjentów w okresie przeddializacyjnym, nieotrzymujących wcześniej terapii ESA. Obliczony w oparciu o równoważne dawki tygodniowe roczny koszt terapii z zastosowaniem Peg-EPO jest porównywalny przy większych dawkach.

Analiza kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej Wnioskodawcy oparto o wyniki jednego badania RCT (badanie ARCTOS) przeprowadzonego na populacji pacjentów w okresie przeddializacyjnym.

W fazie podstawowej badania ARCTOS pomiędzy grupą przyjmującą Peg-EPO a grupą przyjmującą darbepoetynę alfa:

- **nie zaobserwowano** istotnych statystycznie **różnic** w odsetku pacjentów, u których **nie wystąpiła odpowiedź na leczenie** oraz u których wystąpiła **konieczność przetoczenia erytrocytów**,
- **średnia zmiana stężenia hemoglobiny (Hb), maksymalna wartość średniego stężenia Hb** (tydzień 1-18) oraz **średnia wartość stężenia Hb** na koniec 28 tygodnia były porównywalne.

W porównaniu do grupy przyjmującej darbepoetynę alfa, w grupie przyjmującej Peg-EPO:

- **mediana czasu do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie** była istotnie **wyższa**,
- niekorzystny dla pacjentów **wzrost stężenia hemoglobiny powyżej 13 g/dl** wystąpił u **mniejszego odsetka pacjentów**.

Analizę bezpieczeństwa zawartą w przedstawionej wraz z wnioskiem analizie efektywności klinicznej oparto na wynikach badania włączonego do przeglądu systematycznego. W fazie podstawowej badania ARCTOS w grupie przyjmującej Peg-EPO odsetek pacjentów, u których wystąpiły **obrzęki obwodowe** lub **nudności** był istotnie **niższy** niż w grupie przyjmującej darbepoetynę alfa. **Nie zaobserwowano** istotnych statystycznie **różnic** między grupą przyjmującą Peg-EPO a grupą stosującą darbepoetynę alfa w **ryzyku wystąpienia tętniczo-żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych**, jak również działań niepożądanych związanych z leczeniem o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz działań niepożądanych prowadzących do wycofania z badania.

Analiza ekonomiczna

W analizie ekonomicznej koszt terapii Peg-EPO (Mircera[®]) został porównany z kosztami terapii z zastosowaniem epoetyny beta (NeoRecormon[®]) oraz darbepoetyny (Aranesp[®]).

W założonym 2-letnim horyzoncie czasowym (wg oszacowania Wnioskodawcy równym średniemu czasowi terapii niedokrwistości) analiza **minimalizacji kosztów** oraz **analiza kosztów** wykazała, iż terapia pacjentów niedializowanych z zastosowaniem preparatu Mircera[®] **jest tańsza** dla NFZ w porównaniu do terapii preparatami NeoRecormon[®] oraz Aranesp[®]. Wg analizy Wnioskodawcy koszt substancji czynnej jest wyższy w przypadku preparatu Mircera[®] w porównaniu do jego komparatorów, jednakże **przez konieczność częstszego dawkowania komparatory generują większe koszty z tytułu świadczeń ambulatoryjnych**. Koszt inkrementalny w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosi odpowiednio [redacted]. Należy zauważyć, że **aktualna wycena punktowa** substancji czynnej **Peg-EPO** (0,6189 pkt/μg) **jest niższa** niż w czasie przygotowywania analizy przez Wnioskodawcę (0,841 pkt/μg). Stąd aktualny miesięczny koszt substancji czynnej Peg-EPO jest porównywalny z kosztem pozostałych substancji czynnych uwzględnionych w programie terapeutycznym „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”.

W związku z tym **oszczędności związane ze stosowaniem preparatu Mircera® są większe niż obliczono** w analizie Wnioskodawcy.

Należy jednak zwrócić uwagę, że analiza Wnioskodawcy obejmuje jedynie leczenie podtrzymujące, bez uwzględnienia fazy korekcji poziomu Hb. Wydaje się, iż zwiększona częstość dawkowania w okresie dostosowywania dawki implikuje zwiększenie kosztów podania preparatu Mircera®. Ponadto w analizie Wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości samodzielnego wykonania preferowanej u pacjentów w okresie przeddializacyjnym iniekcji s.c., co ograniczałoby dodatkowe koszty podania leku.

