



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**

**Biuro Prezesa**

## **Stosowanie epoetyny beta w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41.**

Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń  
gwarantowanych realizowanych w ramach programu  
chemioterapii niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-10/2013

Warszawa, grudzień 2013 r.

**Zastosowane skróty:**

CADTH – ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*  
CIS – ang. *carcinoma in situ* – rak śródbłonkowy  
CTR – ang. *Complete tumor response* – odpowiedź całkowita guza  
ESA – ang. *erythropoiesis stimulating agent* – czynniki stymulujące erytopoezę  
FACT-An – *Functional Assessment of Cancer Therapy Anaemia*  
FDA – ang. *U.S. Food and Drug Administration*  
G-CSF – ang. *granulocyte colony-stimulating factors* –  
Hb – ang. *haemoglobin* – hemoglobin  
HR – ang. *hazard ratio*  
IBC – ang. *invasive bladder cancer* – naciekający rak pęcherza moczowego  
IPSS – ang. *International Prognostic Scoring System*  
ITT – ang. *Intention-to-treat*  
MDS – ang. *Myelodysplastic syndrome* – zespół mielodysplastyczny  
NICE – ang. *National Institute of Health and Care Excellence*  
NNTB – ang. *numbers needed to benefit* - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego  
NNTH – ang. *number needed to harm* – liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego  
ODAC – ang. *Oncologic Drugs Advisory Committee*  
OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite  
PFS – ang. *progression-free survival* – czas przeżycia wolny od progresji  
QoL – ang. *quality of life* – jakość życia  
RBC – ang. *Red blood cells* – czerwone komórki krwi  
RBCT – ang. *red blood cell transfusions*- transfuzja czerwonek komórek krwi  
RCC – ang. *renal cell carcinoma* – rak nerkowokomórkowy  
RTH – radioterapia  
RR – ang. *risk ratio* – współczynnik ryzyka  
SBC – ang. *superficial bladder cancer* – powierzchniowy rak pęcherza moczowego  
s.c – ang. *subcutaneous* – podskórnice  
TCC – ang. *transitional cell carcinoma* – rak przejściowonabłonkowy  
TURbt – ang. *transurethral resection of the bladder tumour* – przezcewkowa resekcja guza pęcherza moczowego  
TR – ang. *tumour response*

## Spis treści

1	Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2	Problem decyzyjny .....	7
2.1	Problem zdrowotny .....	7
2.1.1	D41.0 Rak nerki .....	7
2.1.2	D41.1 Medycyna nerkowa i D41.2 Moczowód .....	9
2.1.3	D41.4 Pęcherz moczowy .....	9
2.2	Opis świadczeń alternatywnych .....	12
2.3	Liczebność populacji .....	14
3	Interwencja oceniana i komparatory .....	15
3.1	Interwencja oceniana .....	15
3.1.1	Zagadnienia rejestracyjne .....	15
3.1.2	Wskazania zarejestrowane .....	15
3.1.3	Wskazania, których dotyczy wnioski .....	15
3.2	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	16
4	Opinie ekspertów .....	17
5	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	18
5.1	Rekomendacje kliniczne .....	18
5.2	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	18
6	Finansowanie ze środków publicznych .....	19
6.1	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	19
7	Wskazanie dowodów naukowych .....	20
7.1	Analiza kliniczna .....	20
7.1.1	Metodologia analizy klinicznej .....	20
7.1.2	Etapy selekcji badań .....	20
7.1.3	Ocena wiarygodności .....	20
7.1.4	Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	20
7.1.5	Wyniki analizy klinicznej .....	20
7.1.6	Skuteczność kliniczna .....	21
7.1.7	Bezpieczeństwo .....	47
7.2	Podsumowanie analizy klinicznej .....	53
8	Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego. ....	55
9	Podsumowanie .....	56
9.1	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	56
	Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej .....	57
	Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach .....	58
9.2	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	58
1	Załączniki .....	59
1.1	Strategia wyszukiwania publikacji .....	59

---

1.1.1	Medline.....	59
1.1.2	COCHRANE.....	59
1.1.3	Embase .....	60
1.2	Piśmiennictwo.....	61
1.3	Spis tabel.....	61

## 1 Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma  
zlecającego

15-10-2013  
MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41

Typ zlecenia:

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2):

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wyskospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

x (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- X zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

epoetyna beta

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

w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 D41 (nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych)

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent
NeoRecormon	roztwór do wstrzykiwań	4,15 mcg/0,3 ml	6 amp.-strz. a 0,3 ml	Roche Registration Limited
		16,6 mcg/0,3 ml		
		24,9 mcg/0,3 ml		
		33,2 mcg/0,3 ml		
		41,5 mcg/0,3 ml		
		49,8 mcg/0,3 ml		
		83 mcg/0,6 ml	6 amp.-strz. a 0,6 ml	
		250 mcg/0,6 ml	1 amp.-strz. a 0,6 ml	

## 2 Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie epoetyny beta w nowotworze o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm).

W korespondencji z dnia 15 października 2013 roku pismem znak: Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie epoetyny beta we wskazaniu: nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych.

W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych, Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 06.11.2013 r., znak: MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 Minister Zdrowia wyraził zgodę na dokonanie skróconej oceny przedmiotowej technologii medycznej, ograniczonej do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie liczby złożonych wniosków i wydanych zgód, liczby pacjentów oraz kosztów refundacji wnioskowanej technologii w przedmiotowym wskazaniu.

### 2.1 Problem zdrowotny

D41 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych

D41.0 Nerka

D41.1 Miedniczka nerkowa

D41.2 Moczowód

D41.3 Cewka moczowa

D41.4 Pęcherz moczowy

D41.7 Inne narządy moczowe

D41.9 Narządy moczowe, nie określone

#### 2.1.1 D41.0 Rak nerki

##### Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość notuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu dwóch ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie, co może częściowo wynikać z coraz większego rozpowszechnienia badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn i zwiększenia liczby przypadkowo wykrywanych guzów. Rak nerkowokomórkowy to najczęstszy typ łitego guza stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w Polsce zanotowano 4164 nowe zachorowania (2469 u mężczyzn i 1695 u kobiet) i 2563 zgony (odpowiednio, 1574 i 989) spowodowane RCC — standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 9,6/100 tys./rok u mężczyzn i 5,1/100 tys./rok u kobiet, a standaryzowany współczynnik umieralności miał wartość, odpowiednio, 5,8 i 2,3.

## **Etiopatogeneza**

Przeważająca większość RCC to raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespół von Hippel-Lindau, zespół dziedzicznego brodawkowego RCC). Najważniejsze czynniki etiopatogenetyczne związane z trybem życia to: palenie tytoniu, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Przynajmniej połowa sporadycznych raków jasnokomórkowych wykazuje inaktywację supresorowego genu *VHL* (von Hippel-Lindau), co stymuluje procesy angiogenezy.

## **Patomorfologia**

Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (cRCC, 80–90% przypadków);
- typ brodawkowy (pRCC, 10–15% przypadków);
- typ chromofobny (chRCC, 4–5% przypadków).

Typ brodawkowy obejmuje dodatkowo 2 podtypy — podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (< 1%) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC. Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją według Fuhrman (stopnie G1–4).

## **Rozpoznawanie — ogólne zasady**

Wiele guzów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych (USG jamy brzusznej lub KT) wykonywanych z innych przyczyn. Klasyką triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się więc rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce u chorych niepoddawanych nefrektomii.

## **Ocena zaawansowania**

Rutynowo wykonywane badania laboratoryjne obejmują u chorych z rozsiewem między innymi oznaczenie stężenia wapnia (także określenie tzw. skorygowanego stężenia wapnia) i albumin. U wszystkich chorych należy wykonać badanie KT lub MR jamy brzusznej i miednicy oraz RTG klatki piersiowej. Według wskazań klinicznych wykonuje się: scyntyografię kości, MR lub KT głowy i KT klatki piersiowej. Klasyfikacji zaawansowania klinicznego RCC dokonuje się według systemu TNM (tab. 20, 21).

## **Leczenie — ogólne zasady i rokowanie**

Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej. Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania według systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości według Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne [m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem (HIF, hypoxia inducible factor) — nie mają na razie znaczenia praktycznego].

W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się model prognostyczny zaproponowany pierwotnie przez badaczy z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (tzw. klasyfikacja MSKCC wg Motzera) dla chorych leczonych interferonem, który uwzględnia 5 czynników klinicznych:

- stan sprawności < 80% w skali Karnofsky'ego;
- stężenie LDH powyżej 1,5 x górnej granicy normy;
- skorygowane stężenie wapnia > 10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania < 12 miesięcy.
- niedokrwistość;

W badaniu EUROCARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W Stanach Zjednoczonych odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001–2002 wyniósł: I — 80,9%; II — 73,7%; III — 53,3%; IV — 8,2%.



### 2.1.2 D41.1 Medycznka nerkowa i D41.2 Moczowód

#### Epidemiologia

Rak miedniczki nerkowej oraz moczowodu stanowią około 5% guzów nerek oraz mniej niż 1% nowotworów układu moczowo-płciowego. Najczęściej występują nowotwory przejściowonabłonkowe (TCC – ang. *transitional cell carcinoma*).<sup>1</sup> TCC górnych dróg moczowych często jest procesem wielo-ogniskowym. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego procesu zwiększa się u pacjentów z większymi zmianami oraz z nowotworami *in situ*.

Nowotwory miedniczki nerkowej częściej występują u mężczyzn niż u kobiet (2:1). Ryzyko wystąpienia znacznie zwiększa się pomiędzy piątą, a szóstą dekadą życia i rośnie wraz z wiekiem. Rak moczowodu częściej występuje w dolnym fragmencie przewodów bez lateralizacji.

Większość nowotworów miedniczki nerkowej i moczowodów jest pochodzenia nabłonkowego. Występowanie raka płaskonabłonkowego oraz gruczołowego może być powiązane z przewlekłym stanem zakażeniem albo kamieniami, ale zależność ta nie występuje często.

#### Objawy

Do najczęstszych objawów należy krwimocz, występuje u około 70-95% pacjentów. Ból w miejscu łączenia połączenia miedniczki nerkowej i moczowodu częściej skojarzony jest z ztorem, rzadziej z wystąpieniem guza (występuje u około 8-40% pacjentów). Objawy podrażnienia pęcherza moczowego występują u około 5-10% pacjentów. Badanie fizykalne zazwyczaj nie wykrywa nowotworu, jedynie w przypadku u około 10-20% pacjentów gdzie zaraportowano wodonercze.

#### Leczenie

Podstawową metodą leczenia nowotworu miedniczki nerkowej jest nefroureterektomia (operacja usunięcia nerki wraz z moczowodem i rozetą pęcherza moczowego). Zalecane jest usunięcie całego moczowodu. Ryzyko nawrotu jest dużo większe u pacjentów, u których zastosowano leczenie oszczędzające nerkę.

Większość nowotworów reagują na leczenie pochodnymi platyny. Lepsze wyniki daje terapia w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksat, vinblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) niż monoterapia.

Rak moczowodów występuje najczęściej razem z nowotworami szyjki macicy, okrężnicy, lub chłoniakiem w przestrzeni zaotrzewnowej. Guzy te częściej uciskają przewody moczowe niż naciekają na nie.

### 2.1.3 D41.4 Pęcherz moczowy.

#### Epidemiologia

Częstość występowania raka pęcherza (BCa, *bladder cancer*) znacząco wzrasta. Obecnie w Europie rak pęcherza moczowego jest 4. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i 8. wśród kobiet — w 2000 roku zarejestrowano 101 000 zachorowań i 37 000 zgonów — w Europie stanowi 5–10% wszystkich nowotworów złośliwych. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75. roku życia wynosi 2–4% u mężczyzn i 0,5–1% u kobiet.

W Polsce w 2008 roku zarejestrowano 1282 zachorowania na raka pęcherza moczowego u kobiet oraz 4539 u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności, odpowiednio, 3,3 oraz 16,5/100 tys./rok). W tym samym czasie zanotowano 653 zgony u kobiet i 2354 zgony wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności, odpowiednio, 1,4 oraz 8,2/100 tys./rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się BCa u obu płci, zawiera się w przedziale 65–70 lat.

Dane dotyczące stopnia zaawansowania raka pęcherza w momencie rozpoznania w Polsce nie są znane — można jedynie przypuszczać, że radykalnemu leczeniu chirurgicznemu poddaje się w Polsce około 16% chorych.

#### Etiopatogeneza

Czynniki zawodowe i środowiskowe zwiększające ryzyko zachorowania na raka pęcherza moczowego przedstawiono w tabelach 1 i 2. Do potwierdzonych nieprawidłowości genetycznych związanych z występowaniem BCa zalicza się między innymi ekspresję protoonkogenów *RAS* i *MYC*, onkogenów związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu i mutacje niektórych genów supresorowych (*RB1*, *TP53*).

### Patomorfologia

Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u > 90% chorych) — kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy. Nierzadko spotyka się nowotwory nabłonkowe pęcherza moczowego o mieszanym utkaniu histologicznym, na przykład rak przejściowonabłonkowy z przekształceniem płaskonabłonkowym. Złośliwość histologiczną (G, grade) nowotworu określa się zasad uwzględniających stopień zróżnicowania komórek guza: GX — nie można określić zróżnicowania; G1 — rak dobrze zróżnicowany; G2 — rak średnio zróżnicowany; G3 — rak mało zróżnicowany; G4 — rak niezróżnicowany (anaplazja bardzo dużego stopnia).

**Tabela 1 Zawody i związki chemiczne związane z występowaniem raka pęcherza moczowego**

Zawody	Związki chemiczne
Robotnicy zakładów tekstylnych	a- i b-naftyłamina
Farbiarze	4-aminobifenyl
Robotnicy przemysłu gumowego	Benzydyna
Garbarze	Chlornafazyna
Malarze	4-chloro-0-toluidyna, 0-toluidyna
Kierowcy ciężarówek	4,4'-metyleno-bis-(2-chloroanilina)
Operatorzy wiertarek	Metylenodianilina
Pracownicy przemysłu chemicznego	Barwniki azowe (pochodne benzydyny)
Pracownicy rafinerii	Związki zawierające fenacetynę

**Tabela 2 Czynniki sprzyjające zachorowaniu na raka pęcherza moczowego**

Palenie tytoniu
Alkoholizm
Przewlekłe drażnienie i stany zapalne (np. wycięty pęcherz moczowy, uchyłki pęcherza)
Fenacetyna i jej pochodne
Bilharczoza
Endemiczna rodzinna nefropatia bałkańska
Spożywanie wody na obszarach rolniczych, na których używa się dużej ilości pestycydów
Ekspozycja na duże dawki cyklofosfamid
Stosowanie bisakodylu
Przebyta RTH z powodu raka szyjki macicy lub raka gruczołu krokowego

### Rozpoznawanie — ogólne zasady

Najczęstszym objawem raka pęcherza jest krwiomocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwiomoczu a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu. Krwiomocz może mieć postać makroskopowego, masywnego krwawienia lub krwinkomoczu wykrytego na podstawie rutynowego, laboratoryjnego badania moczu. Krwiomocz makroskopowy oraz krwinkomocz, niezależnie od stopnia nasilenia, nakazują przeprowadzenie badań w kierunku raka pęcherza, nawet jeśli u chorego mogą występować inne jednostki chorobowe powodujące krwawienie z dróg moczowych. Każdy epizod krwiomoczu lub długotrwałych dolegliwości o charakterze podrażnienia dolnych dróg moczowych (gwałtowna potrzeba oddania moczu, częstomocz, zaburzenia mikcji) w przypadku ujemnego wyniku posiewu moczu są bezwzględnym wskazaniem do dalszej diagnostyki.

