



IGNORANTIA NOCET

Evrenzo[®] (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 18.05.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

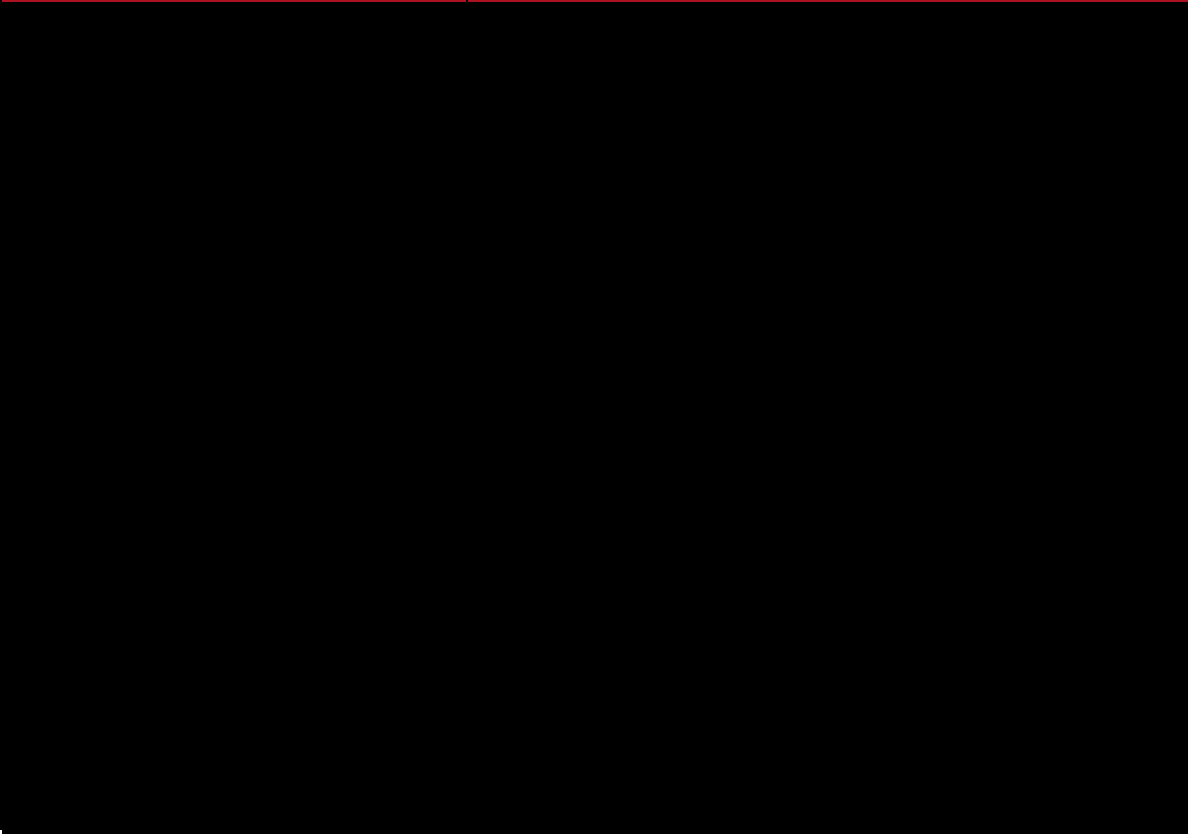
Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
	

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Cel analizy.....	9
2. Metodyka.....	9
3. Problem zdrowotny	10
3.1. Populacja docelowa	10
3.2. Definicja i klasyfikacja	10
3.3. Etiologia i patogenezę	12
3.4. Rozpoznawanie.....	13
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	17
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	18
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	23
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	44
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	46
4. Interwencja – roksadustat.....	48
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania roksadustatu	53

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	53
5. Komparatory	55
5.1. Darbepoetyna alfa.....	57
5.2. Epoetyna alfa	60
6. Efekty zdrowotne.....	64
7. Rodzaj i jakość dowodów	65
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	67
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69
8. Załączniki	70
8.1. Wyniki badania ankietowego.....	70
8.1.1. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących liczby nowych dorosłych chorych rocznie włączanych do programu lekowego B.37. w Polsce	70
8.1.2. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących odsetka chorych leczonych w programie B.37. u których, stosowany byłby roksadustat w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	71
8.1.3. Podsumowanie odpowiedzi dotyczących odsetka chorych stosujących żelazo w formie doustnej a jaki w formie wlewu	73
8.1.4. Podsumowanie dobowej dawki żelaza doustnego stosowanej u chorych w populacji docelowej w zależności od poziomu Hb.....	74
9. Spis tabel	76
10. Spis rysunków	77
11. Bibliografia.....	78

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CBC	ang. <i>complete blood count</i> – pełna morfologia krwi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHr	ang. <i>reticulocyte hemoglobin content</i> – zawartość hemoglobiny w retikulocytach
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
DAR	darbepoetyna
DD	ang. <i>dialysis dependent</i> – chorzy dializowani
DVT	ang. <i>deep vein thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EPO	epoetyna alfa
EpoR	receptor erytropoetynowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ERBP	ang. <i>The European Renal Best Practice</i> – europejska grupa do spraw najlepszej praktyki nefrologicznej
ESAs	ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i> – czynniki stymulujące erytropoezę
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób przewlekle chorych
FACT-An	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia</i> – kwestionariusz oceny funkcjonalnej osób z anemią
FACT-G	ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> – moduł ogólny kwestionariusza FACT-Lym
FIH	ang. <i>factor inhibiting hypoxia-inducible factor 1α</i> – czynnik blokujący czynnik indukowany niedotlenieniem 1α
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
Hb	hemoglobina
HIF-PHI	ang. <i>hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor</i> – inhibitor hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego niedotlenieniem
HIFs	ang. <i>hypoxia-inducible factors</i> – czynniki indukowane niedotlenieniem
HRC	ang. <i>hypochromic red blood cell</i> – hipochromiczne krwinki czerwone
HRQoL	ang. <i>Health Related Quality of Life</i> – jakość życia zależna od stanu zdrowia
Ht	hematokryt
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> – organizacja non-profit opracowująca i wdrażająca wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w chorobach nerek
MCH	ang. <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> – średnia zawartość hemoglobiny w krwince
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – część psychiczna kwestionariusza SF-36
MCV	ang. <i>Mean Corpuscular Volume</i> – średnia objętość krwinki czerwonej
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy

Skrót	Rozwinięcie
NDD	ang. <i>non-dialysis dependent</i> – chorzy niedializowani
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHANES	ang. <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i> – narodowy kwestionariusz dotyczący badania zdrowia i odżywiania
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PChN	przewlekła choroba nerek
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
PHD	ang. <i>prolyl hydroxylase</i> – hydroksylazę prolilową
PHD2	domena 2 hydroksylazy prolilowej
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRCA	ang. <i>pure red cell aplasia</i> – czysta aplazja czerwonych krwinek
PSC	ang. <i>Physical Component Summary</i> – skala fizyczna kwestionariusza SF-36
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
RA	ang. <i>Renal Association</i> – stowarzyszenie nefrologiczne
RBC	ang. <i>red blood cells</i> – krwinki czerwone
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
TIBC	ang. <i>total iron binding capacity</i> – stężenie żelaza w surowicy oraz całkowitą zdolność wiązania żelaza
TSAT	ang. <i>transferrin saturated with iron</i> – stopień wysycenia transferyny żelazem
TVE	ang. <i>thrombotic vascular events</i> – zakrzepowe zdarzenia naczyniowe
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
VAT	ang. <i>vascular access thrombosis</i> – zakrzepica dostępu naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	<p>Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z PChN spełniający kryteria włączenia do programu lekowego obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne; ⊕ upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ poniżej 30 ml/min. – u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo ⊗ poniżej 45 ml/min. – u świadczeniobiorców z cukrzycą.
NIEZASPOKOJONA POTRZEBA	<p>Utrzymanie niedokrwistości na odpowiednim poziomie jest ważne dla poprawy jakości życia i przeżywalności chorych na PChN. Aktualne wytyczne kliniczne w leczeniu niedokrwistości krwi związanej z przewlekłą chorobą nerek zalecają głównie terapie ESAs, terapie preparatami żelaza i przetaczanie krwi. Należy jednak zaznaczyć, że terapie te bywają niewystarczająco skuteczne, a także wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a nawet zgonu.</p> <p>W związku z powyższym, pomimo istniejących metod, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w dostępie polskich chorych do skutecznego leczenia niedokrwistości związanej z PChN. Odpowiedzią na tę potrzebę może być finansowanie ze środków publicznych roksadustatu należącego do nowej grupy leków.</p>
INTERWENCJA	<p>Roksadustat stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrenzo®</i>.</p> <p>Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI, ang. <i>prolyl hydroxylase inhibitor - hypoxia inductible factor</i>). Hydroksylaza prolilowa kontroluje stężenia HIF, a poprzez to transkrypcję i ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza, jak i produkcja Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych. Przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania erytropoetyny po ich zastosowaniu.</p>

KOMPARATOR

Leczenie niedokrwistości w PChN polega na podawaniu czynników pobudzających erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA) takich jak epoetyna alfa czy darbepoetyna alfa, suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi.

W Polsce w ramach Programu lekowego B.37.: *Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)* ze środków publicznych finansowane są obecnie dwie substancje czynne: darbepoetyna alfa i epoetyna alfa.

Ze względu na wnioskowanie o refundację roksadustatu w populacji analogicznej jak opisana w funkcjonującym programie lekowym, jako komparatory dla roksadustatu należy rozważyć:

- ⊕ **darbepoetynę alfa i**
- ⊕ **epoetynę alfa.**

Stosowane zgodnie z informacjami zawartymi w *Charakterystykach Produktów Leczniczych*.

PUNKTY KOŃCOWE

Analizie poddano następujące punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- ⊕ odpowiedź na leczenie (stężenie hemoglobiny, wskaźniki gospodarki żelaza, konieczność przetaczania czerwonych krwinek);
- ⊕ jakość życia związana z chorobą (częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- ⊕ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

METODYKA

Ocena efektywności klinicznej badanej interwencji zostanie przeprowadzona w oparciu o badania najwyższej jakości tj.:

- ⊕ Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- ⊕ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- ⊕ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- ⊕ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- ⊕ Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- ⊕ Publikacje pełnotekstowe.
- ⊕ Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Evrenzo® (roksadustat) stosowanego w leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u niedializowanych chorych jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
 - ⊗ proponowana interwencja (I);
 - ⊗ proponowane komparatory (C);
-

- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego Evrenzo®* (ChPL Evrenzo®), produkt leczniczy Evrenzo® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek [ChPL Evrenzo®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Evrenzo® (roksadustat) stosowanego w leczeniu niedokrwistości u dorosłych niedializowanych chorych w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek. Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem zapisu ChPL Evrenzo®.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z PChN spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmujące:

- ⊗ niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne;
- ⊗ upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR:
 - ⊗ poniżej 30 ml/min. – u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo
 - ⊗ poniżej 45 ml/min. – u świadczeniobiorców z cukrzycą.

Szczegółowe kryteria włączenia zostały doprecyzowane zapisami wnioskowanego programu lekowego.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Niedokrwistość definiowana jest jako obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i spadek liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości

prawidłowych [PTN 2021, Szczyra 2020]. Prawidłowe stężenie hemoglobiny we krwi osób zdrowych jest różne w zależności od pochodzenia etnicznego – w populacji kaukaskiej stężenie Hb we krwi jest o około 1-2 g/dl wyższe niż w populacji Afroamerykanów [PTN 2021].

Optymalne stężenie hemoglobiny wynosi:

- ⊗ u mężczyzn: 14-18 g/dl (8,7-11,2 mmol/l);
- ⊗ u kobiet:
 - ⊗ niebędących w ciąży: 12-16 g/dl (7,5-9,9 mmol/l);
 - ⊗ ciężarnych: 11-14 g/dl (6,9-8,8 mmol/l). W przebiegu prawidłowej ciąży stężenie hemoglobiny maleje średnio o 1,5-2,0 g/dl (0,9-1,2 mmol/l) w porównaniu do wartości wyjściowej i jest najniższe około 32. tygodnia ciąży.

Prawidłowa liczba erytrocytów wynosi:

- ⊗ u mężczyzn: 4,2-5,4 mln/ μ l;
- ⊗ u kobiet: 3,5-5,2 mln/ μ l,

Natomiast wartości referencyjne hematokrytu wynoszą odpowiednio:

- ⊗ u mężczyzn: 40-54% (0,41-0,54 l/l);
- ⊗ u kobiet: 37-47% (0,37-0,47 l/l) [Szczeklik 2020].

Niedokrwistość jest jednym z najczęściej występujących następstw zaawansowanych stadiów przewlekłej choroby nerek (PChN). Zgodnie z definicją przyjętą przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) niedokrwistość u dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 15 lat rozpoznawana jest, gdy stężenie hemoglobiny wynosi <13 g/dl u mężczyzn i <12 g/dl u kobiet [PTN 2021].

Wyróżnia się 4 rodzaje niedokrwistości, różniące się stopniem nasilenia:

- ⊗ łagodną – Hb 10-12 g/dl (lub 13,5 g/dl u mężczyzn);
- ⊗ umiarkowaną – Hb 8-9,9 g/dl;
- ⊗ ciężką – Hb 6,5-7,9 g/dl;
- ⊗ zagrażającą życiu – Hb <6,5 g/dl [Szczeklik 2020].