W **analizie wrażliwości** przeprowadzonej w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy największy wpływ na różnicę kosztów pomiędzy porównywanymi interwencjami ma zmiana miesięcznej dawki porównywanych preparatów.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

W analizie **wpływu na system opieki zdrowotnej** porównywano koszty **scenariusza aktualnego** – preparat Mircera® finansowany w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przewlekłej niewydolności nerek” oraz **scenariusza alternatywnego** – zaprzestanie finansowania preparatu Mircera®, począwszy od roku 2009. Założono **trzyletni horyzont czasowy** (lata 2009-2011). W obliczeniach uwzględniono dynamikę wzrostu liczebności populacji objętej programem terapii niedokrwistości.

Przyjęto założenie, iż udziały preparatu Mircera® zostaną przejęte przez pozostałe preparaty objęte finansowaniem w ramach programu: NeoRecormon®, Aranesp®, Eprex®. W analizie nie uwzględniono pozostałych preparatów zawierających substancję czynną epoetynę alfa (Hexal®, Abseamed®, Binocrit®), których udział w rynku oszacowano na [REDACTED]

Podjęcie decyzji o **niefinansowaniu glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta** spowoduje **wzrost wydatków płatnika**. Koszt inkrementalny dla NFZ w przypadku **usunięcia preparatu Mircera®** z programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” wg analizy Wnioskodawcy wyniesie dodatkowo [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku i [REDACTED] w trzecim roku. Należy zauważyć, że ze względu na wspomnianą wcześniej niższą aktualną wycenę punktową substancji czynnej Peg-EPO niż założono w analizie Wnioskodawcy, koszt inkrementalny dla NFZ w przypadku **usunięcia preparatu Mircera®** z programu terapeutycznego będzie wyższy niż obliczono w analizie Wnioskodawcy.

Według analizy wrażliwości **miesięczne dawki preparatów** stanowią parametr w największym stopniu oddziałujący na wartość kosztów inkrementalnych.

7. Piśmiennictwo

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mircera[®]
2. Wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/urzedwpl_2009_czesc_1a_16062009.pdf
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/urzedwpl_2009_czesc_1b_16062009.pdf
3. Małyszko J. Niedokrwistość w chorobach nerek - spojrzenie po CHOIR, CREATE i ACORD. *Nefrologia i Dializoterapia Polska*. 13 (1) 2009
4. Horl W. H, Vanrenterghem Y. et al. OPTA: Optimal treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22 [Suppl 3]:20–26
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 39. 2002
6. EMEA. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR).2007
7. Kryst J., Kawalec P. Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo preparatu glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera[®]) stosowanego w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, w porównaniu do dwóch stosowanych w Polsce w tym wskazaniu produktów leczniczych: darbepoetyny alfa (Aranesp[®]) i epoetyny beta (NeoRecormon[®]). Przegląd systematyczny badań klinicznych. Centrum HTA, Kraków maj 2009
8. Kuźma J., Kawalec P. Zastosowanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) w porównaniu do zastosowania darbepoetyny alfa (analiza minimalizacji kosztów) lub epoetyny beta (analiza kosztów) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (perspektywa płatnika publicznego w Polsce). Centrum HTA, Kraków maj 2009
9. Kuźma J., Kawalec P. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego w Polsce decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera[®]) w ramach programu terapeutycznego: Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek. Centrum HTA, Kraków maj 2009
10. Więcek A., Rutkowski B. i wsp.: Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów leczenia niedokrwistości nerkopochodnej. *Nefrol. Dializoter. Pol.*, 2007; 11: 87-88
11. Rutkowski B. *Dializoterapia. Nefrologia - postępy* 2007
12. All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera[®]) – 2009
13. Midlands Therapeutic Review and Advisory Committee. Verdict & summary. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. 2008
14. Summary basis of Decision (SBD) – MIRCERA[®], Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, solution; Health Canada, 2009
15. Notice of decision for Mircera[®] TM, Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, solution; Health Canada, 2008
16. Locatelli F., Covic A., Kai-Uwe Eckardt, Wiecek A., Vanholder R., on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board, Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP); *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 348–354
17. New Drugs - 'Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta ', *Australian Prescriber* 32:6, 2009
18. Geyer M., Stubanus M., Renale Anämie des Erwachsenen Ärztliche Behandlungsleitlinie, 2009
19. Scottish Medicines Consortium advice to NHS Scotland, SMC briefing note 2008
20. Scottish Medicines Consortium, Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, for injection (Mircera[®]), 2008
21. Medicines and Healthcare Regulatory Agency, Recombinant human erythropoietins: new prescribing advice. Drug safety update. 1(5) 2007
22. Pannier A, Jordan P, Dougherty F, Bour F, Reigner B. Subcutaneous injection pain with C.E.R.A., a continuous erythropoietin receptor activator, compared with darbepoetin alfa. *Current Medical Research and Opinion*[®]. Vol. 23, No. 12, 2007, 3025–3032
23. Questions and answers on epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins. European Medicines Agency, 2008.
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, New drugs under intensive surveillance. 2007