Każdorazowo zaleca się badanie dwuręczne miednicy z badaniem palcem przez odbytnicę u mężczyzn i przez pochwę u kobiet. Przydatność badania przedmiotowego w rozpoznaniu raka pęcherza jest ograniczona, ponieważ u około 85% chorych w chwili rozpoznania rak występuje w postaci zmiany powierzchniowej.

### Diagnostyka obrazowa i badania laboratoryjne

U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpłokową (TAUS, *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

W urografii guzy znacznych rozmiarów mogą się przejawiać w postaci ubytków wypełnienia pęcherza. W przypadku guzów naciekających można dostrzec brak symetrii zarysów pęcherza w czasie wypełniania. Urografia ma także zastosowanie w wykrywaniu ubytków wypełnienia kielichów nerkowych, miedniczki i moczowodów oraz wodonercza, które mogą wskazywać na obecność raka moczowodu lub raka naciekającego błonę mięśniową pęcherza w miejscu pęcherzowego ujścia moczowodu.

Ostateczne rozpoznanie guza pęcherza moczowego zależy od badania cystoskopowego i oceny patomorfologicznej materiału tkankowego uzyskanego metodą TURbt (*transurethral resection of the bladder tumour*) nowotworu. Cystoskopia umożliwia ocenę morfologii guza, liczby guzów oraz ich umiejscowienia. Wymienione cechy, wraz z oceną złośliwości i głębokości naciekania ściany pęcherza przez guz, mają kluczowe znaczenie dla wyboru metody leczenia. Guzy pęcherza są umiejscowione najczęściej w obrębie ścian bocznych i w okolicy ujść moczowodów.

### Leczenie — ogólne zasady i rokowanie

U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1) (*non-muscle invasive bladder cancer*). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+). Podstawowe znaczenie dla ustalenia sposobu leczenia ma określenie, czy rak jest powierzchniowy (SBC, *superficial bladder cancer*), czy naciekający (IBC, *invasive bladder cancer*). Chorzy na SBC kwalifikują się do leczenia zachowawczego, polegającego na przezcewkowym wycięciu guza (TURbt), zaś chorzy na IBC — do leczenia radykalnego. Szczególną grupę stanowią chorzy na SBC tak zwanego dużego ryzyka, to znaczy na raka egzofitycznego (T1) lub śród nabłonkowego (CIS, *carcinoma in situ*), zwłaszcza nawracającego, o dużym stopniu złośliwości (G3).

Postępowanie diagnostyczne powinno rozstrzygnąć charakter guza pęcherza: powierzchniowy (Ta–T1), CIS lub naciekający (> T2). Postępowanie z chorymi na powierzchniowego i naciekającego raka pęcherza jest diametralnie różne. Kryteriami wyboru metody leczenia są stopień zaawansowania guza (T) i stopień jego złośliwości w kategorii (G):

- zmiany Ta–T1 są guzami powierzchniowymi — terapia jest ukierunkowana na zapobieganie nawrotom i progresji choroby;
- guzy T1 G3 są obarczone dużym ryzykiem progresji — wskazania do wczesnej cystektomii są nadal przedmiotem dyskusji;
- Tis stanowi potencjalne ryzyko choroby o największym stopniu złośliwości, ale u większości chorych można go leczyć metodą dopęcherzowych wlewk (instylacji) BCG — cystektomia jest wskazana w przypadku niepowodzenia po dwóch 6–8 tygodniowych cyklach terapii BCG;
- guzy o zaawansowaniu klinicznym  $\geq$  T2 mają charakter naciekający i u większości chorych stanowią wskazanie do leczenia metodą cystektomii radykalnej — terapię oszczędzającą pęcherz można zastosować jedynie u szczególnie dobranych chorych oraz w ramach badań klinicznych;
- zajęcie węzłów chłonnych i obecność przerzutów odległych wymagają leczenia systemowego.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich u chorych na raka pęcherza rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 61,2% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 72,4%.

**Tabela 3 Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM**

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się obecności guza pierwotnego
Ta	Nieinwazyjny rak brodawczakowaty
Tis	Rak <i>in situ</i> (rak śród nabłonkowy „płaski”)
T1	Guz nacieka tkankę łączną znajdującą się pod nabłonkiem
T2	Guz nacieka tkankę mięśniową ściany pęcherza T2a — powierzchniowo (do 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza) T2b — głęboko (powyżej 1/2 wewnętrznej ściany mięśniowej pęcherza)
T3	Guz nacieka tkanki okołopęcherzowe T3a — mikroskopowo T3b — makroskopowo (naciek pozapęcherzowy)
T4	Guz nacieka co najmniej jedną z wyszczególnionych okolic: gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę, pochwę,

	ścianę miednicy, powłoki brzuszne T4a — guz nacieka gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, macicę lub pochwę T4b — guz nacieka ścianę miednicy, powłoki brzuszne
<b>N</b>	<b>Regionalne węzły chłonne</b>
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut w pojedynczym węźle chłonnym w miednicy mniejszej (podbrzusnym, zastonowym, biodrowym zewnętrznym lub przedkrzyżowym)
N2	Przerzuty w licznych węzłach chłonnych w miednicy mniejszej (podbrzusnych, zastonowych, biodrowych zewnętrznych lub przedkrzyżowych)
N3	Przerzut w węźle chłonnym biodrowym wspólnym
<b>M</b>	<b>Przerzuty odległe</b>
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Stwierdza się obecność przerzutów odległych

## 2.2 Opis świadczeń alternatywnych

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. med. Maciej Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej ze względu na fakt, że stosowanie epoetyny beta nie jest wskazane w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych nie da się wskazać komparatorów.

W wykazie leków refundowanych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajdują się dwie substancje, które podobnie jak epoetyna beta są czynnikami stymulującymi erytropoezę. Są nimi: darbepoetyna alfa oraz epoetyna alfa.

**Tabela 4 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających ESA (wyłączając epoetynę beta), na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Darbepoetinum alfa	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 10 mcg/0,4ml	1 amp.-strz. a 0,4 ml (b/op/blist.)	5909990007608	1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbepoetyna	68,04	B.37.; C.0.03.	bezpłatne
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 mcg/ml	1 wstrz. 1 ml	5909990340330		3402		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 15 mcg/0,375ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,375 ml	5909990738755		102,06		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 20 mcg/0,5 ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,5 ml	5909990738779		136,08		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 30 mcg/0,3ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,3 ml	5909990738793		204,12		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 40 mcg/0,4ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,4 ml	5909990738847		272,16		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 50 mcg/0,5 ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,5 ml	5909990738861		340,2		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 60 mcg/0,3ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,3 ml	5909990738885		408,24		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 80 mcg/0,4ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,4 ml	5909990738908		544,32		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 100 mcg/0,5 ml	1 amp.-strz. (z zab.igły(blist.)) 0,5 ml	5909990738939		680,4		
	Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 500 mcg/ml	1 amp.-strz. a 1 ml	5909990739035		3402		
Epoetinum alfa	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 1000 j.m./0,5 ml	6 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990654062	1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę	86,4	B.37.; C.0.04.	
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2000 j.m./ml	6 amp.-strz. a 1 ml	5909990654086		172,8		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 3000 j.m./0,3 ml	6 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990654109		259,2		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 4000 j.m./0,4 ml	6 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990654123		345,6		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 5000 j.m./0,5 ml	6 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990654147		432		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 6000 j.m./0,6 ml	6 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990654161		518,4		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 8000 j.m./0,8 ml	6 amp.-strz. a 0,8 ml	5909990654185		691,2		
	Abseamed, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 10000 j.m./1 ml	6 amp.-strz. a 1 ml	5909990654208		864		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072378		172,8		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 2000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072392		345,6		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 3000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072439		518,4		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 4000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072453		691,2		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072477		864		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 6000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072491		1036,8		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 8000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072538		1382,4		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m.	6 amp-strz.	5909990072552		1728		
	Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 40000	6 amp-strz. a 1 ml	5909990845170		6912		

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
	j.m./ml						
	Eprex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 2000 j.m./ml	6 amp.-strz a 0,5 ml	5909990670956		183,12		
	Eprex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 4000 j.m./ml	6 amp.-strz a 0,5 ml	5909990670963		366,25		
	Eprex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m./ml	6 amp.-strz 0,3 ml	5909990670970		549,37		
	Eprex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m./ml	6 amp.-strz a 0,4 ml	5909990670987		732,5		
	Eprex, roztwór do wstrzykiwań podskórnych i dożylnych, 10000 j.m./ml	6 amp.-strz a 1 ml	5909990671045		1831,25		

### 2.3 Liczebność populacji

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz z dostępnym piśmiennictwem, z uwagi na specyfikę ocenianego wskazania, populacja pacjentów kwalifikujący się do terapii epoetyną beta we wskazaniu D41 jest trudna do określenia. Dane przekazane przez NFZ wskazują, że w 2013 r. wnioskowano o leczenie jednego pacjenta

### 3 Interwencja oceniana i komparatory

#### 3.1 Interwencja oceniana

##### 3.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

- **Epoetyna beta**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w niedokrwistości

**Kod ATC:** B03XA

**Działanie:** Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek. Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych in vivo (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z polycytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza <sup>59</sup>Fe. In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania <sup>3</sup>H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka. Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów

(Źródło: ChPL NeoRecormon)

##### 3.1.2 Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla leku NeoRecormon to:

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
- W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

##### 3.1.3 Wskazania, których dotyczy wnioszek

Leczenie nowotworów złośliwych obejmujących podanie epoetyny beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

D41 Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych

D41.0 Nerka

D41.1 Miedniczka nerkowa

D41.2 Moczowód

D41.3 Cewka moczowa

D41.4 Pęcherz moczowy

D41.7 Inne narządy moczowe

D41.9 Narządy moczowe, nieokreślone

### 3.2 *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą*

W dniu 17 lipca 1997 r. Komisja Europejska przyznała firmie Roche Registration Limited pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie całej Unii Europejskiej dla NeoRecormon. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało odnowione w dniu 17 lipca 2002 r.



## 4 *Opinie ekspertów*

Opinie ekspertów na temat zasadności finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych przedstawia Tabela 5.

**Tabela 5 Własne stanowisko ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu**

Imię, nazwisko i stanowisko eksperta	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Krajowy Konsultant ds. Onkologii Klinicznej	„Stosowanie białek stymulujących erytropoezę (w tym – epoetyna beta) jest uzasadnione jedynie w celu zmniejszenia ryzyka powikłań podczas przetaczania masy czerwonokrwinkowej u chorych poddawanych chemioterapii. Stosowanie wymienionych leków może wiązać się z ryzykiem niepożądanych działań (np. powikłania zakrzepowo-zatorowe). Wskazania do chemioterapii w nowotworach narządów moczowych o nieznanym charakterze są wątpliwe, a więc zastosowanie białek stymulujących erytropoezę w omawianej grupie chorych ma niewielkie uzasadnienie.”

## 5 Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 5.1 Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta we wskazaniu dla kodu ICD-10 D41 (Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych). Odnaleziono dwie negatywne rekomendacje (1 ograniczała stosowanie terapii do wskazanych subpopulacji) dotyczące stosowania ESA w leczeniu anemii wywołanej leczeniem p/nowotworowym.

**Tabela 6 Rekomendacje zagranicznych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych**

Organizacja	Stanowisko
National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	<p>Stosowanie ESA nie jest rekomendowane w leczeniu anemii wywołanej terapią raka, poza przypadkami wymienionymi poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stosowanie ESA w skojarzeniu z podawanym dożylnie żelazem jest rekomendowane, jako jedna z opcji w leczeniu anemii wywołanej terapią raka u kobiet przyjmujących platynopochodną CTH w raku jajnika, a ich poziom Hb jest równy lub niższy 8 g/100 ml. Zastosowanie ESA nie wyklucza użycia innych metod leczenia anemii, włączając transfuzję krwi w razie konieczności.</li> <li>2. Zastosowanie ESA wraz z dożylnie podanym żelazem jest możliwe u osób, których nie można poddać transfuzji krwi, a anemia wywołane leczeniem raka może mieć duży wpływ na przeżycie pacjenta.</li> <li>3. Stosowanie u pacjentów, którym aktualnie podaje się ESA w celu zmniejszenia anemii wywołanej leczeniem raka, ale niespełniających kryteriów 1 i 2.</li> </ol>
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	<p>Stosowanie ESA u pacjentów z rakiem prowadziło do klinicznej poprawy QoL oraz zmniejszało potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Użycie ESA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a wskaźniki koszty-użyteczność przekroczyły powszechnie akceptowalne standardy. Nie odnaleziono dowodów, które stanowiłyby o różnicach w ryzyku albo korzyściach terapii z użyciem ESA wśród pacjentów stosujących bądź niewskazaną technologię w raku. CADTH doradza ponowną ocenę istniejących wytycznych.</p>

### 5.2 Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji czynnej we wskazaniu: nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych.

## 6 Finansowanie ze środków publicznych

### 6.1 Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Od stycznia 2012 r do końca czerwca 2013 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wydał jedną zgodę na jeden wniosek na terapię epoetyną beta we wskazaniu dla kodu ICD-10 D41 w ramach chemioterapii niestandardowej, na łączną kwotę 21 870,00 zł.

**Tabela 7 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię epoetyną beta we wskazaniu ICD-10 D41 w czasie 01.2012-06.2013.**

Rok	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu-zgoda
2013	1	1	21 870,00

Źródło: dane NFZ

**Tabela 8. Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających epoetynę beta, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 3 grudnia 2013 r.**

Substancja czynna	Nazwa i postać leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Zakres wskazań objętych refundacją	Urzędowa cena zbytu	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Epoetinum beta	NeoRecormon, roztwór do wstrzykiwań, 30000 j.m.	1 amp.-strz.	5909990007134	1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę	1 081,40	C.0.05.	bezpłatne

Wykaz ten jest zgodny z aktualnym wykazem obecnie refundowanych leków zawierających epoetynę beta na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 3 grudnia 2013 r.

## 7 Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1 Analiza kliniczna

#### 7.1.1 Metodologia analizy klinicznej

22-23.11.2013 oraz 02-03.12.2013 przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia opisów przypadków, badań klinicznych pierwotnych, wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- Medline
- EMBASE
- The Cochrane Library (CENTRAL),
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov),
- strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA),

#### 7.1.2 Etapy selekcji badań

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych (Tabela 9).

#### 7.1.3 Ocena wiarygodności

Ocena badań RCT została wykonana przy pomocy skali JADAD. Ocena wiarygodności zidentyfikowanych badań niekomparatywnych zostanie wykonana przy użyciu skali opracowanej przez *Institute of Health Economics* [Moga 2012].

#### 7.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dla zastosowania epoetyny beta w nowotworze o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych.

**Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci z nowotworem złośliwym	brak
Interwencja	epoetyna beta	brak
Komparatory	nie ograniczono	brak
Punkty końcowe	nie ograniczono	brak
Inne kryteria	brak	badanie opublikowane w formie abstraktu

#### 7.1.5 Wyniki analizy klinicznej

Odnaleziono 8 badań randomizowanych badań (Fujisaka 2011, Tsuboi 2009, Coiffier 2006, Apro 2006, Morishima 2006, Ross 2006, Osterborg 2002, Osterborg 2005) oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Tonia 2012.

Metaanaliza w przeglądzie Tonia 2012 zawierała w sobie wyniki z 8 wyszukanych badań randomizowanych.

## 7.1.6 Skuteczność kliniczna

### 7.1.6.1 Charakterystyka badań wtórnych

Odnaleziono przegląd systematyczny Cochrane Tonia 2012. Metaanaliza tego przeglądu zawierała w sobie wyniki 8 badań randomizowanych odnalezionych podczas wyszukiwania.

Przegląd ten jest na temat stosowania erytropoetyny oraz darbepoetyny u pacjentów z nowotworem złośliwym.

Autorzy bazując na dostępnych danych uznali za uzasadnione połączenie w jedną metaanalizę wszystkich ESA.

**Tabela 10 Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu Tonia 2012**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>RCT, w których podano podskórnie albo dożylnie rekombinowaną ludzką erytropoetynę lub darbepoetynę w leczeniu albo zapobieganiu anemii u pacjentów z rakiem.</p> <p>RCT, w których w pojedynczej grupie badanej było więcej niż 10 pacjentów.</p> <p>Badania, które przerwano albo zawieszono przed zakładaną datą zakończenia.</p> <p><b>Filtry:</b> nie zastosowano ograniczeń językowych</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym rakiem, bez względu na stadium czy poprzednie terapie.</p> <p>Pacjenci z anemią albo z ryzykiem anemii po leczeniu chemioterapią, radioterapią, albo indukowaną przez nowotwór.</p> <p><b>Dawkowanie:</b> dowolna dawka w zależności od hematologicznej odpowiedzi.</p> <p><b>Porównania:</b>            ESA vs placebo albo brak leczenia            ESA + transfuzja krwi vs transfuzja z lub bez placebo            ESA + CTH/RTH vs CTH/RTH z lub bez placebo            ESA + transfuzja krwi w razie konieczności +CTH/RTH vs transfuzja krwi w razie konieczności +CTH/RTH z albo bez placebo</p>	<p>Badania z nieodpowiednią randomizacją (np. według daty urodzenia)</p> <p>Badania pośrednie</p> <p>Pacjenci z anemia spowodowaną przez inne czynniki</p> <p>Hemoliza, niedobory żelaza, krwawienia utajone,</p> <p>Badania gdzie u więcej niż 80% pacjentów zdiagnozowano ostrą białaczkę.</p> <p>dawkowanie: badania gdzie użyto wysokie dawki mieloablacyjnej chemioterapii po której przeprowadzono przeszczep szpiku bądź transfuzje krwi.</p> <p>Badania gdzie zastosowano erytropoetynę przez krótki czas w celu zwiększenia erytropoezy przed planowaną autotransfuzją podczas planowanej operacji.</p>
<p><b>Punkty końcowe:</b>            Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź hematologiczna Mierzona, jako proporcja pacjentów z podwyższonym poziomem HB (powyżej 2g/dl) albo podwyższonym hematokrytem (powyżej 6%)</li> <li>• Pacjent otrzymał transfuzję RBC</li> <li>• Liczba jednostek RBC podana pacjentowi</li> <li>• OS – przeżycie całkowite</li> <li>• Śmiertelność podczas badania</li> </ul> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CR – odpowiedzi całkowita</li> <li>• Zmiany w jakości życia włączając związane z rakiem osłabienie i objawy anemii mierzone przy pomocy Functional Assessment of Cancer Therapy Anaemia (FACT-An) Total scale (47 pozycji), Anaemia sub-scale (20 pozycji) Fatigue sub-scale (13 pozycji).</li> <li>• Działania niepożądane (zdarzenia zakrzepowe, nadciśnienie, krwotoki/trombocytopenia, wysypka, podrażnienie/świąd/napady drgawek)</li> </ul>	

#### 7.1.6.1.1 Odpowiedź hematologiczna

U 2 050 z 3 710 pacjentów przyjmujących ESA zaobserwowano odpowiedzi hematologiczną w porównaniu do 434 na 2 703 w grupie kontrolnej (RR 3,39; 95% CI: 3,10-3,71). Wystąpiła statystycznie istotna heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 53\%$ ), sugerująca, że wynik metaanalizy był większy niż ten, jakiego moglibyśmy się spodziewać z pojedynczego. Wszystkie badania sugerują korzystny efekt przyjmowania ESA biorąc pod uwagę odpowiedź hematologiczną. Analiza statystyczna metodą *Funnel Plot* (tzw. wykresu lejkowego) wykazała istotnie statystycznie asymetrię ( $P = 0.0015$ ) między badaniami, sugerując tym samym, że korzystne dla autorów wyniki badań mogłyby zostać przez nich przeszacowane.

W siedmiu badaniach (Cazzola 1995; Hedenus 2002; Kotasek 2003; Osterborg 1996; Smith 2003; Suzuki 2008; Tjulandin 2010), dwie albo więcej dawek epoetyny było porównanych z jedną grupą kontrolną. Połączenie badanych

ramion w jedno w każdym z tych siedmiu badań nie wpłynęło znacząco na ogólny wynik (RR 3,42; 95% CI: 3,12; 3,74). W celu odnalezienia źródła heterogeniczności przeprowadzono analizę w podgrupach. Jednoczynnikowa analiza wykazała istotne różnice ( $P < 0,05$ ) pomiędzy grupami dla wyjściowego poziomu hemoglobiny, wieku, rodzaj terapii przeciwnowotworowej, suplementacji żelaza, czasu trwania leczenia, sposobu maskowania i rodzaju publikacji. Oszacowano *numer needed to benefit* (NNTB) dla kilku hipotetycznych poziomów ryzyka.

**Tabela 11 Oszacowane wartości NNTB dla stosowania ESA i odpowiedzi hematologicznej**

Poziom ryzyka	NNTB (95% CI)
6%	6,97 (6,15; 7,94)
16%	2,62 (2,31; 2,98)
30%	1,39 (1,23; 1,59)

**Tabela 12 Wynik metaanalizy dla odpowiedzi hematologicznej.**

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
1. Ogólnie	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
2. Wyjściowe Hb	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
2.1. Hb ≤ 10g/dl	36	4137	3,02 (2,72; 3,35)
2.2. Hb 10-12 g/dl	8	1775	4,60 (3,79; 5,58)
2.3. Hb >12 g/dl	1	380	7,48 (3,00; 18,62)
2.4. Hb niejasna wartość	1	121	2,04 (1,20; 3,46)
3. Odpowiedź hematologiczna – różne nowotwory	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
3.1. Guzy lite	18	3089	3,56 (3,12; 4,07)
3.2. Nowotwory hematologiczne	15	1623	3,12 (2,64; 3,69)
3.3. MDS	2	151	4,27 (0,86; 21,19)
3.4. Mieszane	12	1550	3,38 (2,80; 4,08)
3.5. Brak danych	0	0	0,00 (0,00; 0,00)
4. Odpowiedź hematologiczna – podział ze względu na wiek	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
4.1. Dzieci	1	222	1,62 (1,20; 2,18)
4.2. Dorośli	45	6191	3,55 (3,23; 3,90)
5. Odpowiedź hematologiczna – z rozróżnieniem na wiek	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
5.1. <18 lat	1	222	1,62 (1,20; 2,18)
5.2. ≥ 18 lat	43	5623	3,34 (3,03; 3,68)
5.3. >70% populacji 18-65	2	568	8,26 (5,22; 13,06)

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
6. Różne terapie	46	6413	3,39 (3,02; 3,71)
6.1. CTH	38	5562	3,32 (3,02; 3,64)
6.2. RTH	0	0	0
6.3. Brak terapii	7	630	5,50 (3,25; 9,31)
6.4. Inne	1	221	2,87 (1,69; 4,85)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	7	1301	3,21 (2,51; 3,87)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	3	659	2,71 (2,16; 3,40)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	17	2614	3,73 (3,26; 4,26)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodną platyny (brak dokładnych ilości)	8	643	4,05 (2,84; 5,77)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	3	345	2,13 (1,59; 2,86)
7.6. RTH + CTH	0	0	0
7.7. RTH	0	0	0
7.8. Brak leczenia	7	630	5,50 (3,25; 9,31)
7.9. Inne	1	221	2,87 (1,69; 4,85)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
8.1. Epoetyna	30	5270	3,27 (2,97; 3,59)
8.2. Darbepoetyna	16	1143	4,22 (3,22; 5,55)
9. Czas leczenia ESA	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
9.1. 6-9 tygodni	6	349	3,74 (1,94; 7,19)
9.2. 12-16 tygodni	34	4574	3,17 (2,87; 3,51)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	6	1490	4,41 (3,52; 5,52)
10. Suplementacja żelazem	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
10.1. Stała suplementacja	2	441	2,43 (1,92; 3,07)
10.2. W razie konieczności	36	5265	3,63 (3,27; 4,03)
10.3. Brak informacji	7	399	4,82 (2,64; 8,81)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	1	308	2,22 (1,63; 3,01)
11. Ukrycie kodu alokacji	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
11.1. Odpowiednie	30	4721	3,35 (2,92; 4,19)
11.2. Niejasne	16	1692	3,50 (2,92; 4,19)
12. Maskowanie	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
12.1. Podwójne zaślepienie	29	3430	3,02 (2,70; 3,37)
12.2. Brak zaślepienia	17	2983	4,07 (3,49; 4,74)
13. ITT – Intention-to-treat	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	2	512	6,85 (3,76; 12,48)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	2	512	6,85 (3,76; 12,48)
13.3. Brak danych	3	244	3,04 (1,92; 4,80)
14. Rodzaj publikacji	46	6413	3,39 (3,10; 3,71)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	32	5229	3,44 (3,12; 3,80)
14.2. Abstrakt	2	123	5,19 (2,23; 12,04)
14.3. Nieoblikowane dane	10	880	3,44 (2,45; 4,82)
14.4. Ogłoszenie FDA	0	0	0
14.5. Wyniki badań klinicznych	2	181	1,98 (1,36; 2,89)
15. Połączone ramiona badań	31	6413	3,42 (3,12; 3,74)

#### 7.1.6.1.2 Zmiana poziomu hemoglobiny (Hb) z wyjściowego do końca badania

Metaanaliza wykazała skuteczność leczenia ESA (RR=1,57; 95% CI: 1,51; 1,62)). Zaraportowano znaczącą heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 87\%$ ). Wszystkie poza jednym badaniem wykazały korzystny efekt stosowania ESA w odniesieniu do poziomu Hb. Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) wykazała istotną statystycznie asymetrię między badaniami ( $P = 0,037$ ), sugerując tym samym, że korzystne dla autorów wyniki badań mogłyby zostać przez nich przeszacowane. Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło znacząco wyniku (1,56 (95% CI: 1,51; 1,62)). W celu znalezienia źródła heterogeniczności przeprowadzono analizę w podgrupach. Jednoczynnikowa analiza wykazała istotną różnicę pomiędzy podgrupami dla wyjściowego poziomu Hb, rodzaju nowotworu, wieku, rodzaju terapii przeciwnowotworowej, krótkotrwałej w porównaniu do długotrwałej ESA, czasu trwania leczenia ESA, suplementacji żelaza, maskowania, ITT i rodzaju publikacji.



**Tabela 13 Zmiana poziomu hemoglobiny**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95%)
1. Ogólnie	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
2. Wyjściowy poziom Hb	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
2.1. Hb ≤ 10 g/dl	41	5092	1,53 (1,43; 1,62)
2.2. Hb 10-12 g/dl	23	3572	1,79 (1,71; 1,88)
2.3. Hb > 12 g/dl	10	2824	1,53 (0,91; 2,15)
2.4. Brak danych	1	121	1,53 (1,51; 1,62)
3. Rodzaj nowotworu	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
3.1. Guzy lite	45	6262	1,76 (1,68; 1,83)
3.2. Nowotwory hematologiczne	14	2391	1,05 (0,90; 1,19)
3.3. MDS	1	28	1,87 (0,89; 2,85)
3.4. Mieszane	15	2928	1,35 (1,21; 1,48)
3.5. Brak danych	0	0	0
4. Ze względu na wiek	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
4.1. Dzieci	1	222	0,30 (-0,27; 0,87)
4.2. Dorośli	74	11387	1,58 (1,52; 1,64)
5. Rozróżnienie pod względem ilości lat	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
5.1. <18 lat	1	222	0,30 (-0,27; 0,87)
5.2. ≥ 18 lat	62	8214	1,57 (1,49; 1,64)
5.3. >70% populacji 18-65	9	1136	1,99 (1,88; 2,10)
6. Różne terapie	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
6.1. CTH	58	8956	1,46 (1,39; 1,52)
6.2. RTH	8	974	2,41 (2,24; 2,58)
6.3. Brak terapii	9	1679	1,42 (1,25; 1,60)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	19	2126	1,68 (1,55; 1,82)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	7	1315	1,84 (1,62; 2,05)
7.3. CTH, nie pochodnymi platyny	22	4511	1,33 (1,25; 1,42)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodną platyny (brak dokładnych ilości)	9	782	1,37 (1,13; 1,61)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	1	222	0,30 (-0,27; 0,87)

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95%)
7.6. RTH	5	696	2,32 (2,01; 2,63)
7.7. RTH+CTH	3	278	2,45 (2,25; 2,65)
7.8. Brak leczenia	9	1679	1,42 (1,25; 1,60)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
8.1. Epoetyna	57	8304	1,69 (1,62; 1,75)
8.2. Darbepoetyna	18	3305	1,13 (1,00; 1,25)
9. Czas leczenia ESA	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
9.1. 6-9 tygodni	17	1235	2,30 (2,16; 2,44)
9.2. 12-16 tygodni	43	6393	1,62 (1,54; 1,70)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	15	3981	1,05 (0,95; 1,16)
10. Suplementacja żelazem	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
10.1. Stała suplementacja	14	2483	1,94 (1,81; 2,07)
10.2. W razie konieczności	53	8807	1,47 (1,40; 1,53)
10.3. Brak informacji	8	319	1,66 (1,34; 1,99)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	0	0	0
11. Ukrycie kodu alokacji	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
11.1. Odpowiednie	45	6768	1,52 (1,45; 1,60)
11.2. Niejasne	30	4841	1,62 (1,53; 1,71)
12. Maskowanie	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
12.1. Podwójne zaślepienie	42	7438	1,47 (1,40; 1,55)
12.2. Brak zaślepienia	33	4171	1,67 (1,59; 1,75)
13. ITT – Intention-to-treat	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	57	9137	1,61 (1,55; 1,68)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	18	2472	1,28 (1,13; 1,43)
13.3. Brak danych	0	0	0
14. Rodzaj publikacji	75	11609	1,57 (1,51; 1,62)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	59	10026	1,54 (1,47; 1,60)

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95%)
14.2. Abstrakt	3	252	1,70 (1,30; 2,09)
14.3. Nieoblikowane dane	10	804	1,56 (1,36; 1,76)
14.4. Ogłoszenia ODAC	1	346	2,50 (2,14; 2,86)
14.5. Wyniki badań klinicznych	2	181	1,48 (0,94; 2,02)
15. Połączone ramiona badania	56	11609	1,56 (1,51; 1,62)
16. Analiza wrażliwości	65	8685	1,66 (1,59; 1,72)

### 7.1.6.1.3 Pacjenci otrzymujący transfuzję czerwonych krwinek

Ryzyko przetoczenia czerwonych krwinek było statystycznie istotnie zmniejszone w grupach przyjmujących ESA o 35% (RR 0,65; 95%CI: 0,62; 0,68). Zaraportowano znaczącą heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 60\%$ ). Większość badań wykazały korzystny efekt stosowania ESA w odniesieniu do potrzeby RBCT. Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) wykazała istotną statystycznie asymetrię między badaniami ( $P < 0,00001$ ), sugerując tym samym, że korzystne dla autorów wyniki badań mogłyby zostać przez nich przeszacowane. Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło znacząco wyniku (0,65 (95% CI: 0,62; 0,68)). W celu znalezienia źródła heterogeniczności przeprowadzono analizę w podgrupach. Jednoczynnikowa analiza wykazała istotne różnice ( $p < 0,05$ ) między podgrupami: wyjściowy poziom Hb, rodzaju nowotworu, wieku, rodzaju terapii przeciwnowotworowej, suplementacji żelaza, ukrycia kodu alokacji, maskowania, ITT i rodzaju publikacji. W celu oszacowania całkowitej efektywności ESA porównano całkowite ryzyko z różnymi wariantami wartości ryzyka podstawowego.