W wytycznych *PTN 2021* grupa ekspertów przyjęła kryteria opracowane przez ekspertów powołanych przez Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne (ERBP, ang. *European Renal Best Practice*) w celu rozpoznania niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek tj.: stężenie

hemoglobiny we krwi <13,5 g/dl u dorosłych mężczyzn w wieku do 70 lat, <13,2 g/dl u mężczyzn w wieku >70 lat oraz <12,0 g/dl u dorosłych kobiet niezależnie od wieku [PTN 2021].

3.3. Etiologia i patogeneza

Zasadniczą przyczyną niedokrwistości nerkopochodnej jest niedobór erytropoetyny, będący skutkiem słabej odpowiedzi komórek okołocewkowych na niedotlenienie. Pozostałe mechanizmy związane z powstaniem niedokrwistości obejmują:

- ⊗ czynnościowy i bezwzględny niedobór żelaza;
- ⊗ utratę krwi (jawną lub utajoną);
- ⊗ przewlekłe stany zapalne;
- ⊗ obecność inhibitorów mocznicowych;
- ⊗ skrócony czas przeżycia erytrocytów;
- ⊗ niedobory witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego;
- ⊗ zwiększenie oporności szpiku na erytropoetynę [Donderski 2009].

Występujące w niedokrwistości zmniejszenie liczby erytrocytów oraz obniżone stężenie hemoglobiny skutkuje zmniejszeniem ilości tlenu dostarczanej do tkanek i narządów, co z kolei przekłada się na pogorszenie ich funkcjonowania. Niedobór tlenu uruchamia w komórkach procesy regulujące homeostazę tlenową. Do głównych czynników odpowiadających za odpowiedź komórki na niedobór tlenu zalicza się:

- ⊗ czynniki indukowane niedotlenieniem – HIFs (ang. *hypoxia-inducible factors*), występujące w 2 izoformach – HIFs1α i HIFs2α;
- ⊗ hydroksylazę prolilową – PHD (ang. *prolyl hydroxylase*), występującą w 3 izoformach: PHD1, PHD2, PHD3;
- ⊗ hydroksylazę asparaginianową (ang. *asparaginyl hydroxylase*);
- ⊗ czynnik blokujący czynnik indukowany niedotlenieniem 1α – FIH (ang. *factor inhibiting hypoxia-inducible factor 1α*) [Szczyra 2020].

U osób z przewlekłą chorobą nerek obserwuje się stopniowy rozwój niedokrwistości, zależny w dużej mierze od stopnia upośledzenia funkcji nerek. Blisko 90% chorych ze schyłkową postacią PChN doświadcza niedokrwistości. Jest to spowodowane przede wszystkim niewystarczającą syntezą erytropoetyny w nerkach, ale także zaburzeniami gospodarki żelazowej w organizmie. Utrzymująca się niedokrwistość w połączeniu z przewlekłym stanem

zapalnym wpływa na znaczący wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym udarów mózgu i zawałów serca [Szczyra 2020].

Erytropoetyna (EPO) jest hormonem, który w warunkach fizjologicznych u dorosłych osób syntezowany jest w nerkach (90% całej ilości hormonu). W okresie życia płodowego oraz w stanach znaczącego niedotlenienia EPO syntezowana jest także w wątrobie, jednakże przy upośledzeniu produkcji w nerkach ilość erytropoetyny pochodzenia wątrobowego jest niewystarczająca do zapewnienia prawidłowego stężenia hemoglobiny. Zasadniczą rolą EPO jest stymulacja erytropoezy, jednak hormon ten odgrywa też pewną rolę jako czynnik neurotroficzny, neurogeniczny i neuroprotekcyny w uszkodzeniach mózgu wywołanych niedotlenieniem, niedokrwieniem bądź krwotokiem podpajęczynówkowym. EPO ma działanie przeciwzapalne, angiogeniczne, ograniczające obszar niedokrwienia podczas zawału i hamujące apoptozę. W procesie erytropoezy EPO łączy się ze specyficznym receptorem erytropoetynowym (EpoR), oddziałując na komórki macierzyste szpiku kostnego i prowadząc do zwiększenia produkcji komórek prekursorowych szeregu czerwonych, co skutkuje zwiększeniem liczby retikulocytów, erytrocytów i wzrostem stężenia hemoglobiny, nie wpływając jednocześnie na produkcję leukocytów. Czynnikiem indukującym produkcję i uwalnianie erytropoetyny jest obniżenie stężenia tlenu w krwi docierającej do kory nerek bądź wątroby [Szczyra 2020].

Czynnik indukowany hipoksją (HIF) jest odpowiedzialny za indukcję syntezy EPO przez komórki oraz zwiększenie w nich aktywności genów tlenozależnych. HIF może zostać inaktywowany poprzez hydroksylację reszt prolinowych podjednostki HIF α . W warunkach normoksemii (czyli prawidłowej prężności tlenu we krwi) HIF α jest degradowany przez domenę 2 hydroksylazy prolinowej (PHD2). W stanach niedotlenienia aktywność PHD2 jest hamowana, co pozwala na aktywację HIF w większości typów komórek. Szlak PHD/HIF jest zaangażowany w identyfikację stanu niedoboru tlenu oraz adaptację tkanek do takiego środowiska, działając przede wszystkim na drodze transkrypcyjnej regulacji ekspresji genów. HIF jest także zaangażowany w procesy pobierania i wykorzystywania żelaza, oraz bierze udział w cyklu dojrzewania i proliferacji komórek erytroidalnych w szpiku kostnym [Szczyra 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Wystąpienie bądź nasilenie niedokrwistości u chorych z PChN wymaga diagnostyki, której celem jest wyjaśnienie przyczyny wystąpienia anemii – może być ona związana z utratą krwi

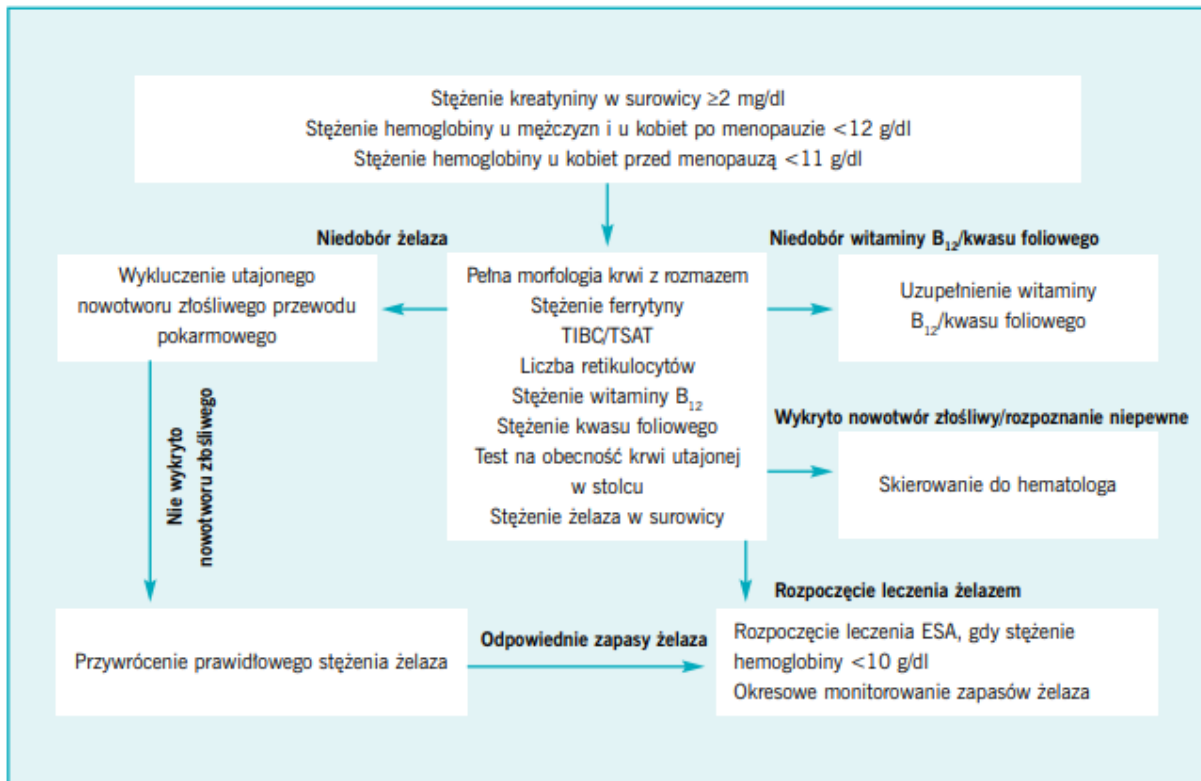
bądź zaistnieniem procesów upośledzających prawidłowe tworzenie erytrocytów [Więcek 2015].

U chorych z przewlekłą chorobą nerek, u których stwierdzono niedokrwistość, zaleca się wykonanie tzw. diagnostyki wstępnej, obejmującej:

- ⊕ morfologię krwi z rozmazem (stężenie hemoglobiny, wartość hematokrytu, liczba krwinek czerwonych, liczba krwinek białych oraz liczba płytek krwi);
- ⊕ wskaźniki krwinek czerwonych (średnia objętość krwinki czerwonej (MCV, ang. *Mean Corpuscular Volume*), średnia zawartość hemoglobiny w krwince (MCH, ang. *Mean Corpuscular Hemoglobin*));
- ⊕ bezwzględną liczbę retykulocytów;
- ⊕ stężenie ferrytyny w surowicy;
- ⊕ stężenie żelaza w surowicy oraz całkowitą zdolność wiązania żelaza (TIBC, ang. *total iron binding capacity*) – wartości te służą obliczeniu stopnia wysycenia transferrynt żelazem (TSAT, ang. *transferrin saturated with iron*, $TSAT = \text{stężenie żelaza w surowicy} \times 100 \times TIBC^{-1}$);
- ⊕ stężenie witaminy B₁₂ w surowicy;
- ⊕ stężenie kwasu foliowego w surowicy [PTN 2021].

Jeżeli stopień niedokrwistości jest nieadekwatnie duży w stosunku do wielkości upośledzenia czynności nerek, należy wykonać rozszerzone badania diagnostyczne. Rodzaj wykonywanych badań powinien być uzależniony od sytuacji klinicznej chorego, gdyż niedokrwistość może mieć wiele przyczyn, dlatego należy wykluczyć inne powody niż PChN [PTN 2021, Taliercio 2010]. Po rozpoznaniu niedokrwistości, a przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem ESAs, należy wdrożyć leczenie wszystkich przyczyn anemii, na przykład niedoboru żelaza lub stanów zapalnych.[Więcek 2015].

Rysunek 1. Diagnostyka niedokrwistości w PChN



Źródło: *Taliercio 2010*

Diagnostyka i leczenie niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek. ESA – czynniki stymulujące erythropoezę, TIBC/TSAT – całkowita zdolność wiązania żelaza/wysycenie transferyny

Istotnym aspektem dotyczącym wielu chorych z PChN i niedokrwistością jest **niedobór żelaza**, uniemożliwiający wytworzenie wystarczającej liczby czerwonych krwinek. Do jego przyczyn zalicza się:

- ⊗ niewystarczającą podaż żelaza w diecie;
- ⊗ zaburzenia wchłaniania;
- ⊗ przewlekłe krwawienie;
- ⊗ utajony nowotwór przewodu pokarmowego.

Markerem całkowitej ilości zgromadzonego żelaza jest ferrytyna, natomiast jego wykorzystanie warunkowane jest obecnością transferyny, czyli białka transportującego żelazo do szpiku kostnego. Ze względu na fakt, iż PChN sprzyja występowaniu stanów zapalnych, które z kolei ograniczają możliwość korzystania z zapasów żelaza, u chorych z przewlekłą chorobą nerek zalecane jest utrzymywanie dużych stężeń żelaza. Niedobór żelaza u chorych z PChN określany jest jako bezwzględny, gdy stężenie ferrytyny wynosi poniżej 100 ng/ml, a wysycenie

transferyny (odsetek całkowitej ilości żelaza związany z transferyną, będący wskaźnikiem możliwości wykorzystania zapasów żelaza) poniżej 20% [Talierci 2010].

Zgodnie z zaleceniami wydanymi w 2012 roku przez KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) u chorych z PChN i rozpoznaną niedokrwistością (niezależnie od wieku i stopnia zaawansowania PChN) w ocenie niedokrwistości należy uwzględnić pełną morfologię krwi (CBC, ang. *complete blood count*), która powinna obejmować oznaczenie stężenia Hb, wskaźniki krwinek czerwonych, liczbę i rozmaz krwinek białych oraz liczbę płytek krwi. Pełna morfologia krwi (CBC) dostarcza informacji o zaawansowaniu niedokrwistości i adekwatności funkcji szpiku kostnego. Natomiast, nasilenie niedokrwistości najlepiej ocenia się mierząc stężenie Hb.