25. Reboredo García S., Represa Veiga S., Santaló Ríos J., Rey Barbosa C. Metoxipolietilenglicol epoetina beta. Boletín de evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos. 2008
26. Haute Autorité de Santé. Méthoxy polyéthylène glycol-époétine beta. Avis 2007
27. Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch rapport methoxypolyethyleenglycol epoëtine beta (Mircera®) bij de indicatie anemie door chronische nierziekte. 2007
28. Commissie Farmaceutische Hulp, rapport 07/35: methoxypolyethyleenglycol epoetine beta (Mircera®). 2007
29. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, et al. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. Clin J Am Soc Nephrol (2008) 3:337–347
30. Kessler M, Martínez-Castelao A, Siamopoulos KC, Villa G, Spinowitz B, Dougherty FC, Beyer U. Hemodial Int. 2009 Nov 3
31. Lopez Picasso M. et al. Efectividad y seguridad de metoxi-polietilenglicol epoetina beta para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en predialisis. Insuficiencia renal crónica – Complicaciones. Nefrología 29 (2) 2009 (abstrakt)
32. Fort J. et al. Control de la anemia con Mircera en fase de corrección o de conversión en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadios III-IV sin diálisis. Nefrología 29 (2) 2009 (abstrakt)
33. Highlights of Prescribing Information, Mircera (methoxy polyethylene glycol-epoetin beta), FDA 11.2007
34. <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/brochure/mementopharma/pdf/mementopharmaall.pdf>
35. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
36. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication
37. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/fiche/index_lis_medisoc.php?p_code_cip=&p_nom_commercial=MIRCERA&p_nb=9&p_site=AMELI&p_homol_ass=ass&p_homol_coll=coll
38. Lēmums 97. Medikamenta Mircera- iek Ģaušanu Kompensējamo zāģu sarakstāZāģu cenu valsts aģentūra. 2009
39. http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242&lie_nazov=mircera&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0®_typ_kod=0&in_kat=LEFT&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL
40. <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr>
41. http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2007/BES_070904_mircera.pdf

8. Tabele

Tabela 1. Technologie lekowe, mające swoje zastosowanie w przedmiotowym wskazaniu:.....	4
Tabela 2. Porównanie założeń analizy wpływu na budżet [9] z danymi z DGL (załącznik AW-11) - liczba pacjentów stosujących preparaty ESA w ramach programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”.....	7
Tabela 3. Komparatory dla glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera®).....	9
Tabela 4. Średni czas półtrwania (godz.) epoetyn, darbepoetyny alfa oraz preparatu Mircera® po podaniu dożylnym i podskórnym.....	11
Tabela 5. Wykaz odnalezionych rekomendacji.....	13
Tabela 6. Koszt terapii preparatem Mircera® i jego komparatorami dla 1 pacjenta (wg Tabel 17, 19, 20 z analizy Wnioskodawcy) i Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych.....	17
Tabela 7. Porównanie założonego w scenariuszu aktualnym analizy Wnioskodawcy rocznego kosztu terapii 1 pacjenta preparatem Mircera® i jego komparatorami (Tabela 20 w [9]) z rzeczywistym kosztem poniesionym przez NFZ w latach 2008-2009 (wg danych otrzymanych z DGL - załącznik AW-11).....	18
Tabela 8. Metodyka przekazanej przez wnioskodawcę analizy klinicznej ([7] – załącznik AW-3).....	19
Tabela 9. Charakterystyka badania RCT włączonego do analizy efektywności klinicznej Wnioskodawcy.....	20
Tabela 10. Brak odpowiedzi na leczenie lub konieczność przetoczenia erytrocytów u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabel 26 i 31 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3).....	21
Tabela 11. Wpływ leczenia na parametry dotyczące stężenia hemoglobiny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabel 27 i 29 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3)....	21
Tabela 12. Wpływ leczenia na wystąpienie zbyt wysokiego stężenia hemoglobiny (Hb) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabeli 30 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3).....	22
Tabela 13. Mediana czasu osiągnięcia odpowiedzi na leczenie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – porównanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Peg-EPO) z darbepoetyną alfa (wg Tabeli 28 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3).....	22
Tabela 14. Wpływ leczenia preparatem Mircera® na poziom stężenia hemoglobiny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym – wyniki badań obserwacyjnych.....	23
Tabela 15. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Peg-EPO) w porównaniu do leczenia darbepoetyną alfa (wg Tabeli 34 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3 i publikacji Kessler 2009 [30]).....	23
Tabela 16. Ryzyko wystąpienie tętniczo-żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym przyjmujących glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Peg-EPO) w porównaniu do leczenia darbepoetyną alfa (wg Tabeli 35 z analizy efektywności klinicznej dostarczonej przez Wnioskodawcę [7] – załącznik AW-3).....	24
Tabela 17. Dawki początkowe czynników stymulujących krwiotworzenie (Źródło: załącznik AW-4, AW-9).....	28
Tabela 18. Częstotliwość podawania preparatu Mircera® i jego komparatorów.....	28
Tabela 19. Analiza ekonomiczna Wnioskodawcy – metodyka ([8] – załącznik AW-1).....	29
Tabela 20. Wyniki analizy kosztów dla preparatów Mircera® i NeoRecormon® oraz minimalizacji kosztów dla preparatów Mircera® i Aranesp® z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym w przeliczeniu na 1 pacjenta (wg Tabel 20 i 21 z analizy Wnioskodawcy [8] – załącznik AW-1).....	29
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości (wg Tabeli 22 z analizy Wnioskodawcy [8]- załącznik AW-1).....	30
Tabela 22. Porównanie założonych w analizie Wnioskodawcy rocznych kosztów poszczególnych substancji z danymi z DGL (załącznik AW-11).....	31
Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (wg tabeli 24 z analizy Wnioskodawcy [9] – załącznik AW-2).....	32
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości w postaci kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego (wg tabeli 26 z analizy Wnioskodawcy [9] – załącznik AW-2).....	33