**Tabela 14 Oszacowane wartości NNTB dla stosowania ESA i ryzyka przetoczenia czerwonych krwinek**

Ryzyko podstawowe	NNTB (95% CI)
30%	9,52 (8,77; 10,42)
50%	5,71 (5,26; 6,25)
70%	4,08 (3,76; 4,46)

**Tabela 15 Ryzyko konieczności zastosowania u pacjentów transfuzji czerwonych krwinek**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1. Ogólnie	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
2. Wyjściowy poziom Hb	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
2.1. Hb $\leq$ 10 g/dl	42	5605	0,71 (0,67; 0,76)
2.2. Hb 10-12 g/dl	29	5669	0,50 (0,46; 0,55)
2.3. Hb $>$ 12 g/dl	17	4819	0,73 (0,67; 0,78)
2.4. Brak danych	0	0	0
3. Rodzaj nowotworu	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
3.1. Guzy lite	53	9305	0,50 (0,46; 0,54)
3.2. Nowotwory hematologiczne	15	2852	0,80 (0,75; 0,86)
3.3. MDS	2	151	0,80 (0,68; 0,96)
3.4. Mieszane	19	3785	0,74 (0,68; 0,80)
3.5. Brak danych	0	0	0

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
4. Ze względu na wiek	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
4.1. Dzieci	1	222	0,84 (0,71; 0,99)
4.2. Dorośli	87	15871	0,64 (0,62; 0,67)
5. Rozróżnienie pod względem ilości lat	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
5.1. <18 lat	1	222	0,84 (0,71; 0,99)
5.2. ≥ 18 lat	70	11556	0,62 (0,59; 0,66)
5.3. >70% populacji 18-65	11	1343	0,49 (0,41; 0,60)
6. Różne terapie	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
6.1. CTH	71	13405	0,64 (0,61; 0,67)
6.2. RTH/ RTH +CTH	6	693	0,45 (0,34; 0,58)
6.3. Brak terapii	10	1774	0,81 (0,72; 0,91)
6.4. Brak danych/inne	1	221	0,77 (0,60; 0,99)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	26	3592	0,49 (0,44; 0,54)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	10	2043	0,63 (0,55; 0,73)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	23	6509	0,73 (0,69; 0,78)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	9	772	0,53 (0,43; 0,65)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	3	489	0,73 (0,63; 0,86)
7.6. RTH + CTH	6	693	0,45 (0,34; 0,58)
7.7. RTH	0	0	0
7.8. Brak leczenia	10	1774	0,81 (0,72; 0,91)
7.9. Brak danych/ inne	1	221	0,77 (0,60; 0,99)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
8.1. Epoetyna	67	11786	0,65 (0,62; 0,68)
8.2. Darbepoetyna	21	4307	0,66 (0,60; 0,72)
9. Czas leczenia ESA	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
9.1. 6-9 tygodni	13	815	0,60 (0,49; 0,74)
9.2. 12-16 tygodni	52	8413	0,65 (0,61; 0,69)

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	23	6865	0,65 (0,61; 0,70)
10. Suplementacja żelazem	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
10.1. Stała suplementacja	10	2104	0,58 (0,49; 0,70)
10.2. W razie konieczności	63	12060	0,68 (0,65; 0,71)
10.3. Brak informacji	11	645	0,52 (0,42; 0,65)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	4	1284	0,51 (0,43; 0,61)
11. Ukrycie kodu alokacji	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
11.1. Odpowiednie	55	10898	0,61 (0,58; 0,65)
11.2. Niejasne	33	5195	0,71 (0,67; 0,76)
12. Maskowanie	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
12.1. Podwójne zaślepienie	50	9677	0,71 (0,68; 0,75)
12.2. Brak zaślepienia	38	6416	0,52 (0,47; 0,56)
13. ITT – Intention-to-treat	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	73	13772	0,66 (0,63; 0,69)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	11	1035	0,48 (0,36; 0,63)
13.3. Brak danych	4	1286	0,45 (0,33; 0,62)
14. Rodzaj publikacji	88	16093	0,65 (0,62; 0,68)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	65	12678	0,66 (0,63; 0,70)
14.2. Abstrakt	7	1242	0,40 (0,32; 0,49)
14.3. Nieoblikowane dane	14	1658	0,73 (0,67; 0,80)
14.4. Ogłoszenia FDA	1	314	0,60 (0,47; 0,78)
14.5. Inne	1	201	0,44 (0,26; 0,73)
15. Czy zostały włączone do analizy pierwsze 4 tygodnie leczenia			
15.1. Tak	32	5319	0,65 (0,61; 0,70)
15.2. Nie	23	3288	0,68 (0,61; 0,75)
15.3. Brak danych	33	7486	0,64 (0,60; 0,68)
16. Połączone ramiona badań	70	16093	0,65 (0,62; 0,68)

## 7.1.6.1.4 Ilość przetoczonych jednostek czerwonych krwinek na pojedynczego pacjenta

Metaanaliza wykazała statystycznie istotną korzyść przyjmowania ESA w celu zmniejszenia ilości przetoczonych jednostek czerwonych krwinek (MD -0,98; 95% CI: -1,17; 0,78). Pacjenci w grupie przyjmujących ESA, przetoczono średnio o 0,98 jednostek czerwonych krwinek mniej w porównaniu do grupy kontrolnej, w której średnio podano 3,65 jednostek. Zareportowano umiarkowaną heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 30\%$ ). Wszystkie poza jednym badaniem wykazały korzystny efekt stosowania ESA w odniesieniu do ilości jednostek RBCT. Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie wykazała istotnej statystycznie asymetrii między badaniami ( $P=0,558$ ). Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło znacząco wyniku (0,98 (95% CI: -1,17; -0,78)). W celu znalezienia źródła heterogeniczności przeprowadzono analizę w podgrupach. Jednoczynnikowa analiza wykazała istotne różnice między podgrupami: wieku ( $p=0,02$ ), długości czasu trwania terapii ESA ( $p=0,03$ ), rodzaj publikacji ( $p=0,04$ ). W większości przypadków różnice pomiędzy podgrupami nie były duże.

Tabela 16 Ilość jednostek czerwonych krwinek przetoczonych na pojedynczego pacjenta

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
1. Ogólnie	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
2. Wyjściowy poziom Hb	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
2.1. Hb ≤ 10 g/dl	16	1996	-1,02 (-1,35; -0,68)
2.2. Hb 10-12 g/dl	5	1096	-0,95 (-1,24; -0,65)
2.3. Hb > 12 g/dl	4	1623	-0,97 (-1,41; -0,54)
Rozróżnienie pod względem ilości lat	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
<18 lat	0	0	0
≥ 18 lat	21	3093	-0,81 (-1,04; -0,57)
>68% populacji 18-65	3	353	-1,25 (-1,72; -0,77)
Pacjenci w wieku produkcyjnym	1	1269	-1,60 (-2,18; -1,02)
>68% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
>68 lat	0	0	0
Wiek	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Dorośli	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Rodzaj nowotworu	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Guzy łagodne	10	1437	-1,07 (-1,34; -0,80)
Nowotwory hematologiczne	10	2254	-1,19 (-1,63; -0,76)
Mieszane	5	1024	-0,62 (-1,01; -0,24)
Różne terapie	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
CTH	23	4376	-0,98 (-1,18; -0,78)
RTH/ RTH +CTH	0	0	0
Brak terapii	1	118	-0,67 (-1,81; 0,47)
Brak danych/inne	1	221	-2,20 (-6,44; 2,04)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
Różne terapie (zróznicowanie)	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
CTH, >70% pochodnymi platyny	10	1344	-1,11 (-1,40; -0,83)
CTH, <70% pochodnymi platyny	2	584	-0,52 (-0,93; -0,12)
CTH, niepochodnymi platyny	9	2054	-1,23 (-1,69; -0,78)
CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	2	394	-1,01 (-1,80; -0,21)
CTH, bez dokładnych danych	0	0	0
RTH + CTH	0	0	0
RTH	0	0	0
Brak leczenia	1	118	-0,67 (1,81; 0,47)
Brak danych/ inne	1	221	-2,20 (-6,44; 2,04)
Epoetyna vs darbepoetyna	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Epoetyna	23	4052	-1,06 (-1,29; -0,82)
Darbepoetyna	2	663	-0,78 (-1,15; -0,42)
Czas leczenia ESA	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
6-9 tygodni	6	364	-1,25 (-1,75; -0,75)
12-16 tygodni	12	2688	-0,78 (-1,03; -0,54)
Więcej niż 17 tygodni	7	1663	-1,40 (-1,84; -0,95)
Suplementacja żelazem	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Stała suplementacja	0	0	0
W razie konieczności	24	4402	-0,92 (-1,13; -0,72)
Brak informacji	0	0	0
Bez suplementacji	0	0	0
Suplementacja w zależności od badanej grupy	1	313	-1,60 (-2,30; -0,90)
Ukrycie kodu alokacji	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Odpowiednie	15	2243	-0,93 (-1,19; -0,67)
Niejasne	10	2472	-1,04 (-1,35; -0,74)
Maskowanie	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Podwójne zaślepienie	12	3382	-0,91 (-1,14; -0,69)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
Brak zaślepienia	13	1333	-1,16 (-1,55; -0,77)
ITT – Intention-to-treat	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	24	4583	-0,99 (-1,19; -0,79)
Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	1	132	-0,69 (-1,66; 0,28)
Rodzaj publikacji	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Publikacja pełnotekstowa	4	1200	-0,77 (-1,06; -0,48)
Abstrakt	1	1269	-1,60 (-2,18; -1,02)
Nieoblikowane dane	20	2246	-1,03 (-1,33; -0,73)
Ogłoszenia FDA	0	0	0
Czy zostały włączone do analizy pierwsze 4 tygodnie leczenia	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Tak	18	2658	-0,99 (1,23; -0,74)
Nie	3	623	-0,53 (-0,94; -0,12)
Brak danych	4	1434	-1,72 (-2,27; -1,18)
Połączone ramiona badania	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
Analiza wrażliwości ze zróżnicowaniem na wiek	25	4575	-0,98 (-1,17; -0,78)
<18 lat	0	0	0
≥18 lat	21	3093	-0,81 (-1,04; -0,57)
68% populacji w wieku 18-65 lat	4	1622	-1,39 (-1,75; -1,02)
Pacjenci w wieku produkcyjnym	0	0	0
68% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
>65 lat	0	0	0

#### 7.1.6.1.5 Przeżycie całkowite

Metaanaliza wykazała *hazard ratio* (HR) na poziomie 1,05 (95% CI: 1,00; 1,11) na korzyść placebo/brak leczenia. Zaraportowano niską heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 21\%$ ). Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie wykazała istotnej statystycznie asymetrii między badaniami ( $P=0,92$ ). Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło wyniku (1,05 (95% CI: 1,00; 1,11)). Test heterogeniczności pomiędzy podgrupami wykazał statystycznie istotne różnice dla analizy wyjściowego poziomu Hb ( $p=0,02$ ), suplementacji żelazem ( $p=0,005$ ) oraz ITT ( $p=0,02$ ). W sytuacji wyłączenia z analizy w podgrupach badań z niejasnymi wartościami, nie wykryto heterogeniczności.

Cztery badania wносиły 27% populacji całej analizy (Aapro 2008 IPD, Debus 2006 IPD; Pirker 2008 IPD; Smith 2008 IPD). Wyłączając z metaanalizy dwa z nich, które wykazały negatywny wpływ na OS (Aapro 2008 IPD, Smith 2008 IPD) HR



wyniosło 1,04 (95% CI; 0,98; 1,10). Wyłączając z metaanalizy dwa z nich, które wykazały pozytywny wpływ na OS (Debus 2006 IPD, Pirker 2008 IPD) HR wyniosło 1,08 (95% CI; 1,02; 1,14).