Oprócz stężenia Hb, pozostałe wyniki CBC również mogą dostarczyć ważne informacje kliniczne, bowiem niedokrwistość w PChN jest hipoproliferacyjna oraz zasadniczo normochromiczna i normocytarna, co sprawia, że pod tym względem jest morfologicznie nie do odróżnienia od niedokrwistości w chorobach przewlekłych. Niedobory kwasu foliowego lub witaminy B₁₂ mogą prowadzić do makrocytozy, podczas gdy niedobór żelaza lub dziedziczne zaburzenia tworzenia Hb mogą powodować mikrocytozę. Niedobór żelaza, zwłaszcza długotrwały, wiąże się z hipochromią. Makrocytoza z leukopenią lub małopłytkowością sugeruje uogólnione zaburzenie hematopoezy wywołane przez toksyny (np. alkohol), niedobory żywieniowe (niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego) lub mielodysplazję. W takim przypadku wskazana może być dalsza ocena diagnostyczna. Niska aktywność erytropoetyczna charakteryzująca niedokrwistość w PChN odpowiada niewystarczającej stymulacji erytropoetyny. Stężenia erytropoetyny nie są rutynowo wykorzystywane do odróżniania niedoboru erytropoetyny od innych przyczyn niedokrwistości u chorych z PChN w większości sytuacji klinicznych i generalnie nie zaleca się ich pomiaru. Efektywną aktywność proliferacyjną erytropoezy najprościej ocenia się przez określenie bezwzględnej liczby retikulocytów. Nieprawidłowości liczby białych krwinek i rozmazu lub liczby płytek krwi nie są typowe dla niedokrwistości w PChN i powinny skłaniać do zbadania innych procesów. Liczba retikulocytów, którą można określić za pomocą automatycznego badania CBC, może być wysoka u chorych z aktywną utratą krwi lub hemolizą i może być niska w przypadku hipoproliferacyjnej erytropoezy z niedokrwistością [KDIGO 2012].

Niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ są rzadkimi, ale ważnymi przyczynami uleczalnej niedokrwistości, zwykle związanej ze wskaźnikami makrocytowymi czerwonych krwinek. Ograniczone dane wskazują na występowanie niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego u

≤10% chorych po hemodializie, przy czym częstość występowania u chorych z PChN nie jest znana. Niemniej jednak, ponieważ niedobory te są łatwe do uzupełnienia, a w przypadku witaminy B₁₂ mogą wskazywać na inne procesy chorobowe leżące u podstaw choroby, ocena poziomu kwasu foliowego i witaminy B₁₂ jest ogólnie uważana za standardowe elementy oceny niedokrwistości, zwłaszcza w obecności makrocytozy [KDIGO 2012].

Inne badania, oprócz tych wskazanych powyżej, mogą być odpowiednie u poszczególnych chorych i w określonych warunkach klinicznych. Przykładowo pomiar białka C-reaktywnego (CRP) o wysokiej czułości może być wskazany, jeśli problemem jest utajone zapalenie. W niektórych krajach i/lub u chorych o określonej narodowości lub pochodzeniu etnicznym odpowiednie może być badanie w kierunku hemoglobinopatii, pasożytów i innych schorzeń [KDIGO 2012].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Niedokrwistość dotyczy około 90% chorych ze schyłkową postacią przewlekłej choroby nerek. Pojawia się w 2. i 3. stadium PChN, gdy wartość filtracji kłębuszkowej wynosi poniżej 70 ml/min u mężczyzn i poniżej 50 ml/min u kobiet. Niedokrwistość jest natomiast stałym elementem obrazu klinicznego PChN, gdy wielkość filtracji wynosi 25–30 ml/min. Nieleczona niedokrwistość prowadzi do uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego, przede wszystkim poprzez zmniejszanie oporu obwodowego oraz wtórną aktywację układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron. Obserwowany jest przerost lewej komory serca (skorelowany z obniżaniem się wartości filtracji kłębuszkowej), rozwój choroby wieńcowej oraz postępująca niewydolność serca. Patologie w obrębie układu sercowo-naczyniowego prowadzą do hipoperfuzji nerek i dalszego zmniejszania filtracji kłębuszkowej, co w efekcie nasila już istniejące zmiany w sercu i naczyniach [Donderski 2009, Szczyra 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Niedokrwistość u osób z przewlekłą chorobą nerek jest istotnym problemem klinicznym. Nieleczona prowadzi do wielu powikłań, w tym do uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego, zwiększając tym samym ryzyko zgonu. Do powikłań niedokrwistości u chorych na PChN zalicza się:

- ⊗ uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego:
 - ⊗ przerost koncentryczny i ekscentryczny lewej komory;
 - ⊗ kardiomiopatia;
 - ⊗ przewlekła niewydolność serca;
 - ⊗ choroba wieńcowa;
 - ⊗ miażdżyca tętnic kończyn dolnych;
 - ⊗ choroba naczyniowa mózgu;
 - ⊗ zaburzenia rytmu i nagłe zgony sercowe;
- ⊗ zaburzenia hormonalne:
 - ⊗ zaburzenia miesiączkowania, pogorszenie funkcji seksualnych;
- ⊗ zaburzenia odpowiedzi immunologicznej;
- ⊗ progresja przewlekłej choroby nerek;
- ⊗ pogorszenie jakości życia chorych;
- ⊗ zwiększenie liczby hospitalizacji;
- ⊗ zwiększenie konieczności przetoczeń krwi i immunizacji chorych [Donderski 2009].

Istotne jest wczesne rozpoznanie niedokrwistości – choroba daje wyraźne objawy kliniczne w okresie zaawansowanej PChN, natomiast we wczesnych jej stadiach chorzy często nie odczuwają objawów niedoboru żelaza. Sytuację dodatkowo utrudnia fakt częstej adaptacji chorych do zmniejszającego się stężenia hemoglobiny [Donderski 2009].

Zasadniczą przyczyną zgonu u chorych z przewlekłą chorobą nerek są choroby układu krążenia. U osób z PChN i niedokrwistością względne ryzyko zgonu wzrasta dwukrotnie, a u chorych ze współistniejącymi chorobami układu krążenia – trzykrotnie [Taliercio 2010]. Ryzyko chorób serca jest także istotnie zwiększone wśród chorych poddawanych terapii nerkozastępczej, u których istnieje podwyższone prawdopodobieństwo wystąpienia sztywności tętnic, szybkiego rozwoju miażdżycy oraz zwapnienia naczyń krwionośnych. W populacji chorych z PChN i niedokrwistością obserwuje się również zwiększone ryzyko wystąpienia udarów mózgu oraz chorób naczyń obwodowych [Donderski 2009, Hanna 2021].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

U chorych z przewlekłą chorobą nerek i stwierdzoną niedokrwistością zaleca się regularne wykonywanie morfologii krwi – u osób niedializowanych z PChN stadium 3-5 oraz u chorych z PChN w stadium 5, dializowanych metodą dializy otrzewnowej – co 3 miesiące (lub częściej, według potrzeb). Chorzy z 5 stadium przewlekłej choroby nerek leczeni za pomocą cyklicznych

hemodializ powinni być poddawani comiesięcznemu badaniu morfologii krwi, natomiast o częstotności badania u chorych z rozpoznaną niedokrwistością, którzy nie byli dotychczas leczeni czynnikami stymulującymi erytropoezę decyduje lekarz na podstawie obrazu klinicznego. Po rozpoczęciu terapii ESAs oznaczenie stężenia hemoglobiny we krwi powinno odbywać się przynajmniej raz w miesiącu u chorych niedializowanych, natomiast u chorych poddawanych dializom – przynajmniej raz na 3 miesiące. Oznaczanie stężenia Hb częstsze niż co 2 tygodnie wydaje się nie mieć uzasadnienia [Więcek 2015].

Zgodnie z zaleceniami wydanymi w 2012 roku przez KDIGO nasilenie niedokrwistości najlepiej ocenia się mierząc stężenie Hb, a nie hematokrytu. Ten ostatni pomiar jest stosunkowo niestabilnym analitem, a jego oznaczenie nie jest standaryzowane i jest zależne od urządzenia analitycznego, ponieważ jest uzyskiwane pośrednio przez zautomatyzowane analizatory [KDIGO 2012].

Istnieją dwa ważne i odrębne aspekty oceny badania stanu żelaza: obecność lub brak żelaza zapasowego oraz dostępność żelaza wspomagającego erytropoezę. Oznaczenie poziomu ferrytyny jest najczęściej stosowane do określenia ilości żelaza zapasowego. Z kolei wysycenie transferyny (TSAT) jest najczęściej stosowaną miarą dostępności żelaza do wspomaganie erytropoezy. Na stężenie ferrytyny w surowicy wpływa stan zapalny, w związku z tym jej wartości należy interpretować ostrożnie u chorych z PChN, zwłaszcza dializowanych, u których może występować subkliniczny stan zapalny. Inne testy na oznaczenie poziomu żelaza, takie jak procent hipochromicznych czerwonych krwinek i zawartość Hb w retikulocytach, mogą być stosowane zamiast lub dodatkowo do oznaczenia TSAT i poziomu ferrytyny, jeśli są dostępne. Nie wykazano jednak, aby pomiary stężenia hepcydyny były klinicznie przydatne lub lepsze od bardziej standardowych badań na oznaczenie poziomu żelaza u chorych z PChN [KDIGO 2012].

Ponadto, w wytycznych *KDIGO 2012* wskazano, że ocenę poziomu żelaza na podstawie wartości TSAT i poziomu ferrytyny należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 3-miesięcznych podczas terapii ESA, włączając przy tym decyzję o rozpoczęciu lub kontynuacji terapii żelazem. Należy częściej monitorować poziom żelaza (TSAT i ferrytyna) podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki ESA, w przypadku utraty krwi, monitorowania odpowiedzi po dożylnym podaniu żelaza oraz w innych sytuacjach, w których zapasy żelaza mogą zostać wyczerpane [PTN 2021, KDIGO 2012].

Należy zwrócić uwagę, że chorzy z PChN, u których stwierdzono niedokrwistość mają zazwyczaj niższe wyniki w odniesieniu do jakości życia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*) w porównaniu do chorych z PChN bez niedokrwistości. Współistniejące PChN i niedokrwistość mogą mieć wpływ na HRQoL chorego, podobnie jak inne choroby przewlekłe, takie jak cukrzyca, padaczka czy niektóre nowotwory [Eriksson 2016]. HRQoL zmniejsza się wraz ze wzrostem zaawansowania PChN i/lub obecnością niedokrwistości, niedożywienia, nadciśnienia, cukrzycy lub chorób układu krążenia w wywiadzie [Tajima 2010].

Jednym z najczęściej stosowanych instrumentów pomiaru jakości życia jest *Euro – Quality of Life Questionnaire* (EQ-5D, wersja EQ-5D-3L lub EQ-5D-5L). EQ-5D to składający się z dwóch części ogólny kwestionariusz, który stosuje się u osób powyżej 12. roku życia. W pierwszej części kwestionariusza oceniany jest stan zdrowia chorego na podstawie 5 kategorii: sprawność fizyczna, samoopieka, codzienna aktywność, ból i dyskomfort, przygnębienie i depresja. Chory może udzielić w każdym pytaniu jednej z 5 (w wersji EQ-5D-5L) możliwych odpowiedzi: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub niemożność wykonywania danych czynności. Druga część kwestionariusza (EQ-VAS) opiera się na wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*), za pomocą której respondent może ocenić swój obecny stan zdrowia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Kwestionariusza EQ-5D dostarcza danych, które umożliwiają porównanie stanów zdrowia chorych cierpiących na daną jednostkę chorobową z oceną jakości życia całej populacji [AOTMiT 2019, Tajima 2010].

Do innych wiarygodnych i zatwierdzonych narzędzi stosowanych w ocenie jakości życia związanej ze zdrowiem w PChN ze stwierdzoną niedokrwistością należą skale SF-36 (ang. *The Medical Outcomes Study 36-Items Short –Form Health Surve*) oraz FACT-An (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia*) [Finkelstein 2018].

Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pytań obejmujących 11 kategorii, które pozwalają wyróżnić 8 aspektów jakości życia, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność, funkcjonowanie społeczne, stan emocjonalny oraz psychiczny. Kategorie zgrupowane są w dwie skale: fizyczną (PCS, ang. *Physical Component Summary*) i psychiczną (MCS, ang. *Mental Component Summary*). Sposób odpowiedzi na poszczególne pytania jest różnorodny począwszy od odpowiedzi typu dychotomicznego czyli tak bądź nie, po 3-, 5- i 6-stopniową skalę Likerta. Uzyskany wynik po zsumowaniu punktów znajduje się w przedziale od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Jest to

jedna z najczęściej stosowanych metod do oceny ogólnej QoL chorych, a także do oceny QoL w specyficznych populacjach [AOTMiT 2019, Finkelstein 2018].

Ogólna skala FACT oraz skala FACT-An – Niedokrwistość i Zmęczenie (ang. *FACT Anemia and Fatigue*) stanowią przydatne narzędzia oceny jakości życia chorych z niedokrwistością związaną z PChN. Ogólna skala FACT (FACT-General, FACT-G) składa się z 27 pytań, w których wyróżniono 4 aspekty jakości życia, takie jak: stan fizyczny (7 pytań), funkcjonowanie (7 pytań), funkcjonowanie społeczne/rodzinne (7 pytań) oraz stan emocjonalny (6 pytań). Skala FACT-An obejmuje dodatkowo 13 pytań specyficznych dla zmęczenia (podskala zmęczenia) oraz dodatkowe 7 pytań specyficznych dla niedokrwistości. Wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. U chorych z PChN, trzypunktowy lub większy wzrost został zidentyfikowany jako klinicznie istotna poprawa wyniku podskali FACT dotyczącej zmęczenia, a co najmniej ≥ 4 pkt wzrost jako istotna poprawa w podskali dotyczącej niedokrwistości [Finkelstein 2018].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Do analizy włączono punkty końcowe obejmujące:

- ⊗ stężenie hemoglobiny;
- ⊗ wskaźniki gospodarki żelaza (stężenie ferrytyny, transferyny, żelaza w surowicy, stopień wysycenia transferyny żelazem (TSAT));
- ⊗ jakość życia;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Przewlekła choroba nerek dotyczy 5-11% populacji Europy i niespełna 15% populacji USA. Aktualnie jest nią dotkniętych około 700 milionów osób na świecie, a częstość jej występowania stale rośnie [EMA EPAR 2021, Ishii 2021].

Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek może dotyczyć nawet 2/3 chorych we wczesnych stadiach niewydolności nerek. Częstość jej występowania rośnie wraz z nasileniem PChN.

Zgodnie z analizą NHANES¹, 15,4% chorych z przewlekłą chorobą nerek cierpi na niedokrwistość, a odsetek ten wśród chorych w stadium 3, 4 i 5 PChN wynosi odpowiednio 17,4%, 50,3% i 53,4%. Częstość występowania anemii wzrasta także z wiekiem chorego i wynosi około 28% wśród chorych w wieku 18-63 lat i nieco ponad 50% u chorych starszych niż 66 lat (wartości te podano dla niedializowanych chorych z przewlekłą chorobą nerek zamieszkujących USA) [Hanna 2021]. Natomiast, dane gromadzone przez nefrologów z Europy Zachodniej wskazują, że 67% niedializowanych chorych z PChN w stadium 3 lub 4 cierpi na postać umiarkowaną do ciężkiej niedokrwistości (Hb <10 g/l), natomiast postać ciężka anemii (Hb <8 g/dl) dotyczy 11% wspomnianej grupy chorych. Wśród chorych wymagających dializ niedokrwistość obserwowana jest u 90% populacji [EMA EPAR 2021].

Zgodnie z wynikami badania „Występowanie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek w Polsce i adekwatność jej leczenia u pacjentów niedializowanych” wykonanego na reprezentatywnej grupie 887 chorych uzyskano następujące dane: 168 chorych (19%) miało niedokrwistość i nie było leczonych ESA, w tym 17% w stadium G4 i 31% w stadium G5. Ponadto co czwarty chory uwzględniony w badaniu i otrzymujący suplementację żelaza miał stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl (22% w stadium G4, 39% w stadium G5). Przeprowadzone badanie wskazało, że w Polsce około 13 tys. chorych może wymagać leczenia czynnikami ESA, czyli osiem-dziewięć razy więcej niż jest obecnie leczonych w Programie lekowym B.37 (ok 1 500 chorych) [Raport ze spotkania ekspertów 2021].

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego [BIA Evrenzo®].

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek zwiększa chorobowość i śmiertelność związaną z przyczynami sercowo-naczyniowymi, wydłuża także czas hospitalizacji chorych wymagających opieki szpitalnej. Choroba pogarsza znacznie jakość życia chorych [Donderski 2009]. Powikłania sercowo-naczyniowe wynikające z niedokrwistości w PChN w zasadniczy sposób wpływają na spadek jakości życia oraz produktywności chorego. Porównanie wyników kwestionariusza EQ-5D wskazało na istotnie statystycznie niższą jakość życia związaną ze zdrowiem (współczynnik wizualnej skali analogowej: -5,68, p=0,028) oraz produktywnością

¹ NHANES – narodowy kwestionariusz dotyczący badania zdrowia i odżywiania (ang. *National Health and Nutrition Examination Survey*)

(współczynnik pogorszenia aktywności: 8,04, $p=0,032$) u chorych z powikłaniami sercowo-naczyniowym oraz z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek w porównaniu do chorych z PChN, ale bez niedokrwistości [Hanna 2021].

W badaniu *ARIC* wykazano skorygowane ryzyko względne śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn związane z umiarkowanie obniżoną w porównaniu z prawidłową czynnością nerek (GFR 30-59 vs 90 ml/min na 1,73 m²) wynosiło odpowiednio 1,7 (95% CI: 1,3; 2,2) oraz 3,5 (95% CI: 2,4; 5,1) w przypadku obecności niedokrwistości ($p = 0,001$) [Astor 2006]. Potwierdza to inne badanie z udziałem chorych z PchN, w którym niedokrwistość była związana z 65% wzrostem ryzyka śmiertelności z wszystkich przyczyn w porównaniu z chorymi bez niedokrwistości (HR: 1,65 (95% CI: 1,35; 2,02)) [Weiner 2005].

Powszechna częstość występowania niedokrwistości w PChN stanowi wyzwanie kliniczne i ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek o nasileniu umiarkowanym i z ciężką niedokrwistością wymagają hospitalizacji znacznie częściej niż osoby z PChN, ale bez współistniejącej anemii. Roczny koszt opieki nad chorymi z niedokrwistością i przewlekłą chorobą nerek wynosi w USA 3800-4800 dolarów/pacjentomiesiąc, a koszt opieki nad chorym generuje miesięcznie koszt ponad trzykrotnie wyższy niż opieka nad chorym z analogicznym stopniem zaawansowania PChN, ale bez niedokrwistości [Hanna 2021].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych.

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Nefrologiczne opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. W celu przedstawienia jak najbardziej aktualnych zaleceń dotyczących leczenia niedokrwistości zdecydowano na włączenie dokumentów wydanych od 2010 roku włącznie².

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
RA	2020 [RA 2020]	Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.
NICE	2015 [NICE 2015]	Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.
ERBP	2013 [ERBP 2013]	Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.
KDIGO	2012 [KDIGO 2012]	Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.

Wytyczne polskie

Organizacja ⁴	Rok wydania	Cel
PTN	2021 [PTN 2021]	Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.

Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek polega na podawaniu czynników pobudzających erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA) takich jak epoetyna alfa, epoetyna beta, darbepoetyna alfa czy glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi.

²W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono dokumenty wydane przez organizacje *Renal Association* (RA) oraz Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) odpowiednio z 2017 oraz 2015 roku, jednakże odstąpiono od ich opisu ze względu na dostępność zaktualizowanych wersji dokumentów z 2020 roku w przypadku organizacji RA oraz 2021 roku w przypadku PTN

³ERBP, ang. *The European Renal Best Practice* – europejska grupa do spraw najlepszej praktyki nefrologicznej; KDIGO, ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – organizacja non-profit opracowująca i wdrażająca wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w chorobach nerek; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; RA, ang. *Renal Association* – stowarzyszenie nefrologiczne

⁴Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

Ponieważ nie ma dowodów na rozróżnienie ESA pod względem skuteczności (wszystkie dostępne produkty są skuteczne przy podawaniu zgodnie z zaleceniami producentów), rodzaj ESA stosowany podczas leczenia, należy wybrać biorąc pod uwagę stan chorych (dializowani lub niedializowani), drogę podania, preferencje chorych i lokalnie dostępne ESA.

Stosowanie preparatów żelaza jest ważnym elementem w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN, gdyż u chorych tych często występuje zarówno bezwzględny, jak i czynnościowy niedobór tego pierwiastka w organizmie. Duże znaczenie ma ustalenie stopnia niedoboru żelaza, gdyż po wykryciu niedostatecznych zapasów żelaza odpowiednie leczenie w istotny sposób przyczynia się do wyrównania niedokrwistości oraz zmniejszenia zapotrzebowania na czynniki stymulujące erytropoezę lub też konieczność przetaczania krwi. U chorych z PChN leczonych zachowawczo oraz dializowanych otrzewnowo często wystarczającym sposobem uzupełnienia zapasów żelaza jest doustne podawanie preparatów tego pierwiastka.

Dożylnie preparaty żelaza powinny być przeznaczone dla chorych, którzy nie tolerują nawet niewielkich dawek żelaza podawanych drogą doustną oraz dla tych chorych, u których utrata krwi jest większa niż możliwości absorpcji żelaza z przewodu pokarmowego. Równocześnie na podstawie wyników metaanalizy wykazano, że preparaty żelaza podawane dożylnie pozwalają na bardziej skuteczne leczenie niedokrwistości niż preparaty żelaza podawane doustnie.

Przetoczenie krwi nie jest zalecane jako terapia pierwszego wyboru. W decyzji należy wziąć pod uwagę objawy danego chorego, jakość życia, szansę na udane przeszczepienie nerki w przyszłości, poziom Hb, ryzyko i korzyści płynące z przetoczenia czerwonych krwinek. Przetoczenie krwi należy rozważyć w przypadku rygorystycznie określonych wskazań tj. bardzo niskie poziomy Hb (wartości Hb ≤ 7 g/dl lub Hb ≤ 8 g/dl u chorych pooperacyjnych i z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową), wyraźne objawy związane z niedokrwistością, oporność na ESAs czy znaczne ryzyko związane z terapią ESAs.

Zgodnie z wytycznymi PTN z 2021 roku dostępne są obiecujące wyniki badań dla nowej grupy leków inhibitorów hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI, ang. *prolyl hydroxylase inhibitor - hypoxia inducible factor*), do których należy roksadustat. Leki z tej grupy powodują zwiększanie stężenia erytropoetyny w surowicy, które jednak utrzymane jest w granicach zbliżonych do poziomów fizjologicznych, w odróżnieniu od bardzo wysokich i niefizjologicznych stężeń erytropoetyny w surowicy obserwowanych po stosowaniu ESAs. W następstwie stosowania HIF-PHI oprócz wzrostu syntezy erytropoetyny, obserwuje się również

zwiększenie wchłaniania żelaza w przewodzie pokarmowym (nawet w przypadku współistniejących stanów zapalnych), wzrost ekspresji receptora dla erytropoetyny w tkankach oraz wzrost liczby receptorów dla transferryny na proerytocytach, co umożliwia wykorzystanie żelaza przez te komórki w procesie erythropoezy. Leki z grupy HIF-PHI nie wymagają przechowywania w warunkach niskich temperatur, jak to ma miejsce w przypadku ESAs.

Należy również podkreślić, że przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania erytropoetyny po ich zastosowaniu.

Nie zaleca się stosowania suplementów witaminy C, kwasu foliowego lub karnityny oraz androgenów jako adiuwantów w leczeniu niedokrwistości PChN. Jednocześnie polskie wytyczne wskazują na fakt, iż witamina C w dawce 250 mg może poprawić wchłanianie preparatów żelaza z przewodu pokarmowego.

Szczegółowe informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
PTN 2021	Roksdustat	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ aktualnie prowadzone są badania kliniczne (część z nich została już zakończona) z zastosowaniem kilku, podawanych doustnie preparatów PHI: wadadustatu (AKB-6548), daprodustatu (GSK-1278863), roksadustatu (FG-4592) i molidustatu (BAY 85-3934), enarodustatu (JTZ-951); ⊗ najbardziej zaawansowane są badania prowadzone dla 3 doustnych czynników stymulujących erytropoezę: <ul style="list-style-type: none"> • roksadustatu: zakończone badania 3 fazy u chorych dializowanych i w okresie nie wymagającym dializoterapii. Preparat zarejestrowany już w Chinach (dla chorych niedializowanych i dializowanych) i w Japonii (dla chorych dializowanych)⁶; • wadadustatu (zakończono badania 3 fazy u chorych dializowanych (u chorych rozpoczynających dializy i w okresie odległym dializoterapii) oraz u chorych nie wymagających dializoterapii) • daprodustatu (zakończono badania 3 fazy u chorych dializowanych (u chorych rozpoczynających dializy i w okresie odległym dializoterapii). U chorych nie wymagających dializoterapii – badanie 3 fazy w toku. Preparat zarejestrowany w Japonii); ⊗ opublikowane wyniki badań są bardzo zachęcające i wskazują na wysoką skuteczność tych cząsteczek w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej (uzyskane wyniki nie są gorsze, a niekiedy nawet lepsze w porównaniu do dotychczas stosowanych ESAs); ⊗ przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a także bardziej fizjologiczny profil wydzielania EPO po ich zastosowaniu; 	<p style="text-align: center;"><u>Roksdustat</u></p> <p>Brak refundacji ze środków publicznych w Polsce.</p> <p style="text-align: center;"><u>Glukonian żelaza</u></p> <p>Brak refundacji ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych</p> <p style="text-align: center;"><u>Cukrzan żelaza</u></p> <p>Brak refundacji ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karboksymaltoza żelazowa</u></p> <p>Brak refundacji ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Izomaltozyd żelaza</u></p>

⁵ Opracowane na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r. [Wykaz leków refundowanych] oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ

⁶ Obecnie roksadustat zarejestrowany jest w Japonii zarówno dla chorych dializowanych, jak i niedializowanych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ bardzo ważna jest ocena bezpieczeństwa w związku z zastosowaniem tych cząsteczek w szerokiej praktyce klinicznej, szczególnie uwzględniając fakt, że PHI mogą zwiększać ekspresję bardzo licznych genów z potencjalnie niekorzystnymi następstwami.⁷ 	Brak refundacji ze środków publicznych w ramach Wykazu leków refundowanych.
PTN 2021	Czynniki stymulujące erytropoezę (ESAs)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przed rozpoczęciem terapii ESAs, należy usunąć wszystkie możliwe do skorygowania przyczyny niedokrwistości; ⊗ należy rozważyć potencjalne korzyści, tj. zmniejszenie liczby przetoczeń krwi i objawów klinicznych niedokrwistości oraz ryzyko powikłań terapii; ⊗ zaleca się indywidualną kwalifikację do leczenia ESA u niektórych chorych z Hb >10,0 g/dl, jeśli może to wpłynąć korzystnie na jakość życia; ⊗ u chorych z małym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych (w młodym wieku, nieobciążonych chorobami towarzyszącymi, leczonych zachowawczo) oraz u chorych z objawami niedokrwiennej choroby serca indukowanymi niedokrwistością, początek terapii ESAs można rozważyć już przy wyższych stężeniach Hb we krwi, ale nie przekraczających 12 g/dl; ⊗ u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych, w tym również u chorych z bezobjawową chorobą serca, leczenie ESAs powinno być rozpoczęte przy stężeniu Hb we krwi 9-10 g/dl; ⊗ u chorych z PChN nie zaleca się podawania ESAs w celu utrzymania stężenia Hb we krwi >11,5 g/dl; ⊗ wstępna dawka ESAs powinna być ustalona indywidualnie, w zależności od stężenia Hb we krwi, masy ciała chorego oraz sytuacji klinicznej; ⊗ zaleca się raczej zmniejszanie dawki niż odstawianie ESAs, gdy obserwuje się zbyt szybki wzrost stężenia Hb lub wskazane jest obniżenie stężenia Hb; ⊗ zalecane początkowe dawki ESAs: <ul style="list-style-type: none"> • epoetyna alfa, epoetyna beta – 20-50 IU/kg/mc 3x w tyg., zazwyczaj: dla chorych 60 kg 3 x 2000 IU na tydzień; • darbepoetyna alfa – 0,45 µg/kg/mc 1x w tyg, lub 0,75 µg/kg m.c. 1 x na 2 tyg., zazwyczaj: dla chorych 60 kg 20 µg 1x na tydzień; 	<p>Podanie dożylnych preparatów żelaza związane jest z koniecznością hospitalizacji. W związku z tym jest ono rozliczane w ramach hospitalizacji.</p> <p>Epoetyna alfa</p> <p>Program lekowy: B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18);</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatnie.</p> <p>Epoetyna beta</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Załącznik C.0.05. ⊗ Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji: m.in. leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci; ⊗ Poziom odpłatności: Bezpłatnie. <p>Darbepoetyna alfa</p>

⁷ Ocena bezpieczeństwa przeprowadzona przez EMA w 2021 po opublikowaniu wytycznych PTN 2021 wykazała korzystny stosunek korzyści do ryzyka stosowania roksadustatu w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> • glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta – 0,6 µg/kg/mc 1x na 2 tyg. lub 1,2 µg/kg/mc 1x 4 tyg., zazwyczaj: dla chorych 60 kg 30-40 µg 1x na 2 tygodnie; ⊗ u chorych z PChN niedializowanych i leczonych metodą dializy otrzewnowej ESAs powinny być podawane podskórnie; ⊗ częstość podawania ESAs powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania PChN, rodzaju terapii nerkozastępczej, przewidywanej skuteczności terapii, tolerancji przez chorego i jego preferencji oraz od rodzaju ESAs; ⊗ w przypadku oporności na leczenie ESA u chorych na PChN zalecane jest u utrzymywanie zakresu stężeń hemoglobiny w zakresach 11-12 g/dl i nie przekraczanie wartości 13 g/dl. Cel ten powinien być osiągnięty jak najmniejszymi dawkami ESAs; ⊗ po wykluczeniu/wyleczeniu wszystkich przyczyn mogących powodować oporność na ESAs, w tym przede wszystkim niedoboru żelaza, obecności zakażenia, niedostatecznej dawki dializy oraz zaawansowanej postaci nadczynności przytarczyc podawanie ESAs powinno być wstrzymane, bądź utrzymane w zmniejszonych dawkach w celu ograniczenia konieczności przetoczeń krwi. 	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ Załącznik C.0.03. ⊗ Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania m.in. Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci; ⊗ Poziom odpłatności: Bezpłatnie; <p>Program lekowy: B.37. Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18);</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatnie.</p> <p><u>Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta</u></p> <p>Brak refundacji ze środków publicznych w Polsce.</p> <p><u>Przetoczenie krwi</u></p> <p>Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ].</p>
RA 2020		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie ESAs należy oferować chorym, którzy mogą odnieść korzyści pod względem jakości życia i sprawności fizycznej oraz uniknąć przetoczenia krwi, zwłaszcza u chorych uznanych za odpowiednich do przeszczepu [1B]; ⊗ wybór ESAs powinien być oparty na lokalnie dostępnych ESAs [1B]; ⊗ chorzy powinni osiągnąć poziom Hb 100-120 g/l⁸ (w przypadku dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥2 lat) [2B]; ⊗ początkowa dawka ESAs powinna być określana na podstawie poziomu Hb chorego, docelowego poziomu Hb, obserwowanego tempa wzrostu poziomu Hb i okoliczności klinicznych [2B]; ⊗ droga podania ESAs powinna zostać określona na podstawie stopnia zaawansowania PChN, okoliczności leczenia, skuteczności, bezpieczeństwa i klasy zastosowanych ESAs. Podanie podskórne jest postępowaniem z wyboru u chorych niepoddawanych hemodializie, podawanie dożylnie może być wygodniejsze u chorych poddawanych hemodializie [2B]; 	

⁸zakres Hb dotyczy wyłącznie chorych otrzymujących ESAs i nie należy go stosować w leczeniu niedoboru żelaza u chorych otrzymujących żelazo bez stosowania ESAs [2B]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość podawania powinna być uzależniona od stopnia zaawansowania PChN, sposobu leczenia i klasy ESAs. Zleca się rzadsze podawanie długo działających ESAs – leczenie z wyboru u chorych z PChN niepoddanych dializie [2B]; ⊗ należy rozważyć dostosowanie dawek, gdy Hb wynosi <105 lub >115 g/l u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥2 lat w celu zrównoważenia korzyści i bezpieczeństwa wynikających ze stosowania leku (próg interwencji: średnia 110 g/l, zakres 100-120 g/l) [2B]; ⊗ dawki ESAs powinny być zmniejszane, a nie wstrzymywane, gdy osiągnięte się pożądane obniżenie poziomu Hb [2B]; ⊗ podawanie ESAs u chorych zależnych od ESA powinno być kontynuowane podczas ostrej choroby, zabiegów chirurgicznych lub z jakiegokolwiek innej przyczyny hospitalizacji, chyba że istnieje wyraźne przeciwwskazanie, takie jak nadciśnienie przyśpieszone [2B]; ⊗ należy zachować szczególną ostrożność przy zalecaniu terapii ESA chorym z PChN z udarem mózgu lub nowotworem złośliwym (szczególnie z aktywnym nowotworem złośliwym) w wywiadzie, w przypadku gdy spodziewanym wynikiem jest wyleczenie [2C]. 	
NICE 2015		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapia ESAs nie powinna być rozpoczynana w przypadku całkowitego niedoboru żelaza bez jednoczesnego opanowania niedoboru; ⊗ w przypadku terapii ESA u chorych z niedoborem żelaza, korzyści i zagrożenia związane z leczeniem należy omówić z chorym lub rodziną/opiekunami chorego; ⊗ należy uzgodnić (i odpowiednio skorygować) drogę podawania ESAs, biorąc pod uwagę: populację chorych (np. chorzy hemodializowani), ból przy podaniu, częstotliwość podawania, styl życia i preferencje chorego, skuteczność (np. podawanie i.v. lub s.c. lub preparaty długo działające w porównaniu z krótko działającymi), koszt; ⊗ należy wziąć pod uwagę fakt, że przy stosowaniu krótko działających ESAs, wstrzyknięcie podskórne pozwala na zastosowanie mniejszych dawek niż podanie dożylnie; ⊗ dawka i częstość ESAs: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zależy od czasu trwania działania i drogi podania ESAs; ⊗ powinna być korygowana aby utrzymać tempo wzrostu Hb między 10-20 g/litr/miesiąc; ⊗ przy określaniu dawki i częstości podawania ESA należy wziąć pod uwagę stężenie Hb oraz: <ul style="list-style-type: none"> • zbadać przyczynę nieoczekiwanej zmiany poziomu Hb (tj. współistniejąca choroba, krwawienie), aby umożliwić interwencję i zoptymalizować poziom żelaza; • należy zwiększyć lub zmniejszyć dawkę i/lub częstotliwość ESAs, gdy pomiary Hb wykraczają poza ustalone granice (zwykle <105 g/litr lub >115 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<p>g/litr) lub gdy tempo zmian Hb sugeruje ustalony trend (np. >10 g/litr/miesiąc);</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ustalając zakres Hb indywidualnie dla każdego chorego z niedokrwistością w przebiegu PChN należy wziąć pod uwagę preferencje chorego, objawy i choroby współistniejące i wymagane leczenie. Wyznacznikiem leczenia niedokrwistości w PChN nie powinien być wyłącznie wiek; ⊗ korekta normalnych poziomów Hb za pomocą ESA nie jest zwykle zalecana: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zazwyczaj utrzymuje się zakres Hb 100-120 g/litr dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku ≥2 lat; ⊗ nie należy zwlekać z dostosowaniem leczenia, aż stężenie Hb wykroczy poza wskazany zakres, należy podjąć działanie, gdy stężenie Hb osiągnie wartość w granicach 5 g/litr od limitów zakresu; ⊗ należy rozważyć zaakceptowanie poziomów Hb poniżej uzgodnionego zakresu, jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wysokie dawki ESAs są wymagane do osiągnięcia zakresu lub ⊗ zakres nie jest osiągnięty pomimo zwiększania dawek ESA; ⊗ należy zoptymalizować poziom żelaza przed lub jednocześnie z rozpoczęciem podawania ESAs oraz podczas leczenia podtrzymującego; ⊗ stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny typu II nie jest wykluczone, ale równocześnie należy rozważyć zwiększenie terapii ESA; ⊗ podczas leczenia i podczas późniejszej oceny, należy wybrać biorąc pod uwagę stan dializowania chorych, drogę podania i lokalną dostępność ESAs. Nie ma dowodów na rozróżnienie ESA pod względem skuteczności; <p><u>oporność na ESAs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości, takich jak współistniejąca choroba lub przewlekła utrata krwi, osoby z niedokrwistością w PChN należy uznać za odporne na ESA, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ założony zakres Hb nie jest osiągnięty pomimo leczenia epoetyną podskórną w dawce ≥300 j.m./kg/tydzień lub epoetyną dożylną ≥450 j.m./kg/tydzień lub 1,5 µg/kg/tydzień darbepoetyny lub ⊗ istnieje ciągła potrzeba podawania wysokich dawek ESA w celu utrzymania założonego zakresu Hb; ⊗ toksyczność glinu należy uznać za potencjalną przyczynę zmniejszonej odpowiedzi na ESA po wykluczeniu innych przyczyn, takich jak współistniejąca choroba i przewlekła utrata krwi; <p><u>ocena czystej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ na wybiórczą aplazję czerwonokrwinkową (PRCA) wskazuje niska liczba retikulocytów wraz z niedokrwistością i obecnością przeciwciał neutralizujących. PRCA należy potwierdzić 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
ERBP 2013		obecnością przeciwciał przeciw erytropoetynie wraz z brakiem proerytroidalnych komórek progenitorowych w szpiku kostnym; <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć skierowanie do specjalisty w przypadku PRCA wywołanej przez ESAs. 	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ podczas oceny stosunku ryzyka do korzyści z terapii ESAs należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka udaru (w tym przebyty udar) oraz obecność czynnego nowotworu złośliwego lub nowotwór złośliwy w przeszłości; <p><u>chorzy niedializowani</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ decyzja o tym, czy i kiedy rozpocząć terapię ESA powinna być zindywidualizowana, biorąc pod uwagę tempo spadku stężenia Hb, wcześniejszą odpowiedź na terapię żelazem, ryzyko konieczności przetoczenia krwi, zagrożenia związane z terapią ESA oraz obecność objawów związanych z niedokrwistością; ⊗ wartości Hb nie powinny rutynowo spadać <10 g/dl; ⊗ terapia ESAs nie powinna być rozpoczynana, jeśli istnieje przejściowa i oczywista przyczyna niedokrwistości, potencjalnie odwracalna (stan zapalny, zakażenia, krwawienie, niedobór żelaza, zabiegi chirurgiczne itp.); ⊗ u chorych niskiego ryzyka (tj. młodszych z bardzo nielicznymi chorobami współistniejącymi) lub u tych, u których można przewidzieć wyraźną poprawę jakości życia, rozpoczęcie terapii ESA można rozważyć przy wyższych wartościach Hb (nie >12 g/dl); ⊗ u chorych wysokiego ryzyka, w tym z bezobjawową chorobą niedokrwienną serca, rozpoczęcie leczenia za pomocą ESA należy rozpocząć przy wartościach Hb 9-10 g/dl, aby utrzymać wartość Hb 10 g/dl podczas leczenia podtrzymującego; ⊗ u chorych z chorobą niedokrwienną serca z nasileniem objawów niedokrwiennych związanych z niedokrwistością można rozważyć rozpoczęcie leczenia ESA przy wyższych stężeniach Hb (>10 g/dl); <p><u>chorzy w stadium 5D</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ decyzję o tym, czy i kiedy rozpocząć terapię ESA należy zindywidualizować, biorąc pod uwagę ryzyko związane z terapią występowanie objawów związanych z niedokrwistością oraz ryzyko konieczności przetoczenia; ⊗ wartości Hb nie powinny rutynowo spadać <10 g/dl. U chorych niskiego ryzyka (tj. młodszych z bardzo nielicznymi chorobami współistniejącymi), u chorych z chorobą niedokrwienną serca z nasilonymi objawami niedokrwiennymi związanymi z niedokrwistością lub u tych, u których można przewidzieć wyraźną poprawę jakości życia, rozpoczęcie terapii można rozważyć przy wyższych wartościach Hb, ale nieprzekraczających 12 g/dl; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z grupy wysokiego ryzyka, w tym z bezobjawową chorobą niedokrwinną serca, leczenie należy rozpocząć przy wartościach Hb 9-10 g/dl, aby utrzymać wartość Hb 10 g/dl podczas leczenia podtrzymującego; <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ leczenie podtrzymujące nie powinno być skierowane na osiągnięcie wartości Hb >13 g/dl; ⊗ zasadnym jest stosowanie terapii ESA w celu ogólnego utrzymania wartości Hb w zakresie 10-12 g/dl (indywidualizując wartość w zakresie docelowym w zależności od występowania chorób współistniejących); ⊗ należy zachować ostrożność u chorych ze specyficznymi czynnikami ryzyka, zwłaszcza u chorych na cukrzycę (objawowa arteriopatía kończyn, udar mózgu lub bezobjawowa choroba niedokrwinną serca, nowotwór) lub u tych, którzy wykazują hiporeaktywność na leczenie ESAs). U tych chorych, jeśli stosuje się terapię ESA, zasadne wydaje się dążenie do niższych poziomów Hb sugerowanego zakresu docelowego (10–12 g/dl). 	
KDIGO 2012		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wykluczenie wszystkich odwracalnych przyczyn niedokrwistości (w tym niedobór żelaza i stany zapalne) przed rozpoczęciem leczenia ESA [brak oceny]; ⊗ przy rozpoczęciu i podtrzymaniu terapii zaleca się rozważenie potencjalnych korzyści wynikających ze zmniejszenia przetoczeń krwi i objawów związanych z niedokrwistością oraz potencjalnego ryzyka u poszczególnych chorych (np. udar, utrata dostępu naczyniowego, nadciśnienie) [1B]; ⊗ zaleca się stosowanie terapii ESA z dużą ostrożnością, jeśli w ogóle, u chorych z aktywnym nowotworem złośliwym – zwłaszcza gdy spodziewanym wynikiem jest wyleczenie – [1B], przebyłym udarem mózgu [1B] lub nowotworem złośliwym w wywiadzie [2C]; ⊗ w przypadku dorosłych chorych niedializowanych ze stężeniem Hb $\geq 10,0$ g/dl (≥ 100 g/l) sugeruje się nie rozpoczynanie terapii ESA [2D]; ⊗ dla dorosłych chorych niedializowanych ze stężeniem Hb $< 10,0$ g/dl (< 100 g/l) sugeruje się, aby decyzja o rozpoczęciu terapii ESA była zindywidualizowana na podstawie tempa spadku stężenia Hb, wcześniejszej odpowiedzi na leczenie żelazem, ryzyka konieczności przetoczenia krwi, ryzyka związanego z terapią ESA oraz występowania objawów przypisywanych niedokrwistości [2C]; ⊗ w przypadku dorosłych chorych w stadium 5 zależnych od dializy sugeruje się stosowanie terapii ESA w celu uniknięcia spadku stężenia Hb poniżej 9,0 g/dl (90 g/l) poprzez rozpoczęcie terapii ESA, gdy stężenie hemoglobiny wynosi 9,0-10,0 g/dl (90–100 g/l) [2B]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ terapię należy indywidualizować, ponieważ niektórzy chorzy mogą uzyskać poprawę jakości życia przy wyższym stężeniu Hb, a terapię ESA można rozpocząć >10,0 g/dl (100 g/l) [brak oceny]; <p><u>leczenie podtrzymujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ sugeruje się, aby ESA nie były stosowane w celu utrzymania stężenia Hb >11,5 g/dl (115 g/l) u dorosłych chorych [2C]; ⊗ konieczna jest indywidualizacja terapii, ponieważ niektórzy chorzy mogą doświadczyć poprawy jakości życia przy stężeniu Hb >11,5 g/dl (115 g/l) i będą akceptować ryzyko związane z leczeniem [brak oceny]; ⊗ nie należy stosować ESA w celu zwiększenia stężenia Hb >13 g/dl (130 g/l) (u wszystkich chorych) [1A]; <p><u>dawkowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ rekomenduje się określenie początkowej dawki ESA na podstawie stężenia Hb chorego, masy ciała i okoliczności klinicznych [1D]; ⊗ rekomenduje się dostosowanie dawki ESA na podstawie stężenia Hb u chorego, szybkości zmian stężenia Hb, aktualnej dawki ESA i okoliczności klinicznych [1B]; ⊗ sugeruje się zmniejszenie dawki ESA zamiast zaprzestania podawania, gdy konieczne jest zmniejszenie stężenia Hb [2C]; ⊗ ponowna ocena dawki ESA, jeśli [brak oceny]: <ul style="list-style-type: none"> • u chorego wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z ESA • chory ma ostrą lub postępującą chorobę, która może powodować hiporeaktywność ESA; <p><u>podanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych niedializowanych i stosujących dializy otrzewnowe w stadium 5 sugerujemy podskórne podanie ESA [2C]; ⊗ określenie częstości podawania ESA powinno odbyć się w oparciu o stadium PChN, leczenie, skuteczność, tolerancję i preferencje chorego oraz rodzaj ESA [2C]; <p><u>wybór ESA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyboru ESA należy dokonać na podstawie równowagi farmakodynamiki, informacji o bezpieczeństwie, danych dotyczących wyników klinicznych, kosztów i dostępności [1D]; ⊗ sugeruje się korzystanie wyłącznie z ESAs, które zostały zatwierdzone przez niezależną agencję regulacyjną. Należy stosować prawdziwe produkty biopodobne [2D]; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<p><u>ocena i korekta utrzymującego się braku osiągnięcia lub utrzymania zamierzonego stężenia hemoglobiny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w początkowej fazie terapii ESA oraz u chorych dializowanych w stadium 5 w fazie podtrzymującej należy mierzyć stężenie Hb co najmniej raz w miesiącu [brak oceny]; ⊗ u chorych niedializowanych, w fazie podtrzymującej należy mierzyć stężenie Hb przynajmniej co 3 miesiące [brak oceny]; ⊗ nie zaleca się powtarzalnego zwiększania dawki ponad dwukrotność początkowej dawki ESA opartej na masie ciała u chorych z hiporeaktywnością ESA⁹ [2D]; ⊗ należy unikać powtarzalnego zwiększania dawki ponad dwukrotność dawki, przy której chorzy byli stabilni (u chorych z nabytą hiporeaktywnością na ESA¹⁰) [2D]; ⊗ u chorych z nabytą hiporeaktywnością na ESA, tj. chorych którzy po leczeniu stabilnymi dawkami ESA wymagali dwukrotnego zwiększenia do 50% ponad dawkę ESA, przy której byli stabilni, aby utrzymać stabilne stężenie Hb [brak oceny], sugeruje się unikanie ponownego zwiększania dawki ESA ponad dwukrotność dawki, przy której chory był w stanie stabilnym [2D]; ⊗ w przypadku chorych, którzy pozostają hiporeaktywni pomimo skorygowania możliwych do leczenia przyczyn, sugeruje się indywidualizację terapii z uwzględnieniem względnego ryzyka i korzyści [2D]: <ul style="list-style-type: none"> • spadku stężenia Hb; • kontynuacji ESA, jeśli jest to konieczne do utrzymania stężenia Hb, z uwzględnieniem wymaganych dawek, oraz • przetoczenia krwi. <p><u>ocena czystej aplazji czerwonych krwinek (PRCA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ chorych należy zbadać pod kątem możliwej PRCA zależnej od przeciwciał, gdy u chorego otrzymującego terapię ESA przez ponad 8 tygodni wystąpią następujące objawy [brak oceny]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ nagły gwałtowny spadek stężenia Hb z szybkością 0,5-1,0 g/dl (5-10 g/l) na tydzień lub konieczność przetoczenia w tempie około 1-2 na tydzień, oraz 	