9. Załączniki

- AW-1. analiza ekonomiczna „Zastosowanie glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera®) w porównaniu do zastosowania darbepoetyny alfa (analiza minimalizacji kosztów) lub epoetyny beta (analiza kosztów) w leczeniu niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (perspektywa płatnika publicznego w Polsce)” 2009
- AW-2. analiza wpływu na system opieki zdrowotnej „Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego w Polsce decyzji o współfinansowaniu ze środków publicznych metoksypolietylenowego epoetyny beta (Mircera®) w ramach programu terapeutycznego: Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek” 2009
- AW-3. analiza kliniczna „Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo preparatu glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta (Mircera®) stosowanego w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej chorobie nerek, u pacjentów w okresie przeddializacyjnym, w porównaniu do dwóch, stosowanych w Polsce w tym wskazaniu produktów leczniczych: darbepoetyny alfa (Aranesp®) i epoetyny beta (NeoRecormon®)” 2009
- AW-4. Charakterystyka Produktu Leczniczego
- AW-5. ocena formalna zgodności z wytycznymi AOTM 2009
- AW-6. pisma zlecające MZ
- AW-7. opis programu terapeutycznego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek”
[redacted] Stanowisko eksperckie [redacted]
[redacted]
[redacted] Stanowisko eksperckie [redacted]
[redacted] Stanowisko eksperckie [redacted]
[redacted]
- AW-11. Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych
- AW-12. dane DGL NFZ – liczba pacjentów stosujących poszczególne preparaty ESA oraz koszty substancji
- AW-13. rekomendacja kliniczna Polska 2007
- AW-14. rekomendacja kliniczna Prescrire 2008
- AW-15. rekomendacja kliniczna CFH 2007
- AW-16. rekomendacja kliniczna Niemcy 2009
- AW-17. rekomendacja kliniczna MTRAC 2008
- AW-18. rekomendacja kliniczna AWMSG 2009
- AW-19. rekomendacja kliniczna ERBP 2009
- AW-20. rekomendacja kliniczna AP 2009
- AW-21. rekomendacja kliniczna i bezpieczeństwo HC 2009
- AW-22. rekomendacja finansowa SMC 2008
- AW-23. rekomendacja finansowa HAS 2007
- AW-24. rekomendacja finansowa SGFPS 2008
- AW-25. rekomendacja finansowa CFH 2007
- AW-26. rekomendacja finansowa ZCVA 2009
- AW-27. badanie Macdougall 2008
- AW-28. badanie Kessler 2009
- AW-29. badania Lopez Picasso 2009 oraz Fort 2009 (abstrakty)
- AW-30. bezpieczeństwo – MHRA 2007
- AW-31. bezpieczeństwo – EMEA 2008
- AW-32. bezpieczeństwo – ból w miejscu podania
- AW-33. bezpieczeństwo – horyzont czasowy badań