**Tabela 17 Przeżycie całkowite**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
1. Ogólnie	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
2. Wyściowy poziom Hb	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
2.1. Hb ≤ 10 g/dl	29	6144	1,06 (0,96; 1,17)
2.2. Hb 10-12 g/dl	31	6418	1,01 (0,93; 1,10)
2.3. Hb > 12 g/dl	15	5725	1,17 (1,06; 1,29)
2.4. Brak danych	5	716	0,83 (0,67; 1,03)
3. Rozróżnienie pod względem ilości lat	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
3.1. <18 lat	1	222	0,98 (0,14; 7,03)
3.2. ≥ 18 lat	62	13975	1,07 (1,01; 1,13)
3.3. >68% populacji 18-65	11	1611	0,86 (0,67; 1,10)
3.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	4	2916	1,02 (0,82; 1,26)
3.5. >68% populacji w wieku >65 lat	2	279	0,77 (0,51; 1,17)
3.6. >68 lat	0	0	0
4. Wiek	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
4.1. Dzieci	1	222	0,98 (0,14; 7,03)
4.2. Dorośli	79	18781	1,05 (1,00; 1,11)
5. Rodzaj nowotworu	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
5.1. Guzy łitte	50	11704	1,06 (1,00; 1,13)
5.2. Nowotwory hematologiczne	11	2901	1,07 (0,90; 1,26)
5.3. MDS	1	66	4,52 (0,83; 53,37)
5.4. Mieszane	18	4332	1,02 (0,91; 1,15)
5.5. Inne	0	0	0
6. Różne terapie	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
6.1. CTH	55	13800	1,04 (0,98; 1,11)
6.2. RTH/ RTH +CTH	14	2939	1,03 (0,92; 1,15)
6.3. Brak terapii	8	1942	1,23 (1,04; 1,45)
6.4. Brak danych/inne	3	322	0,79 (0,49; 1,27)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	19	3622	1,01 (0,91; 1,12)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	7	1812	1,14 (0,95; 1,36)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	19	6706	1,08 (0,98; 1,19)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	5	910	0,94 (0,65; 1,37)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	5	750	0,82 (0,61; 1,10)
7.6. RTH + CTH	8	1193	0,92 (0,78; 1,09)
7.7. RTH	6	1746	1,12 (0,97; 1,30)
7.8. Brak leczenia	8	1942	1,23 (1,04; 1,45)
7.9. Brak danych/ inne	3	322	0,79 (0,49; 1,27)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
8.1. Epoetyna	67	14047	1,04 (0,98; 1,10)
8.2. Darbepoetyna	13	4956	1,09 (0,99; 1,20)
9. Czas leczenia ESA	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
9.1. 6-9 tygodni	13	2244	1,10 (0,95; 1,27)
9.2. 12-16 tygodni	46	9385	1,05 (0,98; 1,13)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	18	6963	1,04 (0,95; 1,14)
10. Suplementacja żelazem	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
10.1. Stała suplementacja	10	2348	1,15 (0,99; 1,33)
10.2. W razie konieczności	56	13888	1,07 (1,01; 1,14)
10.3. Brak informacji	5	717	0,56 (0,38; 0,83)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	9	2050	0,96 (0,84; 1,11)
11. Ukrycie kodu alokacji	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
11.1. Odpowiednie	47	12424	1,08 (1,02; 1,14)
11.2. Niejasne	33	6579	0,97 (0,87; 1,09)
12. Maskowanie	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
12.1. Podwójne zaślepienie	42	10525	1,06 (0,99; 1,14)
12.2. Brak zaślepienia	38	8478	1,04 (0,96; 1,12)

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
13. ITT – Intention-to-treat	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	75	18052	1,05 (1,00; 1,11)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	2	385	1,25 (0,92; 1,71)
13.3. Brak danych	3	566	0,49 (0,27; 0,89)
14. Rodzaj publikacji	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	20	4531	1,07 (0,92; 1,24)
14.2. Abstrakt	3	1020	1,09 (0,87; 1,37)
14.3. Nieoblikowane dane	5	318	0,73 (0,17; 3,05)
14.4. Ogłoszenia FDA	0	0	0
14.5. Dane z przeglądu IPD (Bohlius 2009)	50	13018	1,06 (1,00; 1,12)
14.6. Dane z badań klinicznych	1	60	7,39 (0,15; 372,38)
14.7. Inne	1	56	0,58 (0,33; 1,03)
15. Czas obserwacji	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
15.1. Dłuższy niż badanie	44	13224	1,05 (0,99; 1,10)
15.2. Krótki okres	36	5779	1,14 (0,95; 1,36)
16. Czas obserwacji zaraportowany/zaplanowany czas obserwacji	80	19003	1,05 (1,00; 1,11)
16.1. Długi czas obserwacja/ zaplanowana długi czas obserwacja	25	9704	1,06 (0,99; 1,12)
16.2. Długi czas obserwacja/ nieplanowana długi czas obserwacja	11	2197	1,02 (0,89; 1,18)
16.3. Brak danych	7	1142	0,96 (0,79; 1,16)
16.4. Krótki czas obserwacja/ zaplanowana długi czas obserwacja	3	1250	1,32 (1,05; 1,66)
16.5. Krótki czas obserwacji/ nie zaplanowano długiego czasu obserwacji do długiego follow up	34	4710	0,97 (0,76; 1,23)
16.6. Brak danych	0	0	0
17. Połączone ramiona badań wieloramiennych	78	19003	1,05 (1,00; 1,11)
18. Analiza wrażliwości ITT	77	18437	1,06 (1,01; 1,12)
18.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów pojedynczego ramienia zostało wyłączonych	75	18052	1,05 (1,00; 1,11)
18.2. Więcej niż 10% pacjentów pojedynczego ramienia wykluczonych z badaniach	2	385	1,25 (0,92; 1,71)

### 7.1.6.1.6 Śmiertelność podczas badania

Wynikiem metaanalizy był HR na poziomie 1,17 (95% CI: 1,06; 1,29), na korzyść grupy kontrolnej. Zaraportowano brak heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2 = 0\%$ ). Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie wykazała istotnej statystycznie asymetrii między badaniami ( $P=0,693$ ). Test heterogeniczności pomiędzy podgrupami wykazał statystycznie istotne różnice jedynie dla analizy ITT ( $p=0,04$ ). Przeprowadzono analizę wrażliwości włączając dodatkowo siedem badań, wynik był podobny do wyjściowego, HR wyniosło 1,16 (95% CI: 1,05; 1,27 78 badań,  $N=19\ 018$ ). Usuwając z metaanalizy dwa badania wnoszące 28% populacji przeglądu (Leyland-Jones 2005 IPD, Smith 2008 IPD) HR wyniosło 1,09 (95% CI; 0,97; 1,23)

**Tabela 18 Śmiertelność podczas badania**

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
1 Ogólnie	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
2 Wyjściowy poziom Hb	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
2.1 Hb<10 g/dl	28	5759	1,12 (0,96; 1,32)
2.2 Hb 10-12 g/dl	26	5537	1,09 (0,91; 1,29)
2.3 Hb>12 g/dl	13	3923	1,37 (1,12; 1,68)
3. Rozróżnienie pod względem ilości lat	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
3.1. <18 lat	52	12058	1,10 (0,98; 1,24)
3.2. ≥ 18 lat	59	13007	1,18 (1,07; 1,31)
3.3. >68% populacji 18-65	10	1334	0,76 (0,42; 1,35)
3.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	2	1372	0
3.5. >68% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
3.6. >68 lat	0	0	0
4. Wiek	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
4.1. Dzieci	1	222	0,98 (0,14; 7,03)
4.2. Dorośli	71	15713	1,17 (1,06; 1,29)
5. Rodzaj nowotworu	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
5.1. Guzy lite	44	10056	1,21 (1,06; 1,37)
5.2. Nowotwory hematologiczne	10	1598	1,13 (0,80; 1,59)
5.3. MDS	1	66	4,52 (0,38; 53,37)
5.4. Mieszane	17	4215	1,10 (0,92; 1,31)
5.5. Inne	0	0	0
6. Różne terapie	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
6.1. CTH	52	12058	1,10 (0,98; 1,24)

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
6.2. RTH/ RTH +CTH	10	1669	1,48 (0,65; 3,37)
6.3. Brak terapii	8	1942	1,34 (1,07; 1,66)
6.4. Brak danych/inne	2	266	1,48 (0,65; 3,37)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	19	3622	1,04 (0,85; 1,27)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	6	1475	1,06 (0,76; 1,49)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	18	5418	1,24 (1,04; 1,47)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	4	793	0,74 (0,40; 1,38)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	5	750	0,82 (0,50; 1,34)
7.6. RTH + CTH	6	822	1,46 (0,85; 2,51)
7.7. RTH	4	847	1,51 (0,75; 3,00)
7.8. Brak leczenia	8	1942	1,34 (1,07; 1,66)
7.9. Brak danych/ inne	2	266	1,48 (0,65; 3,37)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
8.1. Epoetyna	60	11478	1,16 (1,03; 1,30)
8.2. Darbepoetyna	12	4457	1,20 (1,00; 1,44)
9. Czas leczenia ESA	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
9.1. 6-9 tygodni	9	1113	0,95 (0,57; 1,59)
9.2. 12-16 tygodni	44	8992	1,16 (1,02; 1,33)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	16	5419	1,22 (1,04; 1,42)
9.4. Brak danych	3	411	0,82 (0,38; 1,78)
10. Suplementacja żelazem	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
10.1. Stała suplementacja	8	1911	1,20 (0,80; 1,81)
10.2. W razie konieczności	53	11954	1,17 (1,05; 1,30)
10.3. Brak informacji	3	276	2,16 (0,72; 6,46)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	8	1794	1,09 (0,74; 1,60)
11. Ukrycie kodu alokacji	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
11.1. Odpowiednie	42	11144	1,20 (1,08; 1,34)
11.2. 1,Niejasne	30	4791	1,03 (0,82; 1,30)
12. Maskowanie	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik HR (95% CI)
12.1. Podwójne zaślepienie	39	9049	1,19 (1,06; 1,34)
12.2. Brak zaślepienia	33	6886	1,12 (0,94; 1,34)
13. ITT – Intention-to-treat	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wykluczonych	69	15706	1,16 (1,05; 1,28)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	1	48	0
13.3. Brak danych	2	181	7,64 (1,29; 45,03)
14. Rodzaj publikacji	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	14	1689	0,97 (0,60; 1,57)
14.2. Abstrakt	2	181	7,64 (1,29; 45,03)
14.3. Nieoblikowane dane	5	318	1,65 (0,20; 13,32)
14.4. Ogłoszenia FDA	0	0	0
14.5. Dane z przeglądu IPD (Bohlius 2009)	51	13747	1,17 (1,06; 1,29)
15. Czas obserwacji – analiza wrażliwości	80	19018	1,16 (1,05; 1,27)
15.1. Długi czas obserwacji	1	117	0,94 (0,57; 1,54)
15.2. Krótki czas obserwacji	72	15935	1,17 (1,06; 1,29)
15.3. Krótki czas obserwacji, krzywa Kaplan Meier	7	2966	1,06 (0,60; 1,86)
16. Analiza wrażliwości połączonych ramion badań wieloramiennych	70	15935	1,17 (1,06; 1,29)
17. Analiza wrażliwości ITT	70	15935	1,17 (1,06; 1,29)
17.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów pojedynczego ramienia zostało wykluczonych	69	15706	1,16 (1,05; 1,28)
17.2. Więcej niż 10% pacjentów pojedynczego ramienia wykluczonych z badaniach	1	48	0
18. Analiza wrażliwości wyłączając Leyland and Smith	70	14007	1,09 (0,97; 1,23)

#### 7.1.6.1.7 Całkowita odpowiedź guza

Metaanaliza wyników całkowitej odpowiedzi guza (CTR) wykazała nie istotne statystycznie RR na poziomie 1,02 (95% CI: 0,98; 1,06). Zaraportowano brak heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2 = 0\%$ ). Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie wykazała istotnej statystycznie asymetrii między badaniami ( $P=0,149$ ). Test heterogeniczności pomiędzy podgrupami wykazał statystycznie istotne różnice jedynie dla analizy ITT ( $p=0,04$ ). Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło wyniku (RR 1,02 (95% CI: 0,98; 1,06)). Z włączonych badań, pięć (Engert 2009; Hoskin 2009 GBR-7 FDA 04; Machtay 2007; Strauss 2008; Untch 2011<sup>1</sup>) spełniło dokładnie postawione kryteria dla oszacowania odpowiedzi guza. RR dla nich wyniosło 0,99 (95% CI: 0,95; 1,02 N=2 476). Wynik RR (nieistotny statystycznie) dla pozostałych dziesięciu badań sugerują pozytywny wpływ stosowania ESA na CTR (1,15; 95% CI: 0,98; 1,36 N=2 536).

**Tabela 19 Całkowita odpowiedź guza**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Całkowita odpowiedź guza	19	5012	1,02 (0,98; 1,06)
2 Odpowiedź guza- kryteria jakości	19	5012	1,02 (0,98; 1,06)
2.1 Wysoka jakość	5	2476	0,99 (0,95; 1,02)
2.2 Niska jakość	14	2536	1,15 (0,98; 1,36)
3 Całkowita odpowiedź guza – połączone ramiona badań	15	5012	1,02 (0,98; 1,06)

### 7.1.6.1.8 Wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem

- FACT-F 13 sub-scale

Wynik metaanalizy to MD na poziomie 2,08 (95% CI: 1,43; 2,72). Zaraportowano umiarkowaną heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2 = 57\%$ ). Analiza statystyczna metodą funnel plot (tzw. wykres lejkowego) wykazała istotną statystycznie asymetrię między badaniami ( $p=0,02772$ ), sugerując tym samym, że korzystne dla autorów wyniki badań mogłyby zostać przez nich przeszacowane. Korzystny wpływ stosowania ESA mierzony przy pomocy FACT-F-13 był statystycznie istotny w przypadkach:

- Pacjentów podczas CTH w porównaniu do RTH i bez terapii ( $p<0,0001$ )
- Pacjenci z wyjściowym poziomem Hb niższym niż 12g/dl w porównaniu do tych z wyższym niż 12 g/dl ( $p=0,0025$ )
- Pacjenci przyjmujący epoetynę w porównaniu do darbepoetyny ( $p<0,0004$ ) . Wynik ten był potencjalnie zaburzony przez trzy badania darbepoetyny bez terapii antyrakowej,
- Badań niezależnych w porównaniu do podwójnie zaślepionych ( $p=0,0006$ )
- Pacjentów powyżej 18 roku życia w porównaniu do populacji, w której 70% stanowili pacjenci w wieku produkcyjnym ( $p=0,008$ )

**Tabela 20 Zmiany w FACT-Fatigue 13**

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
1. Ogólnie	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
2. Wyjściowy poziom Hb	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
2.1. Hb $\leq$ 10 g/dl	8	2484	1,66 (0,76; 2,55)
2.2. Hb 10-12 g/dl	9	2181	2,87 (1,89; 3,85)
2.3. Hb $>$ 12 g/dl	1	300	0 (-2,63; 2,63)
2.4. Brak danych	0	0	0
3. Rozróżnienie pod względem ilości lat	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
3.1. $<$ 18 lat	0	0	0
3.2. $\geq$ 18 lat	17	4627	1,82 (1,16; 2,49)
3.3. $>$ 70% populacji 18-65	1	338	5,1 (2,79; 7,41)
3.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	0	0	0

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
3.5. >68% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
3.6. >68 lat	0	0	0
4. Rodzaj nowotworu	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
4.1. Guzy łitte	9	2459	2,29 (1,33; 3,25)
4.2. Nowotwory hematologiczne	2	566	1,99 (0,28; 3,69)
4.3. Mieszane	7	1940	1,87 (0,87; 2,87)
4.4. Brak danych	0	0	0
5. Różne terapie	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
5.1. CTH	14	3512	2,79 (2,03; 3,55)
5.2. RTH	1	300	0 (-2,63; 2,63)
5.3. Brak terapii	3	1150	0,42 (-0,91; 1,76)
5.4. Brak danych/inne	0	0	0
6. Różne terapie (zróźnicowanie)	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
6.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	4	1069	1,85 (0,41; 3,30)
6.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	2	411	2,53 (-0,01; 5,07)
6.3. CTH, nie pochodnymi platyny	6	1468	3,22 (2,12; 4,32)
6.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	3	567	3,27 (1,30; 5,23)
6.5. CTH, bez dokładnych danych	0	0	0
6.6. RTH + CTH (NOWA)	0	0	0
6.7. RTH	1	300	0,0 (-2,63; 2,63)
6.8. Brak leczenia	3	1150	0,42 (-0,91; 1,76)
6.9. Brak danych/ inne	0	0	0
7. Epoetyna vs darbepoetyna	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
7.1. Epoetyna	11	2475	3,25 (2,33; 4,16)
7.2. Darbepoetyna	7	2490	0,94 (0,04; 1,84)
8. Czas leczenia ESA	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
8.1. 6-9 tygodni	1	115	3,10 (-0,27; 6,47)
8.2. 12-16 tygodni	15	4076	1,99 (1,30; 2,69)



Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
8.3. Więcej niż 17 tygodni	2	774	2,35 (0,46; 4,25)
8.4. Brak danych	0	0	0
9. Suplementacja żelazem	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
9.1. Stała suplementacja	4	863	1,64 (-0,01; 3,29)
9.2. W razie konieczności	13	3881	2,03 (1,32; 2,74)
9.3. Brak informacji	0	0	0
9.4. Bez suplementacji	0	0	0
9.5. Brak danych	0	0	0
9.6. Suplementacja w zależności od badanej grupy	1	221	5,15 (1,70; 8,60)
10. Ukrycie kodu alokacji	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
10.1. Odpowiednie	16	4493	2,20 (1,51; 2,89)
10.2. Niejasne	2	472	1,20 (-0,61; 3,02)
11. Maskowanie	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
11.1. Podwójne zaślepienie	11	3384	1,33 (0,56; 2,10)
11.2. Brak zaślepienia	7	1581	3,76 (2,60; 4,92)
12. ITT – Intention-to-treat	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
12.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	4	864	3,30 (1,89; 4,70)
12.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	12	3689	1,80 (1,04; 2,56)
12.3. Brak danych	2	412	1,34 (-0,95; 3,63)
13. Rodzaj publikacji	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
13.1. Publikacja pełnotekstowa	16	4412	2,17 (1,49; 2,85)
13.2. Abstrakt	0	0	0
13.3. Nieoblikowane dane	0	0	0
13.4. Ogłoszenia FDA	0	0	0
13.5. Dane z badań klinicznych	0	0	0
13.6. Inne	2	553	1,32 (-0,63; 3,26)
14. Imputacja	18	4965	2,08 (1,43; 2,72)
14.1. Bez imputacji	7	2298	1,88 (0,96; 2,80)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik
14.2. Z imputacją	11	2667	2,26 (1,36; 3,15)

- FACT-An 20

Oszacowane MD wyniosło 6,14 (95% CI: 4,55; 7,73, N = 1,085) . Nie było dowodów na heterogeniczność pomiędzy badaniami ( $I^2 = 0\%$ ). Analiza statystyczna metodą funnel plot (tzw. wykresu lejkowego) nie została sporządzona, ponieważ do tej metaanalizy zostało włączone mniej niż 10 badań.