⁹ Chorych klasyfikuje się jako mających hiporeaktywność na ESA, jeśli po pierwszym miesiącu leczenia ESA nie stwierdzono wzrostu stężenia Hb w stosunku do wartości wyjściowej przy odpowiednim dawkowaniu (w zależności od masy ciała)

¹⁰ Chorych klasyfikuje się jako chorych z nabytą hiporeaktywnością na ESA, jeśli po leczeniu stałymi dawkami ESA wymagają dwóch zwiększeń dawek ESA (do 50% ponad dawkę, przy której byli stabilni) aby utrzymać stabilne stężenie Hb

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ normalna liczba płytek krwi i krwinek białych, oraz ⊗ bezwzględna liczba retikulocytów <10 000/ml; ⊗ zaleca się przerwanie terapii ESA u chorych, u których wystąpiła PRCA zależna od przeciwciał [1A]; ⊗ zaleca się stosowanie peginesatydu¹¹ w leczeniu chorych z PRCA, w której pośredniczą przeciwciała [1B] 	
PTN 2021	Preparaty żelaza	<p><u>Doustne preparaty żelaza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zalecana dawka elementarnego żelaza wynosi co najmniej 200 mg dziennie (m.in. siarczan żelaza w dawce 325 mg (105 mg Fe²⁺) podawany dwa razy dziennie, siarczan żelaza w dawce 320 mg (100 mg Fe²⁺) oraz półtorawodny siarczan żelaza (80 mg Fe²⁺), preparaty żelaza trójwartościowego w postaci tabletek do żucia lub syropu (kompleks wodorotlenku żelaza z polimerem węglowodanowym polimaltozą); ⊗ preparaty żelaza należy przyjmować pomiędzy posiłkami lub rano na czczo, ewentualnie przed snem; ⊗ należy unikać przyjmowania preparatów żelaza razem z innymi lekami, gdyż leki zubożniające, fluorochinolony, tetracykliny – zmniejszają wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego; ⊗ nie należy stosować preparatów żelaza razem z posiłkiem zwłaszcza produktami pokarmowymi bogatymi w błonnik, nabiałem, jajami oraz z herbatą i kawą, gdyż powoduje to istotne zmniejszenie wchłaniania żelaza; ⊗ witamina C w dawce 250 mg może poprawić wchłanianie preparatów żelaza z przewodu pokarmowego; ⊗ objawy uboczne spowodowane podawaniem doustnych preparatów żelaza można zmniejszyć np. stopniowo rozpoczynając leczenie od 1 tabletki dziennie i zwiększając liczbę tabletek lub zmieniając preparat żelaza. W celu poprawy tolerancji można również podawać preparaty żelaza wraz z posiłkami. <p><u>Dożylne preparaty żelaza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ okresowe podawanie żelaza - zaleca się jedynie wówczas, gdy na podstawie badań laboratoryjnych stwierdza się istotne zmniejszenie zasobów żelaza w organizmie (stężenie ferrytyny w surowicy <100 ng/ml i/lub wysycenie transferrynt żelazem <20%); 	