Analiza w podgrupach nie wykazała istotnych różnic w wielkości efektu pomiędzy poszczególnymi podgrupami.

**Tabela 21 Zmiany w FACT-An 20**

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
1. Ogólnie	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
2. Wyjściowy poziom Hb	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
2.1. Hb ≤ 10 g/dl	1	290	6,6 (3,92; 9,28)
2.2. Hb 10-12 g/dl	4	713	5,82 (3,71; 7,93)
2.3. Hb > 12 g/dl	1	82	6,4 (0,83; 11,97)
2.4. Brak danych	0	0	0
3. Rozróżnienie pod względem ilości lat	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
3.1. <18 lat	0	0	0
3.2. ≥ 18 lat	5	747	6,14 (4,55; 7,73)
3.3. >70% populacji 18-65	1	338	6,59 (3,79; 9,39)
3.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	0	0	0
3.5. >70% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
3.6. >65 lat	0	0	0
4. Rodzaj nowotworu	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
4.1. Guzy lite	5	795	5,90 (3,92; 7,87)
4.2. Nowotwory hematologiczne	0	0	0
4.3. Mieszane	1	290	6,6 (3,92; 9,28)
4.4. Brak danych	0	0	0
5. Różne terapie	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
5.1. CTH	5	1051	6,21 (4,60; 7,82)
5.2. RTH	0	0	0
5.3. Brak terapii	1	34	3,9 (-5,75; 13,55)
5.4. Brak danych/inne	0	0	0
6. Różne terapie (zróznicowanie)	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
6.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	2	256	5,08 (1,12; 9,04)
6.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	0	0	0
6.3. CTH, niepochodnymi platyny	4	795	6,43 (4,66; 8,19)
6.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	0	0	0
6.5. CTH, bez dokładnych danych	0	0	0
6.6. RTH + CTH (NOWA)	0	0	0
6.7. RTH	0	0	0
6.8. Brak leczenia	1	34	3,90 (-5,75; 13,55)
6.9. Brak danych/ inne	0	0	0
7. Epoetyna vs darbepoetyna	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
7.1. Epoetyna	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
7.2. Darbepoetyna	0	0	0
8. Czas leczenia ESA	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
8.1. 6-9 tygodni	0	0	0
8.2. 12-16 tygodni	5	795	5,90 (3,92; 7,87)
8.3. Więcej niż 17 tygodni	1	290	6,60 (3,92; 9,28)
8.4. Brak danych	0	0	0
9. Suplementacja żelazem	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
9.1. Stała suplementacja	1	126	3,53 (-1,90; 8,96)
9.2. W razie konieczności	4	744	6,48 (4,68; 8,28)
9.3. Brak informacji	0	0	0
9.4. Bez suplementacji	0	0	0
9.5. Brak danych	0	0	0
9.6. Suplementacja w zależności od badanej grupy	0	0	0
10. Ukrycie kodu alokacji	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
10.1. Odpowiednie	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
10.2. Niejasne	0	0	0
11. Maskowanie	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95% CI)
11.1. Podwójne zaślepienie	3	406	6,41 (4,06; 8,75)
11.2. Brak zaślepienia	3	679	5,92 (3,76; 8,08)
12. ITT – Intention-to-treat	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
12.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanym ramieniu zostało wyłączonych	1	338	6,59 (3,79; 9,39)
12.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	5	747	5,39 (4,00; 7,86)
12.3. Brak danych	0	0	0
13. Rodzaj publikacji	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
13.1. Publikacja pełnotekstowa	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
13.2. Abstrakt	0	0	0
13.3. Nieoblikowane dane	0	0	0
13.4. Ogłoszenia FDA	0	0	0
13.5. Dane z badań klinicznych	0	0	0
14. Imputacja	6	1085	6,14 (4,55; 7,73)
14.1. Bez imputacją	3	635	6,38 (4,20; 8,55)
14.2. Z imputacją	3	450	5,88 (3,54; 8,21)

- FACT-An 47

Po metaanalizie MD wyniosło 6,92 (95% CI: 4,59; 9,25). Zaraportowano wysoką heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2 = 85\%$ ). Analiza statystyczna metodą *funnel plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie została sporządzona, ponieważ do tej metaanalizy zostało włączone mniej niż 10 badań. Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło wyniku.

Jedno badanie (Mystakidou 2005) odnotowało wyjątkowo wysoki wynik na korzyść grupy przyjmującej ESA. Wynosił on 43,3 (średnia wartość dla pozostałych wynosiła 5,14). Przeprowadzono analizę wrażliwości wyłączając to jedno badanie. Wynik jaki uzyskano to MD równe 3,46 (95% CI: 0,96; 5,96 N=1 715 p=0,007), heterogeniczność pomiędzy badaniami również uległa zmianie ( $I^2=0\%$ ).

Przeprowadzono analizę w podgrupach. Jednoczynnikowa analiza wykazała istotne różnice ( $p < 0,05$ ) między podgrupami: rodzaj danych ( $p=0,005$ ), wyjściowy poziom Hb ( $p<0,0001$ ), rodzaju terapii przeciwnowotworowej ( $p<0,0001$ ), czas trwania leczenia ESA ( $p<0,0001$ ) i ITT ( $p=0,01$ ).

**Tabela 22 Zmiany w FACT-An 47**

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95%)
1. Ogólnie	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
2. Analiza wrażliwości	9	1715	3,46 (0,96; 5,96)
3. Wyjściowy poziom Hb	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
3.1. Hb $\leq$ 10 g/dl	5	978	2,57 (-0,63; 5,78)
3.2. Hb 10-12 g/dl	4	537	16,22 (12,14; 20,30)
3.3. Hb $>$ 12 g/dl	1	300	1,90 (-4,19; 7,99)
3.4. Brak danych	0	0	0

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95%)
4. Rozróżnienie pod względem ilości lat	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
4.1. <18 lat	0	0	0
4.2. ≥ 18 lat	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
4.3. >70% populacji 18-65	0	0	0
4.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	0	0	0
4.5. >70% populacji w wieku >65 lat	0	0	0
4.6. >65 lat	0	0	0
5. Rodzaj nowotworu	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
5.1. Guzy lite	8	1437	7,21 (4,58; 9,84)
5.2. Nowotwory hematologiczne	1	206	6,10 (-1,67; 13,87)
5.3. Mieszane	1	172	5,70 (-0,83; 12,23)
5.4. Brak danych	0	0	0
6. Różne terapie	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
6.1. CTH	8	1415	3,77 (1,03; 6,51)
6.2. RTH	1	300	1,90 (-4,19; 7,99)
6.3. Brak terapii	1	100	29,90 (23,46; 36,34)
6.4. Brak danych/inne	0	0	0
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	3	352	6,91 (1,12; 12,70)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	3	600	0,28 (-3,90; 4,45)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	3	463	6,10 (1,44; 10,76)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	0	0	0
7.5. CTH, bez dokładnych danych	0	0	0
7.6. RTH + CTH (NOWA)	0	0	0
7.7. RTH	1	300	1,90 (-4,19; 7,99)
7.8. Brak leczenia	1	100	29,90 (23,46; 36,34)
7.9. Brak danych/ inne	0	0	0
8. Epoetyna vs darbepoetyna	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95%)
8.1. Epoetyna	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
8.2. Darbepoetyna	0	0	0
9. Czas leczenia ESA	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
9.1. 6-9 tygodni	0	0	0
9.2. 12-16 tygodni	8	1625	3,39 (0,83; 5,96)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	2	190	23,64 (18,05; 29,22)
9.4. Brak danych	0	0	0
10. Suplementacja żelazem	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
10.1. Stała suplementacja	7	1217	7,14 (4,31; 9,96)
10.2. W razie konieczności	2	378	5,87 (0,86; 10,87)
10.3. Brak informacji	0	0	0
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Brak danych	0	0	0
10.6. Suplementacja w zależności od badanej grupy	1	220	7,67 (0,40; 14,94)
11. Ukrycie kodu alokacji	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
11.1. Odpowiednie	4	840	4,69 (0,92; 8,45)
11.2. Niejasne	6	975	8,30 (5,33; 11,26)
12. Maskowanie	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
12.1. Podwójne zaślepienie	6	1078	8,00 (5,13; 10,87)
12.2. Brak zaślepienia	4	737	4,83 (0,84; 8,82)
13. ITT – Intention-to-treat	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanych ramieniu zostało wyłączonych	4	585	10,85 (7,29; 14,41)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	4	390	2,54 (-2,81; 7,90)
13.3. Brak danych	2	390	2,54 (-2,81; 7,90)
14. Rodzaj publikacji	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	9	1725	7,02 (4,63; 9,40)
14.2. Abstrakt	1	90	4,71 (-6,49; 15,91)
14.3. Nieoblikowane dane	0	0	0

Wynik albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik MD (95%)
14.4. Ogłoszenia FDA	0	0	0
14.5. Dane z badań klinicznych	0	0	0
15. Imputacja	10	1815	6,92 (4,59; 9,25)
15.1. Bez imputacji	7	1101	9,31 (6,45; 12,17)
15.2. Z imputacją	3	714	2,19 (-1,83; 6,20)
16. Połączone ramiona badań wieloramiennych	9	1815	6,92 (4,59; 9,25)

### 7.1.6.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Wyniki odnalezionych badań randomizowanych były zawarte w metaanalizie przeglądu systematycznego Tonia 2012

### 7.1.7 Bezpieczeństwo

#### 7.1.7.1 Bezpieczeństwo na podstawie przeglądu systematycznego

##### 7.1.7.1.1 Zdarzenia zakrzepowe

Według przeglądu Tonia 2012 ogólne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych u pacjentów przyjmujących ESA wzrosło o 52% (RR 1,52; 95% CI: 1,34; 1,74). Nie było statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=0\%$ ). Analiza statystyczna metodą *Funnel Plot* (tzw. wykresu lejkowego) wykazała istotną statystycznie asymetrię ( $P=0,02137$ ) pomiędzy badaniami, sugerując tym samym, że ilość odnotowanych przez autorów działań niepożądanych mogła zostać przez nich przeszacowana. Połączenie badań wieloramiennych w jedno nie zmieniło wyniku. Analiza w podgrupach nie wykazała statystycznie istotnie różnicy w wielkości i ukierunkowaniu działania ESA pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami.

**Tabela 23 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego**

Ryzyko podstawowe	NNTH (95% CI)
2%	96 (68,147)
5%	38 (27,59)
10%	19 (14,29)

**Tabela 24 Zdarzenia zakrzepowe**

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Ogólnie	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
2 Wyjściowy poziom Hb	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
2.1 Hb<10 g/dl	19	4231	1,41 (1,06; 1,88)
2.2 Hb 10-12 g/dl	26	5491	1,64 (1,33; 2,03)
2.3 Hb>12 g/dl	13	5348	1,44 (1,15; 1,80)
2.4 Brak danych	2	428	1,64 (1,02; 2,65)

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
3. Rozróżnienie pod względem ilości lat	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
3.1. <18 lat	1	222	2,95 (0,61; 14,28)
3.2. ≥ 18 lat	46	11310	1,60 (1,38; 1,86)
3.3. >68% populacji 18-65	7	1028	1,71 (1,02; 2,86)
3.4. Pacjenci w wieku produkcyjnym	5	2882	1,17 (0,86; 1,60)
3.5. >68% populacji w wieku >65 lat	1	56	0,23 (0,01; 4,58)
3.6. >68 lat	0	0	0
4. Wiek	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
4.1. Dzieci	1	222	2,95 (0,61; 14,28)
4.2. Dorośli	59	15276	1,52 (1,33; 1,73)
5. Rodzaj nowotworu	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
5.1. Guzy lite	36	9121	1,67 (1,41; 1,96)
5.2. Nowotwory hematologiczne	8	2531	1,33 (0,93; 1,90)
5.3. MDS	2	153	2,08 (0,23; 18,84)
5.4. Mieszane	14	3693	1,29 (0,98; 1,69)
5.5. Inne	0	0	0
6. Różne terapie	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
6.1. CTH	37	10844	1,48 (1,27; 1,73)
6.2. RTH/ RTH +CTH	11	2384	2,02 (1,44; 2,83)
6.3. Brak terapii	8	1921	1,25 (0,88; 1,78)
6.4. Brak danych/inne	4	349	2,09 (0,74; 5,93)
7. Różne terapie (zróżnicowanie)	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
7.1. CTH, >70% pochodnymi platyny	16	3136	1,46 (1,13; 1,89)



Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
7.2. CTH, <70% pochodnymi platyny	3	919	1,63 (0,92; 2,88)
7.3. CTH, niepochodnymi platyny	14	6085	1,42 (1,14; 1,76)
7.4. CTH, związkami pochodnymi platyny oraz niebędącymi pochodnymi platyny (brak dokładnych ilości)	2	265	4,56 (0,79; 26,20)
7.5. CTH, bez dokładnych danych	2	439	1,79 (0,67; 4,76)
7.6. RTH + CTH	7	1097	2,01 (1,37; 2,96)
7.7. RTH	4	1287	2,03 (1,02; 4,07)
7.8. Brak leczenia	8	1921	1,25 (0,88; 1,78)
7.9. Brak danych/ inne	4	349	2,09 (0,74; 5,93)
8. Epoetyna vs darbepoetyna	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
8.1. Epoetyna	50	11055	1,57 (1,33; 1,85)
8.2. Darbepoetyna	10	4443	1,44 (1,16; 1,79)
9. Czas leczenia ESA	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
9.1. 6-9 tygodni	10	1719	2,06 (1,17; 3,64)
9.2. 12-16 tygodni	30	7223	1,46 (1,20; 1,77)
9.3. Więcej niż 17 tygodni	19	6312	1,53 (1,27; 1,84)
9.4. Brak danych	1	244	1,46 (0,15; 13,85)
10. Suplementacja żelazem	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
10.1. Stała suplementacja	4	1445	1,53 (0,92; 2,54)
10.2. W razie konieczności	47	12073	1,51 (1,31; 1,74)
10.3. Brak informacji	4	293	1,26 (0,39; 4,06)
10.4. Bez suplementacji	0	0	0
10.5. Suplementacja w zależności od badanej grupy	5	1687	1,69 (1,12; 2,54)
11. Ukrycie kodu alokacji	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)

Punkt końcowy albo podgrupa	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
11.1. Odpowiednie	38	10494	1,64 (1,40; 1,92)
11.2. Niejasne	22	5004	1,31 (1,04; 1,65)
12. Maskowanie	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
12.1. Podwójne zaślepienie	32	9209	1,40 (1,19; 1,64)
12.2. Brak zaślepienia	28	6289	1,78 (1,43; 2,23)
13. ITT – Intention-to-treat	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
13.1. ITT albo mniej niż 10% pacjentów w pojedynczym badanym ramieniu zostało wyłączonych	55	13182	1,50 (1,30; 1,72)
13.2. Więcej niż 10% pacjentów wykluczonych z pojedynczego ramienia	3	1589	1,59 (0,95; 2,66)
13.3. Brak danych	2	757	1,82 (1,15; 2,89)
14. Rodzaj publikacji	60	15498	1,52 (1,34; 1,74)
14.1. Publikacja pełnotekstowa	35	8388	1,57 (1,32; 1,87)
14.2. Abstrakt	2	1343	1,04 (0,70; 1,55)
14.3. Nieoblikowane dane	1	66	1,43 (0,06; 33,82)
14.4. Ogłoszona na ODAC	21	5645	1,66 (1,33; 2,08)
14.5. Inne	1	56	0,23 (0,01; 4,58)
15. Analiza wrażliwości przy połączeniu ramion badania	57	15498	1,53 (1,34; 1,74)

### 7.1.7.1.2 Nadciśnienie

Według przeglądu Tonia 2012 ryzyko wystąpienia nadciśnienia przy stosowania erythropoetyny wzrasta o 30% (model fixed-effect: RR 1,30; 95% CI: 1,80; 1,56; p=0,006) . Przy użyciu modelu random-effect wynik nie był statystycznie istotny (RR 1,12; 95% CI: 0,94; 1,33). Nie było statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=0\%$ ). Analiza statystyczna metodą *Funnel Plot* (tzw. wykresu lejkowego) wykazała istotną statystycznie asymetrię ( $P<0,001$ ) pomiędzy badaniami, sugerując tym samym, że ilość odnotowanych przez autorów działań niepożądanych mogła zostać przez nich przeszacowana. Połączenie ramion w badaniach wieloramiennych nie zmieniło wyniku. Analiza w podgrupach nie wykazała statystycznie istotnej różnicy w wielkości i ukierunkowaniu działania ESA pomiędzy poszczególnymi badanymi grupami. Badanie Rose 1994 stanowiło 40% populacji włączonej do tej metaanalizy. Wyłączenie tego badania zwiększyło wpływ stosowania ESA na nadciśnienie: fixed-effect RR 1,52 (95% CI: 1,18; 1,97), random-effect RR 1,40 (95% CI: 1,07; 1,83).

**Tabela 25 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego**

Ryzyko podstawowe	NNTH (95% CI)
2%	167 (89,625)
5%	67 (36,250)
10%	33 (18,125)

**Tabela 26 Nadciśnienie**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Ogólnie	37	7228	1,30 (1,08; 1,56)
2 Połączone ramiona badań	31	7228	1,31 (1,09; 1,58)
3 Analiza wrażliwości Dammacco	37	7228	1,29 (1,10; 1,52)
4 Analiza wrażliwości losowych wydarzeń	37	7228	1,12 (0,94; 1,33)
5 Analiza wrażliwości z wyłączeniem Rose	36	7007	1,52 (1,18; 1,97)

### 7.1.7.1.3 Trombocytopenia lub krwotok

Według przeglądu Tonia 2012 ryzyko wystąpienia trombocytopenii lub krwotoku było zwiększone u pacjentów leczonych ESA: fixed-effect RR 1,21 (95% CI: 1,04; 1,42; p=0,01), random-effect RR 1,18 (95% CI: 1,02;1,36). Nie było statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=0\%$ ). Analiza statystyczna *Funnel Plot* (tzw. wykres lejkowy) nie wykazała znaczącej asymetrii (P=0,698). Połączenie badań wieloramiennych w jedno nie zmieniło wyniku. Nie przeprowadzono analizy w podgrupach.

**Tabela 27 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego**

Ryzyko podstawowe	NNTH (95% CI)
2%	238 (122, 1250)
5%	95 (49; 500)
10%	48 (24,250)

**Tabela 28 Trombocytopenia albo krwotok**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Ogólnie	24	4507	1,21 (1,04; 1,42)
2 Połączone ramiona badań	21	4507	1,21 (1,04; 1,41)
3 Analiza wrażliwości wydarzeń losowych	24	4507	1,18 (1,02; 1,36)

### 7.1.7.1.4 Wysypka

Ryzyko wystąpienia wysypki wyniosło RR 1,49 (95%CI: 0,99; 2,24). Nie było statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=0\%$ ). Analiza statystyczna metodą *Funnel Plot* (tzw. wykresu lejkowego) nie wykazała istotnej

statystycznie asymetrii ( $P=0,745$ ). Połączenie badań wieloramiennych w jedno nie zmieniło wyniku. Nie przeprowadzono analizy w podgrupach.

**Tabela 29 Wysypka**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Ogólnie	18	2485	1,49 (0,99; 2,24)
2 Połączone ramiona badań	16	2485	1,50 (1,00; 2,27)

#### 7.1.7.1.5 Atak drgawek

Ryzyko wystąpienia ataków wynosiło 0,77 (95% CI: 0,42; 1,41). Nie wykazano statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy badaniami ( $I^2=3\%$ ).

**Tabela 30 Atak drgawek**

Punkt końcowy albo nazwa podgrupy	Ilość badań	Ilość pacjentów	Wynik RR (95% CI)
1 Ogólnie	8	2890	0,77 (0,42; 1,41)

#### 7.1.7.2 Bezpieczeństwo na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) działania niepożądane zostały podzielone ze względu na wskazanie:

##### Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu. Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym. Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem). W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu. Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy. W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetine, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecormon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 31 Działania niepożądane NeoRecormon**

Klasyfikacja układonarządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy	Niezbyt często (>0,1%, <1%)
	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki	Rzadko (>0,01%, <0,1%)
	Nadpłytkowość	Bardzo rzadko (<0,01%)

##### Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%). U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy. W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowozatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze

zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 32 Działania niepożądane NeoRecormon**

Klasyfikacja układowonarządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowozatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

#### Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon. W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 33 Działania niepożądane NeoRecormon**

Klasyfikacja układowonarządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

## 7.2 Podsumowanie analizy klinicznej

Wnioski z przeglądu Tonia 2012:

- Metaanaliza wykazała korzystny wpływ ESA na odpowiedzi hematologiczną u większości, ale nie u wszystkich pacjentów z chorobą nowotworową. (RR 3,39; 95% CI: 3,10-3,71)
- Metaanaliza wykazała statycznie istotny wzrost poziomu Hb po zastosowaniu ESA w porównaniu do grup kontrolnych. Włączenie do terapii ESA podniosło poziom Hb (w porównaniu do wyjściowego) do końca leczenia o średnio 1,57 g/dl (95% CI 1,51; 1,62).
- Stosowanie ESA zmniejsza ryzyko potrzeby RBCT o 35% (RR=0,65; 95%CI: 0,62; 0,68) u pacjentów z nowotworem. Na wynik może mieć wpływ rodzaj nowotworu.
- Podanie ESA istotnie statystycznie (MD=-0,98; 95% CI: -1,17; 0,78). zmniejsza ilość przetoczonych jednostek czerwonych krwinek.
- Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność ESA w odniesieniu do poprawy OS (RR=1,05; 95% CI: 1,00; 1,11). Na podstawie dostępnych danych nie było możliwości zidentyfikowania konkretnej podgrupy pacjentów u których leczenie ESA wiąże się z większym bądź mniejszym ryzykiem.
- Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie ESA wiązało się ze wzrostem śmiertelności (HR=1,17; 95% CI: 1,06; 1,29) wśród pacjentów w trakcie badania w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Wyniki (RR=1,02; 95% CI: 0,98; 1,06) wskazują, że stosowanie ESA nie wiąże się z korzystnym działaniem na nowotwór.
- Symptomy powiązane ze zmęczeniem stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=2,08; 95% CI: 1,43; 2,72). Wynik ten nie osiągnął granicy istotności klinicznej wynoszącej 3,0 (Cella 2002).
- Symptomy powiązane ze zmęczeniem oraz anemią stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=6,14; 95% CI: 4,55; 7,73). Różnica pomiędzy grupą badaną, a kontrolną osiągnęła istotność statystyczną oraz kliniczną ( różnica minimum 4-5).
- Wyniki metaanalizy, wpływu symptomów związanych ze zmęczeniem oraz anemią na QoL, wskazują na statystycznie istotną różnicę pomiędzy pacjentami u których stosowano ESA, a grupą kontrolną (MD=6,92; 95% CI: 4,59; 9,25).. Większość nie ma znaczenia klinicznego.
- Metaanaliza wskazuje, że stosowanie ESA zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowych o 52% (RR=1,52; 95% CI: 1,34; 1,74) w porównaniu do grupy kontrolnej.

- Metaanaliza sugerują związek pomiędzy interwencją, a wystąpieniem zwiększonym ryzykiem nadciśnienia (model fixed-effect: RR=1,30; 95% CI: 1,80; 1,56), jednak dowodu nie są na tyle solidne, aby można było stwierdzić jednoznaczny związek pomiędzy stosowaniem ESA, a wzrostem ryzyka wystąpienia nadciśnienia.
- Dane są niewystarczające, aby założyć, że istnieje związek pomiędzy stosowaniem ESA, a reakcjami skórnymi.
- Metaanaliza nie wykazała znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia ataków (RR=0,77; 95% CI: 0,42; 1.41).
- Metaanaliza sugeruje związek pomiędzy stosowaniem ESA, a występowaniem trombocytopenii i krwotoków. Wyniki: Fixed-effect RR=1,21 (95% CI: 1,04; 1,42; p=0,01), random-effect RR=1,18 (95% CI: 1,02;1,36).

## 8 Ocena wpływu na budżet płatnika publicznego.

Od stycznia 2012 r do końca czerwca 2013 Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) wydał jedną zgodę na jeden wniosek na terapię epoetyną beta we wskazaniu dla kodu ICD-10 D41 w ramach chemioterapii niestandardowej, na łączną kwotę 21 870,00 zł.

**Tabela 34 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię epoetyną beta we wskazaniu ICD-10 D41 w czasie 01.2012-06.2013.**

Rok	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu-zgoda
2013	1	1	21 870,00

Źródło: dane NFZ

## 9 Podsumowanie

### 9.1 Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15.10.2013 r., znak MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Epoetyna beta w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 D41.

Tryb zlecenia: art. 31 e ust. 3 pkt. 3a ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

#### Problem zdrowotny

##### Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (RCC, *renal cell carcinoma*) stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Rak nerkowokomórkowy to najczęstszy typ litego guza stanowiący około 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 roku w Polsce zanotowano 4164 nowe zachorowania (2469 u mężczyzn i 1695 u kobiet) i 2563 zgony (odpowiednio, 1574 i 989) spowodowane RCC. Przeważająca większość RCC to raki sporadyczne. Wiele guzów nerek nie powoduje objawów i ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych (USG jamy brzusznej lub KT) wykonywanych z innych przyczyn. Leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę terapii RCC. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u chorych, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji.

##### Rak miedniczki nerkowej i moczowodów

Rak miedniczki nerkowej oraz moczowodu stanowią około 5% guzów nerek oraz mniej niż 1% nowotworów układu moczowo-płciowego. Najczęściej występują nowotwory przejściowonabłonkowe (TCC – ang. *transitional cell carcinoma*). TCC górnych dróg moczowych często jest procesem wielo-ogniskowym.

Do najczęstszych objawów należy krwimocz, występuje u około 70–95% pacjentów. Ból w miejscu łączenia połączenia miedniczki nerkowej i moczowodu częściej skojarzony jest z zatorami, rzadziej z wystąpieniem guza (występuje u około 8–40% pacjentów). Objawy podrażnienia pęcherza moczowego występują u około 5–10% pacjentów. Badanie fizykalne zazwyczaj nie wykrywa nowotworu, jedynie w przypadku u około 10–20% pacjentów gdzie zaraportowano wodonercze.

Podstawową metodą leczenia nowotworu miedniczki nerkowej jest nefroureterektomia (operacja usunięcia nerki wraz z moczowodem i rozetą pęcherza moczowego). Zalecane jest usunięcie całego moczowodu. Ryzyko nawrotu jest dużo większe u pacjentów, u których zastosowano leczenie oszczędzające nerkę. Większość nowotworów reagują na leczenie pochodnymi platyny. Lepsze wyniki daje terapia w skojarzeniu z innymi lekami (metotreksat, vinblastyna, doksorubicyna, cisplatyna) niż monoterapia.

##### Rak pęcherza moczowego

Częstość występowania raka pęcherza (BCa, *bladder cancer*) znacząco wzrasta. Obecnie w Europie rak pęcherza moczowego jest 4. pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn i 8. wśród kobiet — w 2000 roku zarejestrowano 101 000 zachorowań i 37 000 zgonów — w Europie stanowi 5–10% wszystkich nowotworów złośliwych. Ryzyko rozwoju raka pęcherza poniżej 75. roku życia wynosi 2–4% u mężczyzn i 0,5–1% u kobiet.

W Polsce w 2008 roku zarejestrowano 1282 zachorowania na raka pęcherza moczowego u kobiet oraz 4539 u mężczyzn (standaryzowany współczynnik zachorowalności, odpowiednio, 3,3 oraz 16,5/100 tys./rok). W tym samym czasie zanotowano 653 zgony u kobiet i 2354 zgony wśród mężczyzn (standaryzowany współczynnik umieralności, odpowiednio, 1,4 oraz 8,2/100 tys./rok). Wiek, w którym najczęściej rozpoznaje się BCa u obu płci, zawiera się w przedziale 65–70 lat.

Najczęstszym typem histologicznym raka pęcherza jest rak wywodzący się z nabłonka przejściowego (stwierdzany u > 90% chorych) — kolejnymi są rak płaskonabłonkowy i rak gruczołowy. Najczęstszym objawem raka pęcherza jest



krwiomocz. Nie ma zależności pomiędzy nasileniem krwiomoczu a wielkością guza oraz stopniem zaawansowania nowotworu.