¹¹ W 2012 roku peginesatyd został wycofany z obrotu ze względu na przypadek zgonu spowodowane ciężką reakcją anafilaktyczną i hipotonią [Bennett 2014]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ regularnym podawaniu małych dawek żelaza dożylnie po osiągnięciu adekwatnych zapasów żelaza, aby zapobiec niedoborowi tego pierwiastka w organizmie: <ul style="list-style-type: none"> • gdy zostanie stwierdzony absolutny niedobór żelaza podaje się 1000 mg elementarnego żelaza w postaci: 125 mg preparatu glukonianu żelaza w czasie 8 kolejnych hemodializ lub 100 mg cukrzanu żelaza w ciągu 10 kolejnych hemodializ; • leczenie podtrzymujące: 31,25 mg do 125 mg glukonianu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie lub 25 mg do 100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie; • zamiennie można podawać jednorazowo do 1000 mg karboksymaltozy żelazowej lub izomaltozydu żelaza; ⊗ kontynuując leczenie podtrzymujące dożylnymi preparatami żelaza należy dążyć do uzyskania wysycenia transferryny żelazem pomiędzy 20 a 50% oraz stężenia ferrytyny w surowicy 100-800 ng/ml; ⊗ najczęściej zalecane są dawki 31,25-125 mg glukonianu żelaza lub 25-100 mg cukrzanu żelaza co tydzień lub co 2 tygodnie. <p>Na podstawie wyników metaanalizy wykazano, że preparaty żelaza podawane dożylnie pozwalają na bardziej skuteczne leczenie niedokrwistości niż preparaty żelaza podawane doustnie.</p>	
RA 2020		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie należy rozpoczynać leczenia ESA w przypadku całkowitego niedoboru żelaza (ferrytyna <100 mikrogramów/l) do czasu jego wyrównania i utrzymywania się niedokrwistości. U chorych z czynnościowym niedoborem żelaza, suplementy żelaza należy podawać przed lub na początku terapii ESA [2B]; ⊗ u chorych na PChN zaleca się uzupełnienie niedoborów żelaza, aby osiągnąć i utrzymać docelową wartość Hb, niezależnie od tego, czy otrzymują ESAs, czy nie [1B]; ⊗ uzupełnienie niedoborów żelaza jest zwykle definiowane jako: %HRC <6% / CHr >29 pg / ferrytyna i TSAT (>100 µg/l i >20%); ⊗ żelazo podawane doustnie jest na ogół wystarczające do osiągnięcia i utrzymania poziomu Hb w granicach docelowych u chorych leczonych ESAs, którzy nie wymagają jeszcze dializy oraz u chorych poddawanych dializie otrzewnowej [2B]; ⊗ u chorych z PChN niewymagających hemodializy wybór między żelazem podawanym doustnie a pozajelitowo zależy od stopnia niedoboru żelaza, wcześniejszej odpowiedzi i działań niepożądanych, dostępu żylnego oraz konieczności rozpoczęcia terapii ESAs [2A]; ⊗ dożylna terapia żelazem jest terapią z wyboru u chorych poddanych hemodializie – należy rozważyć żelazo i.v. w wysokich dawkach i niskiej częstotliwości biorąc pod uwagę wszystkie czynniki: dostęp żylny, preferencje chorego lub rodziny/opiekunów chorego, koszty opieki i administracji, lokalne koszty zaopatrzenia w lek, zapewnienie urządzeń do resuscytacji; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
NICE 2015		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych niepoddawanych hemodializie, leczonych żelazem zaleca się aby stężenie ferrytyny w surowicy nie przekraczało 800 µg/l, należy zweryfikować wskaźniki gospodarki żelazem, gdy stężenie ferrytyny wynosi >500 µg/l [1B]; ⊗ zaleca się unikanie pozajelitowego leczenia żelazem chorych z aktywnym zakażeniem [2B]. 	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych leczonych żelazem poziom ferrytyny w surowicy nie powinien przekraczać 800 µg/litr, aby temu zapobiec, należy zmienić dawkę żelaza, gdy stężenie ferrytyny w surowicy osiągnie 500 µg/litr; ⊗ należy zoptymalizować poziom żelaza przed lub jednocześnie z rozpoczęciem podawania ESAs oraz podczas leczenia podtrzymującego; <p>Chorym z niedokrwistością w PChN, otrzymującym ESA w przypadku niedoboru żelaza, należy zaproponować terapię żelazem, aby osiągnąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odsetek hipochromicznych krwinek czerwonych <6% (chyba że ferrytyna >800 µg/l); ⊗ liczba retikulocytów Hb lub równoważne testy przekraczają 29 pg (chyba że ferrytyna w surowicy >800 µg/l) lub ⊗ wysycenie transferyny >20% i stężenie ferrytyny w surowicy >100 µg/l (chyba że stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 800 µg/l), w przypadku gdy powyższe testy są niedostępne lub chory ma talasemię/cechę talasemii; ⊗ większość chorych wymaga dawki 500-1 000 mg w przypadku dorosłych lub równoważnej w przypadku dzieci, w dawce pojedynczej lub podzielonej, w zależności od preparatu (żelazo i.v. należy podawać w warunkach, w których dostępny jest sprzęt do resuscytacji); <p>Chorym z niedokrwistością w PChN, otrzymującym ESA w przypadku niedoboru żelaza, należy zaproponować podtrzymującą terapię żelazem gdy: odsetek hipochromicznych krwinek czerwonych jest mniejsze niż 6%, liczba retikulocytów Hb lub równoważne testy przekraczają 29 pg lub wysycenie transferyny jest większe niż 20%, a stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 100 µg/l;</p> <p>Chorym z niedokrwistością w PChN, otrzymującym podtrzymującą terapię ESA należy zaproponować terapię żelazem, aby utrzymać:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odsetek hipochromicznych krwinek czerwonych <6% (chyba że ferrytyna >800 µg/l); ⊗ liczba retikulocytów Hb lub równoważne testy przekraczają 29 pg (chyba że ferrytyna w surowicy >800 µg/l) lub ⊗ wysycenie transferyny >20% i stężenie ferrytyny w surowicy >100 µg/l (chyba że stężenie ferrytyny w surowicy przekracza 800 µg/l); 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wskaźnik poziomu żelaza należy monitorować co 1–3 miesiące u chorych hemodializowanych. U chorych przed dializą lub poddawanych dializie otrzewnowej poziomy są zwykle monitorowane co 3 miesiące. Jeśli wyniki pełnej morfologii krwi są prawidłowe, sprawdzanie poziomu żelaza nie przynosi większych korzyści; <p>Chorym z niedoborem żelaza, którzy nie otrzymują ESAs należy zaproponować terapię żelazem, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć wypróbowanie doustnego żelaza przed zaoferowaniem dożylną terapii. Jeśli chorzy nie tolerują doustnego żelaza lub docelowy poziom Hb nie został osiągnięty w ciągu 3 miesięcy, należy zaproponować dożylną terapię żelazem; ⊗ należy omówić wyniki terapii żelazem z chorym lub rodziną/opiekunami chorego i jeśli istnieje potrzeba zaproponować terapię ESA; <p>Chorym z niedoborem żelaza, którzy otrzymują ESAs należy zaproponować terapię żelazem, przy czym:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy omówić korzyści i ryzyko opcji terapeutycznych i wziąć pod uwagę wybór chorego; ⊗ dorosłym i młodym chorym należy zaproponować dożylną terapię żelazem. Doustną terapię należy zaproponować wyłącznie gdy dożylna terapia żelazem jest przeciwwskazana lub chory nie zdecydował się na dożylną terapię żelazem po omówieniu względnej skuteczności i działań niepożądanych doustnej i dożylną terapii żelazem; ⊗ u chorych niestosujących hemodializ, należy rozważyć wysokie dawki żelaza dożylnego o niskiej częstotliwości jako leczenie z wyboru dla dorosłych i młodych chorych, w celu uzupełnienia niedoboru żelaza. 	
ERBP 2013		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku dorosłych chorych nieleczonych żelazem lub ESA sugeruje się przeprowadzenie próby z terapią żelazem (i.v. lub przy tolerancji, doustnie jako pierwszy krok u chorych niedializowanych zwłaszcza u chorych z PChN II-III lub u chorych z dializowanych otrzewnowo) jeśli: <ul style="list-style-type: none"> • występuje całkowity niedobór żelaza (TSAT <20% i ferrytyna w surowicy <100 ng/ml) lub • pożądanym jest wzrost stężenia Hb bez rozpoczynania leczenia ESA; • TSAT <25%, ferrytyna <200 ng/ml u chorych niedializowanych i TSAT <25%, ferrytyna <300 ng/ml u chorych dializowanych; • po leczeniu żelazem nie należy celowo przekraczać limitu TSAT wynoszącego 30% i ferrytyny w surowicy 500 ng/ml; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
KDIGO 2012		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku dorosłych chorych z PChN leczonych ESA, którzy nie otrzymują suplementacji żelazem, sugeruje się podjęcie próby dożylnego podawania żelaza (u chorych niedializowanych należy rozpocząć doustne leczenie żelazem w pierwszej kolejności, jeśli jest tolerowane) jeśli pożądane jest zwiększenie stężenia Hb lub zmniejszenie dawki ESA, a TSAT wynosi <30%, a ferrytyna <300 ng/ml. 	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy rozważyć potencjalne korzyści wynikające z unikania przetoczenia krwi, terapii ESA i objawów związanych z niedokrwistością oraz ryzyko u poszczególnych chorych (np. reakcje rzekomo-anafilaktyczne i inne ostre reakcje, nieznane bezpieczeństwo długoterminowe) [brak oceny]; ⊗ u dorosłych chorych z niedokrwistością nieleczonych żelazem lub ESA sugeruje się próbę dożylnego podawania żelaza (lub u chorych niedializowanych alternatywnie 1–3 miesięczną próbę doustnego leczenia żelazem), jeżeli [2C]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pożądany jest wzrost stężenia Hb bez rozpoczynania leczenia ESA¹² oraz ⊗ TSAT wynosi ≤30%, a ferrytyna ≤500 ng/ml (≤500 µg/l); ⊗ u dorosłych chorych leczonych ESA, którzy otrzymują suplementacji żelazem, sugeruje się próbę dożylnego podawania żelaza (lub u chorych niedializowanych alternatywnie 1–3 miesięczną próbę doustnej terapii żelazem), jeżeli [2C]: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ pożądane jest zwiększenie stężenia Hb lub zmniejszenie dawki ESA¹³ oraz ⊗ TSAT wynosi ≤30%, a ferrytyna ≤500 ng/ml (≤500 µg/l); ⊗ w przypadku chorych niedializowanych, którzy wymagają suplementacji żelazem, należy wybrać drogę podawania żelaza w zależności od stopnia niedoboru żelaza, możliwości dostępu żylnego, odpowiedzi na wcześniejszą doustną terapię żelazem, działań niepożądanych związanych z wcześniejszą terapią doustną lub dożylną, przestrzegania zaleceń przez chorego i kosztów [brak oceny]; ⊗ dalsze podawanie żelaza prowadzić na podstawie odpowiedzi Hb na niedawną terapię żelazem, a także trwających ubytków krwi, testów poziomu żelaza (TSAT i ferrytyny), stężenia 	

¹² w oparciu o objawy chorego i ogólne cele kliniczne, w tym unikanie przetoczenia, poprawę objawów związanych z niedokrwistością oraz po wykluczeniu czynnej infekcji

¹³ w oparciu o objawy chorego i ogólne cele kliniczne, w tym unikanie przetoczenia i poprawę objawów związanych z niedokrwistością, a także po wykluczeniu aktywnej infekcji i innych przyczyn nadaktywności ESA

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<p>Hb, reagowania na ESA i dawki ESA (u leczonych chorych), trendów w każdym parametrze, oraz stanu klinicznego chorego [brak oceny];</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku podania dawki początkowej dożylnego dekstranu żelaza zaleca się [1B], a w przypadku podania początkowej dawki dożylnego żelaza bez dekstranu sugeruje się [2C], monitorowanie chorych przez 60 minut po wlewie oraz dostępny był sprzęt do resuscytacji (w tym leki) oraz personel przeszkolony w zakresie oceny i leczenia poważnych działań niepożądanych; ⊗ należy unikać dożylnego podawania żelaza chorym z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi [brak oceny]; ⊗ ocena poziomu żelaza (TSAT i ferrytyna) przynajmniej co 3 miesiące podczas terapii ESA, z uwzględnieniem decyzji o rozpoczęciu lub kontynuacji terapii żelazem [brak oceny]; ⊗ ocena poziomu żelaza (TSAT i ferrytyna) częściej podczas rozpoczynania lub zwiększania dawki ESA, w przypadku utraty krwi, monitorowania odpowiedzi po dożylnym podaniu żelaza oraz w innych sytuacjach, w których zapasy żelaza mogą zostać wyczerpane [brak oceny]. 	
PTN 2021	Przetoczenie krwi	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ decyzja o przetoczeniu w sytuacji, gdy niedokrwistość nie ma charakteru nagłego, nie powinna być podejmowana na podstawie arbitralnie ustalonego stężenia hemoglobiny, lecz na podstawie objawów wywołanych niedokrwistością; ⊗ przetoczeń należy unikać jeśli jest to możliwe, aby zmniejszyć zagrożenia związane z tą formą terapii, szczególnie u chorych będących kandydatami do przeszczepienia nerki ze względu na uczulający wpływ tej formy leczenia; ⊗ istnieją szczególne sytuacje kliniczne, w których korzyści wynikające z przetoczenia krwi mogą przewyższać ryzyko z nim związane: <ul style="list-style-type: none"> • gdy leczenie ESAs jest nieskuteczne (np. w hemoglobinopatiach, uszkodzeniu szpiku kostnego, w oporności na ESAs); • gdy ryzyko stosowania ESAs przekracza spodziewane korzyści (np. u chorych z aktywną chorobą nowotworową lub z przebyłym udarem mózgu). 	
RA 2020		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u chorych z niedokrwistością w przebiegu PChN, zwłaszcza u których możliwe jest przeszczepienie nerki, w miarę możliwości należy unikać przetoczenia krwinek czerwonych, aby zminimalizować ryzyko allosensytyzacji [1A]; ⊗ jeśli przetoczenie krwinek czerwonych jest niezbędne (zwykle w sytuacji ostrej utraty krwi, ostrej hemolizy lub ciężkiej sepsy), transfuzje powinny opierać się na zasadach określonych przez krajowe wytyczne dotyczące przetoczenia [1B]. 	
NICE 2015		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ jeśli to możliwe należy unikać przetoczenia krwi, u chorych z niedokrwistością w przebiegu PChN, u których przeszczepienie nerki jest opcją leczenia; 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadkach w których przetoczenie jest wskazana klinicznie należy postępować zgodnie z odpowiednimi wytycznymi krajowymi; ⊗ należy rozważyć skierowanie chorych z opornością na ESAs na zabiegi hematologiczne, szczególnie jeśli podejrzewa się leżące u ich podłoża zaburzenie hematologiczne; ⊗ należy wziąć pod uwagę objawy danego chorego, jakość życia, szansę na udane przeszczepienie nerki w przyszłości, poziom Hb, ryzyko i korzyści płynące z przetoczenia krwinek czerwonych; ⊗ należy przeanalizować tempo przetoczenia czerwonych krwinek i rozważyć okres próbny przerwania leczenia ESAs u osób z opornością na leczenie (zwykle poddawanych hemodializie i wysokodawkowym ESA) i otrzymujących częste transfuzje, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wszystkie odwracalne przyczyny oporności na ESA zostały wzięte pod uwagę i wykluczone oraz ⊗ ogólny stan chorego można określić jako „stabilny” (bez współistniejących chorób, takich jak infekcje) oraz ⊗ chory jest poddawany odpowiedniej dializie; ⊗ należy poddać ocenie tempo przetoczenia między 1. a 3. miesiącem po zaprzestaniu leczenia ESA. Jeśli tempo przetoczenia wzrosło, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie terapii ESA. 	
ERBP 2013		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ u stabilnego hemodynamicznie chorego (w indywidualnych przypadkach) przetoczenie krwi należy rozważyć w przypadku rygorystycznie określonych wskazań (tj. bardzo niskie poziomy Hb (wartości Hb ≤ 7 g/dl lub Hb ≤ 8 g/dl u chorych pooperacyjnych i z istniejącą wcześniej chorobą sercowo-naczyniową), wyraźne objawy związane z niedokrwistością, oporność na ESAs, znaczne ryzyko związane z terapią ESAs). 	
KDIGO 2012		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ należy unikać, jeśli to możliwe, przetoczenia krwinek czerwonych, aby zminimalizować ogólne ryzyko związane z ich stosowaniem [1B]; ⊗ należy szczególnie unikać, jeśli to możliwe, przetoczenia krwinek czerwonych u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia narządu w celu zminimalizowania ryzyka allosensytyzacji [1C]; ⊗ podczas leczenia przewlekłej niedokrwistości korzyści płynące z przetoczenia krwinek czerwonych mogą przewyższać ryzyko u chorych, u których [2C]: <ul style="list-style-type: none"> • terapia ESA jest nieskuteczna (np. hemoglobinopatie, niewydolność szpiku kostnego, oporność na ESA) • ryzyko związane z terapią ESA może przewyższać korzyści (np. przebyty lub obecny nowotwór złośliwy, przebyty udar); 	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		Finansowanie ze środków publicznych w Polsce ⁵
	Terapia	Populacja	
		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ decyzja o przetoczeniu u chorych z nieostrą niedokrwistością nie powinna być oparta na arbitralnym progu Hb, ale na podstawie wystąpienia objawów wywołanych niedokrwistością [2C]; ⊗ w niektórych ostrych stanach klinicznych sugeruje się zastosowanie przetoczenia, gdy korzyści przewyższają ryzyko, tj. [2C]: <ul style="list-style-type: none"> • gdy konieczna jest szybka korekta niedokrwistości w celu ustabilizowania stanu chorego (np. ostry krwotok, niestabilna choroba wieńcowa); • gdy wymagana jest szybka przedoperacyjna korekta Hb. 	
NICE 2015	Terapia adjuwantowa (niezalecana)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ suplementy witaminy C, kwasu foliowego lub karnityny nie powinny być przepisywane jako adiuwanty w leczeniu niedokrwistości PChN; ⊗ u chorych z niedokrwistością w przebiegu PChN nie należy stosować androgenów w leczeniu niedokrwistości. 	
KDIGO 2012		<ul style="list-style-type: none"> ⊗ nie należy stosować androgenów jako środka wspomagającego leczenie ESA [1B]; ⊗ nie należy stosować adiuwantów w leczeniu ESA, w tym witaminy C, witaminy D, witaminy E, kwasu foliowego, L-karnityny i pentoksyfiliny [2D]. 	