U chorego zgłaszającego się z powodu krwiomoczu należy wykonać podstawowe badania laboratoryjne krwi, badanie ogólne moczu, RTG klatki piersiowej oraz USG przezpłokową (TAUS, *transabdominal ultrasound*) jamy brzusznej i narządów moczowych. Prawidłowy wynik TAUS nie zwalnia od wykonania urografii.

U około 75–85% chorych rak w chwili rozpoznania ma charakter powierzchniowy i jest ograniczony do błony śluzowej (Ta–Tis) lub podśluzowej (T1) (*non-muscle invasive bladder cancer*). U pozostałych 15–25% chorych stwierdza się naciekanie błony mięśniowej lub przerzuty do węzłów chłonnych (T2–T4, N+).

## Oceniana technologia medyczna

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość. Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek. Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocnicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza <sup>59</sup>Fe. *In vitro*, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania <sup>3</sup>H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej). W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka. Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów

## Alternatywne technologie medyczne

Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. med. Maciej Krzakowskiego Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej ze względu na fakt, że stosowanie epoetyny beta nie jest wskazane w leczeniu nowotworów o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych nie da się wskazać komparatorów.

W wykazie leków refundowanych, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych znajdują się dwie substancje które podobnie jak epoetyna beta są czynnikami stymulującymi erytropoezę. Są nimi: darbepoetyna alfa oraz epoetyna alfa.

## Skuteczność kliniczna

Odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą Cochrane Tonia 2012. Na jego podstawie można wnioskować, że stosowanie ESA znacząco zmniejsza potrzebę transfuzji czerwonych krwinek i zwiększa odpowiedź hematologiczną u pacjentów z rakiem. Wyniki metaanalizy wskazują, że stosowanie ESA wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością podczas badania oraz zmniejszeniem przeżycia całkowitego (OS). Dane były niewystarczające aby ocenić wpływ ESA na odpowiedź guza. Efekt ESA, na jakość życia (QoL) i specyficzne symptomy powiązane z anemią i zmęczeniem (FACT-An) osiągnął istotność statystyczną i kliniczną. Symptomy powiązane ze zmęczeniem stały się mniej uciążliwe po włączeniu do leczenia ESA w porównaniu do grupy kontrolnej (MD=2,08; 95% CI: 1,43; 2,72). Wynik ten nie osiągnął granicy istotności klinicznej.

## Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki metaanalizy przeglądu Tonia 2012 wskazują, że stosując ESA zwiększa się ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych oraz część badań sugeruje również większe ryzyko nadciśnienia oraz trombocytopenii lub krwotoku. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego do najczęstszych działań niepożądanych po zastosowaniu leku epoetyna beta zalicza się: nadciśnienie tętnicze, incydent zakrzepowozatorowy, ból głowy.

## Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

National Institute of Health and Care Excellence (NICE) nie zaleca stosowania w leczeniu anemii wywołanej terapią raka, poza przypadkami wymienionymi poniżej:

1. Stosowanie ESA w skojarzeniu z podawanym dożylnie żelazem jest rekomendowane, jako jedna z opcji w leczeniu anemii wywołanej terapią raka u kobiet przyjmujących platynopochodną CTH w raku jajnika, a ich poziom Hb jest równy lub niższy 8 g/100 ml. Zastosowanie ESA nie wyklucza użycia innych metod leczenia anemii, włączając transfuzję krwi w razie konieczności.

2. Zastosowanie ESA wraz z dożylnie podanym żelazem jest możliwe u osób, których nie można poddać transfuzji krwi, a anemia wywołana leczeniem raka może mieć duży wpływ na przeżycie pacjenta.
3. Stosowanie u pacjentów, którym aktualnie podaje się ESA w celu zmniejszenia anemii wywołanej leczeniem raka, ale niespełniających kryteriów 1 i 2.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) stwierdziło, że stosowanie ESA u pacjentów z rakiem prowadziło do klinicznej poprawy QoL oraz zmniejszało potrzebę transfuzji czerwonych krwinek. Użycie ESA wiązało się ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności oraz wystąpieniem poważnych działań niepożądanych, a wskaźniki kosztowo-żyteczność przekroczyły powszechnie akceptowalne standardy. Nie odnaleziono dowodów, które stanowiłyby o różnicach w ryzyku albo korzyściach terapii z użyciem ESA wśród pacjentów stosujących bądź niewskazaną technologię w raku. CADTH doradza ponowną ocenę istniejących wytycznych.

### Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Obecnie epoetyna beta (NeoRecormon®) jest objęta pełną refundacją we wskazaniach:

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
- W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

Otrzymane od Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dane wskazują, iż w 2012 roku oraz pierwszym półroczu 2013 roku epoetyna beta we wskazaniu ICD-10 D41 (Nowotwór o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych) leczona była jedna osoba 2013. Koszt poniesiony przez NFZ w tym okresie wyniósł 21 870,00 zł.

### 9.2 Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W opinii Krajowego Konsultanta ds. Onkologii Klinicznej prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego stosowanie ESA we wskazaniu nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze narządów moczowych ma niewielkie uzasadnienie

**Tabela 35 Własne stanowisko ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu**

Imię, nazwisko i stanowisko eksperta	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Krajowy Konsultant ds. Onkologii Klinicznej	„Stosowanie białek stymulujących erytropoezę (w tym – epoetyna beta) jest uzasadnione jedynie w celu zmniejszenia ryzyka powikłań podczas przetaczania masy czerwonekrwinkowej u chorych poddawanych chemioterapii. Stosowanie wymienionych leków może wiązać się z ryzykiem niepożądanych działań (np. powikłania zakrzepowo-zatorowe). Wskazania do chemioterapii w nowotworach narządów moczowych o nieznanym charakterze są wątpliwe, a więc zastosowanie białek stymulujących erytropoezę w omawianej grupie chorych ma niewielkie uzasadnienie.”



**Tabela 37 Stosowanie ESA w nowotworach. Wyszukiwanie w Cochrane Library**

Lp	Hasło	Liczba rekordów
#7	#6 and #3	725
#6	#5 or #4	8818
#5	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	47717
#4	cancer* or tumor* or neoplas* or carcinom*	85291
#3	(#2 or #1)	3209
#2	MeSH descriptor: [Erythropoietin] explode all trees	1409
#1	erythropoietin or epoetin or epo or (epoetin next alfa) or (epoetin next beta) or (darbepoetin next alfa) or eprex or neorecormon or aranesp or procrit or (recombinant near erythropoietin) or "continuous erythropoietin receptor activation" or "continuous erythropoietin receptor activator" or CERA or C.E.R.A. or erythropoiesis or darbepoetin	3209

### 1.1.3 Embase

Ostatnie wyszukiwanie 03.12.2013

**Tabela 38 Stosowanie ESA w nowotworach. Wyszukiwanie Embase (Ovid)**

Lp	Hasło	Liczba rekordów
#32	7 and 31	4587
#31	26 not 29	1267646
#30	or/27-29	958401
#29	Abstract report/ or letter/	723479
#28	Case report.tw.	219756
#27	Case study/	20445
#26	or/8-25	1301575
#25	Prospective study/	249159
#24	Placebo\$.tw.	179929
#23	((treble or triple) adj blind\$.tw.	306
#22	Double blind\$.tw.	122611
#21	Single blind\$.tw.	12911
#20	(allocated adj2 random).tw.	528
#19	Allocated randomly.tw.	1811
#18	Randomly allocated.tw.	18666
#17	Random allocation.tw.	1204
#16	Rct.tw.	12993
#15	Randomized controlled trial\$.tw.	96153
#14	Placebo/	196281
#13	Crossover procedure/	39035
#12	Double blind procedure/	110091
#11	Single blind procedure/	18543
#10	Randomization/	60514
#9	Randomized controlled trial/	343895
#8	Clinical trial/	837195
#7	5 and 6	24824
#6	(carcinoma* or tumor* or chemotherapy or myelodysplas* or oncolog* or cancer* or malignan*)	2953914
#5	2 or 3 or 4	149491
#4	(((((mircer* methoxy and polyethylene and glycol epoetin and beta) or continuous) and erythropo?es*) and (receptor/exp or receptor) and activator) or cera* or darbepo?eti*	43075

#3	(cepo or procit* or aranesp* or neorecormon* or eprex* or haemopo*etin* or haematopo*etin* or hemopo*etin* or hematopo*etin* or epo* or eritropo* or eryt*ropo*) or erythropoietin receptor/exp or erythropoietin receptor or micer*	108744
#2	erythropoietin or recombinant erythropoietin/exp	42348
#1	exp erythropoietin/	24824

## 1.2 Piśmiennictwo

- 1) M. Krzakowski, R. Dziadziuszko, J. Fijuth, K. Herman, J. Jarosz, M. Jarzab, J. Jassem, A. Kawecki, J. Kornafel, D. M. Kowalski, K. Krzemieniecki, M. Litwiniuk, T. Mazurkiewicz, R. Mądry, M. Misiak, S. Nawrocki, W. Polkowski, P. Potemski, M. Rubach, P. Rutkowski, A. Stelmach, P. J. Wysocki Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. 326-349 PUO 2011
- 2) Opinia prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego
- 3) F. Kayaselcuk1, N. Bal, S. Guvel, T. Egilmez, F. Kilinc, I. Tuncer. Carcinosarcoma and Squamous Cell Carcinoma of the Renal Pelvis Associated with Nephrolithiasis: A Case Report of Each Tumor Type. Pathol. Res. Pract. 199: 489–492 (2003)
- 4) J. P. Richie, P. W. Kantoff. Neoplasms of the Renal Pelvis and Ureter. Holland-Frei Cancer Medicine. 5th edition. 2000, BC Decker Inc4 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20830/>)
- 5) T. Tonia, A. Mettler, N. Robert, G. Schwarzer, J. Seidenfeld, O. Weingart, C. Hyde, A. Engert, J. Bohlius. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer (Review). 2012 The Cochrane Collaboration.
- 6) Charakterystyka produktu leczniczego NeoRecormon®
- 7) Tonelli M, Lloyd A, Lee H, Wiebe N, Hemmelgarn B, Reiman T, Manns B, Reaume M N, Klarenbach S. Overview of Systematic Review and Economic Evaluation of Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Cancer or of Chemotherapy [Technology overview number 51]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- 8) Epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa for cancer treatment-induced anaemia National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008
- 9) M. Apro, B. Coiffier, J. Dunst, A. O. Sterborg, HU. Burger. Effect of treatment with epoetin beta on short-term tumour progression and survival in anaemic patients with cancer: a meta-analysis. British Journal of Cancer (2006) 95, 1467 – 1473
- 10) Y. Fujisaka, T. Sugiyama, H. Saito, S. Nagase, S. Kudoh, M. Endo, H. Sakai, Y. Ohashi, N. Saijo. Randomised, phase III trial of epoetin-b to treat chemotherapy-induced anaemia according to the EU regulation.
- 11) M. Tsuboi, K. Ezaki, K. Tobinai, Y. Ohashi, N. Saijo. Weekly Administration of Epoetin Beta for Chemotherapy-induced Anemia in Cancer Patients: Results of a Multicenter, Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Jpn J Clin Oncol 2009;39(3)163–168
- 12) Y. Morishima, M. Ogura, S. Yoneda, H. Sakai, K. Tobina, Y. Nishiwaki, H. Minami, T. Hotta, K. Ezaki, Y. Ohe, A. Yokoyama, M. Tsuboi, K. Mori, K. Watanabe, Y. Ohashi, K. Hirashima, N. Saijo, Japan Erythropoietin Study Group. Once-Weekly Epoetin-Beta Improves Hemoglobin Levels in Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Anemia: A Randomized, Double-Blind, Dose-Finding Study. Jpn J Clin Oncol 2006;36(10)655–661
- 13) A. Osterborg, Y. Brandberg, V. Molostova, G. Iosava, K. Abdulkadyrov, M. Hedenus, D. Messinger. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Recombinant Human Erythropoietin, Epoetin Beta, in Hematologic Malignancies. J Clin Oncol 20:2486-2494.

## 1.3 Spis tabel

<b>Tabela 1 Zawody i związki chemiczne związane z występowaniem raka pęcherza moczowego .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabela 2 Czynniki sprzyjające zachorowaniu na raka pęcherza moczowego.....</b>	<b>10</b>
<b>Tabela 3 Klasyfikacja klinicznego zaawansowania raka pęcherza moczowego według TNM .....</b>	<b>11</b>

<b>Tabela 4 Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających ESA (wyłączając epoetynę beta), na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 3 grudnia 2013 r. ....</b>	<b>12</b>
<b>Tabela 5 Własne stanowisko ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabela 6 Rekomendacje zagranicznych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabela 7 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię epoetyną beta we wskazaniu ICD-10 D41 w czasie 01.2012-06.2013. ....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 8. Wykaz obecnie refundowanych leków zawierających epoetynę beta, na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 3 grudnia 2013 r. ....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu. ....</b>	<b>20</b>
<b>Tabela 10 Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu Tonia 2012.....</b>	<b>21</b>
<b>Tabela 11 Oszacowane wartości NNTB dla stosowania ESA i odpowiedzi hematologicznej .....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 12 Wynik metaanalizy dla odpowiedzi hematologicznej. ....</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 13 Zmiana poziomu hemoglobiny .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 14 Oszacowane wartości NNTB dla stosowania ESA i ryzyka przetoczenia czerwonych krwinek .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 15 Ryzyko konieczności zastosowania u pacjentów transfuzji czerwonych krwinek .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabela 16 Ilość jednostek czerwonych krwinek przetoczonych na pojedynczego pacjenta .....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 17 Przeżycie całkowite .....</b>	<b>33</b>
<b>Tabela 18 Śmiertelność podczas badania .....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 19 Całkowita odpowiedź guza .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 20 Zmiany w FACT-Fatigue 13.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 21 Zmiany w FACT-An 20.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 22 Zmiany w FACT-An 47 .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabela 23 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 24 Zdarzenia zakrzepowe .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 25 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 26 Nadciśnienie.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 27 Oszacowana wartość NNTH w zależności od ryzyka podstawowego.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 28 Trombocytopenia albo krwotok .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 29 Wysypka.....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 30 Atak drgawek .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 31 Działania niepożądane NeoRecormon .....</b>	<b>52</b>
<b>Tabela 32 Działania niepożądane NeoRecormon .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 33 Działania niepożądane NeoRecormon .....</b>	<b>53</b>
<b>Tabela 34 Liczba złożonych wniosków i wydanych zgód, dla których wnioskowano o terapię epoetyną beta we wskazaniu ICD-10 D41 w czasie 01.2012-06.2013. ....</b>	<b>55</b>
<b>Tabela 35 Własne stanowisko ekspertów w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu .....</b>	<b>58</b>
<b>Tabela 36. Stosowanie ESA w nowotworach. Wyszukiwanie w Medline (PubMed).....</b>	<b>59</b>
<b>Tabela 37 Stosowanie ESA w nowotworach. Wyszukiwanie w Cochrane Library .....</b>	<b>60</b>
<b>Tabela 38 Stosowanie ESA w nowotworach. Wyszukiwanie Embase (Ovid) .....</b>	<b>60</b>