RA 2020

Zalecenia zostały ocenione przy użyciu zmodyfikowanego systemu GRADE, aby wskazać zarówno siłę każdego zalecenia (mocne lub słabe), jak i poziom wiarygodności zalecenia (A-D)

KDIGO 2012

Siła rekomendacji

1 – rekomendowane – większość chorych powinna otrzymać zalecane leczenie

2 – sugerowane – dla poszczególnych chorych odpowiednie będą różne opcje terapeutyczne. Chorym należy pomóc w wyborze terapii zgodnej z ich preferencjami i wartościami

Poziom dowodów

A – wysoki – dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji

B – umiarkowany – dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą zmienić to oszacowanie

C – niski – dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie

D – bardzo niski – jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce przeprowadzono

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



.

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek zarówno u chorych poddawanych dializie, jak i niedializowanych opiera się o suplementację żelaza (podawanego doustnie lub dożylnie), stosowanie czynników stymulujących erytropoezę (w podaniu dożylnym lub podskórnym) bądź transfuzję czerwonych krwinek.

Suplementacja żelaza zazwyczaj nie jest wystarczającym rozwiązaniem u chorych na PChN – pozwala na podniesienie poziomu hemoglobiny do stężenia niwelującego anemię, jednakże wraz z postępem przewlekłej choroby nerek konieczne jest wdrożenie dodatkowych rozwiązań umożliwiających wyrównanie stężenia Hb. Żelazo podawane doustnie daje często działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, z kolei podanie dożylnie obarczone jest ryzykiem wywołania niedociśnienia i duszności, a w nielicznych przypadkach zgonu na skutek reakcji anafilaktycznej następującej po podaniu [EMA EPAR 2021]. W schyłkowej niewydolności nerek, zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek wymagającą dializy, działanie tradycyjnego żelaza podawanego doustnie jest znacznie osłabione, ponieważ wchłanianie żelaza w jelitach jest ograniczone. Dożylna suplementacja żelaza stała się zatem głównym sposobem osiągnięcia przez chorych docelowego poziomu hemoglobiny i zmniejszenia dawek ESA. Jednak ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń u chorych otrzymujących dożylną suplementację żelaza jest znacznie wyższe niż u chorych stosujących żelazo doustnie [Tang 2021].

Czynniki stymulujące erytropoezę zmniejszają nasilenie niedokrwistości, poprawiają jakość życia chorego i zmniejszają prawdopodobieństwo konieczności wykonywania przetoczenia krwi, jednakże istnieją dowody łączące terapię ESAs ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń naczyniowych, udarów oraz zgonów w sytuacji gdy założony do osiągnięcia próg stężenia hemoglobiny wynosi ponad 13 g/dl. Istotnym problemem jest także hiporeaktywność na terapię ESA spowodowana stanami zapalnymi oraz niedoborami żelaza [Ishii 2021]. Podczas leczenia podtrzymującego ESA istnieje trudność w dostosowaniu dawki w celu ustabilizowania stężenia hemoglobiny, ponieważ znaczna część chorych wykazuje słabą odpowiedź nawet po otrzymaniu dużych dawek ESA. Ponadto ESA stosowana w wysokich dawkach może zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność [Tang 2021].

Przetoczenia krwinek czerwonych u chorych z PChN i niedokrwistością są efektywnym sposobem normalizacji stężenia hemoglobiny w krwi chorego, jednakże obarczone są

ryzykiem zwiększonego prawdopodobieństwa odrzucenia przeszczepu w przypadku chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia nerki. Inne zagrożenia mogą obejmować allosensytyzację, wprowadzenie patogenów, hiperkaliemię i przeciążenie objętościowe [EMA EPAR 2021].

Poprawa stężenia hemoglobiny podnosi, związaną ze stanem zdrowia, jakość życia chorego, redukuje chorobowość i śmiertelność oraz częstość hospitalizacji wśród chorych z niedokrwistością i PChN. Jednakże podwyższenie stężenia Hb obciążone jest równocześnie działaniami niepożądanymi, co uwydatnia problemy związane z obecnym standardem leczenia niedokrwistości w PChN [Hanna 2021].

Utrzymanie niedokrwistości na odpowiednim poziomie jest ważne dla poprawy jakości życia i przeżywalności chorych na PChN. Jak wspomniano powyżej postępowanie w niedokrwistości w PChN skupia się głównie na terapii erytropoetyną, terapii żelazem i transfuzji krwi, co zalecają aktualne wytyczne kliniczne. Należy jednak zaznaczyć, że terapie te bywają niewystarczająco skuteczne, a także wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a nawet zgonu.

W związku z powyższym, pomimo istniejących metod, istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna w leczeniu niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek.

W związku z tym w ciągu ostatnich lat poczyniono znaczne postępy w leczeniu niedokrwistości związanej z PChN. Opracowano nową rodzinę leków: inhibitory hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI), do której należy produkt leczniczy roksadustat. Dostępne dane z badań klinicznych sugerują, że HIF-PHI stanowią skuteczną i bezpieczną alternatywę dla ESAs w leczeniu niedokrwistości u chorych z NDD i DD-PChN [Tang 2021, Portolés 2021]. Należy jednak zwrócić uwagę, że względu na mechanizm działania jak również formę podania roksadustat należący do tej grupy leków wpisuje się w niezaspokojoną potrzebę w tej populacji chorych ponieważ roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego poziom żelaza, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza oraz produkcja Hb. Ponadto doustny sposób podania roksadustatu zapewnia korzyść i wygodę w porównaniu z terapią ESA podawaną dożylnie lub podskórną, zwłaszcza u chorych niedializowanych. Przewagą HIF-PHI nad dotychczasowymi sposobami terapii jest możliwość stosowania doustnego, a

także bardziej fizjologiczny profil wydzielania erytropoetyny po ich zastosowaniu [PTN 2021, ChPL Evrenzo®].

Polscy chorzy potrzebują dostępu do skuteczniejszych i bezpieczniejszych terapii leczenia niedokrwistości w przebiegu PChN, która nie tylko pogarsza jakość życia i produktywności chorego, ale znacząco zwiększa chorobowość i śmiertelność związaną z powikłaniami sercowo-naczyniowymi oraz wydłuża czas hospitalizacji chorych wymagających opieki szpitalnej.

Odpowiedzią na tę potrzebę mogą stanowić nowe i innowacyjne metody leczenia w anemii związanej z PchN w postaci inhibitorów hydroksylazy prolilowej HIF, do której należy produkt leczniczy roksadustat.

4. Interwencja – roksadustat

Produkt leczniczy Evrenzo® (roksadustat) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 18 sierpnia 2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Europe B.V. Evrenzo® dostępny jest w postaci czerwonych tabletek powlekanych o kształcie:

- ⊕ owalnym, w dawkach:
 - ⊕ 20 mg o przybliżonych wymiarach 8 mm × 4 mm z wytłoczoną liczbą „20” po jednej stronie;
 - ⊕ 50 mg o przybliżonych wymiarach 11 mm × 6 mm z wytłoczoną liczbą „50” po jednej stronie;
 - ⊕ 100 mg o przybliżonych wymiarach 14 mm × 7 mm z wytłoczoną liczbą „100” po jednej stronie;
- ⊕ okrągłym, w dawce 70 mg o przybliżonej średnicy 9 mm z wytłoczoną liczbą „70” po jednej stronie;
- ⊕ migdałowatym, w dawce 150 mg o przybliżonych wymiarach 14 mm × 9 mm z wytłoczoną liczbą „150” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 2.
Charakterystyka produktu leczniczego Evrenzo®

Kod ATC¹⁴	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwko niedokrwistości, inne leki przeciwko niedokrwistości, kod ATC: B03XA05.															
Działanie leku	Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej czynnika indukowanego hipoksją (HIF-PHI, ang. <i>prolyl hydroxylase inhibitor - hypoxia inducible factor</i>). Hydroksylaza prolilowa kontroluje stężenia HIF, a poprzez to transkrypcję i ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Dzięki odwracalnej inhibicji HIF-PH roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia endogennej erytropoetyny (EPO, ang. <i>endogenous erythropoietin</i>) w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego poziom żelaza, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). Efektem tego jest zwiększona dostępność biologiczna żelaza, jak i produkcja Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych.															
Zarejestrowane wskazanie	Evrenzo® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN).															
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p>Odpowiednią dawkę roksadustatu należy przyjąć doustnie trzy razy w tygodniu, w nienastępujące po sobie dni. Dawkę należy ustalić indywidualnie tak, aby osiągnąć i utrzymać docelowe stężenie Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl. Jeżeli nie osiągnięto istotnego klinicznie wzrostu stężenia Hb nie należy kontynuować leczenia roksadustatem dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia terapii. Przed ponownym rozpoczęciem podawania leku Evrenzo® należy poszukać alternatywnych przyczyn niewystarczającej odpowiedzi i przeprowadzić ich leczenie.</p> <p>Dawka początkowa rozpoczynająca leczenie</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, że zapasy żelaza są odpowiednie.</p> <p>W przypadku chorych rozpoczynających leczenie, którzy nie byli wcześniej leczeni ESA, zalecana dawka początkowa roksadustatu wynosi 70 mg trzy razy na tydzień u chorych o masie ciała <100 kg oraz 100 mg trzy razy na tydzień u chorych o masie ciała ≥100 kg.</p> <p>Chorym, którzy są obecnie leczeni ESA, można zamienić ESA na roksadustat, jednakże zmianę leczenia u stabilnych chorych dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny.</p> <p>Nie badano zmiany leczenia u chorych niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu tych chorych roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego chorego.</p> <p>Zalecana dawka początkowa roksadustatu zależy od średniej przepisanej dawki ESA w ciągu 4 tygodni przed zamianą. Pierwsza dawka roksadustatu powinna zastąpić kolejną zaplanowaną dawkę stosowanego obecnie ESA wg schematu:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Dożylna lub podskórna dawka darbepoetyny alfa (µg/tydzień)</th> <th style="width: 25%;">Dożylna lub podskórna dawka epoetyny (j.m./tydzień)</th> <th style="width: 25%;">Dożylna lub podskórna dawka glikolu metoksypolietylenowego epoetyny (µg/miesiąc)</th> <th style="width: 25%;">Dawka roksadustatu (mg trzy razy na tydzień)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><25</td> <td><5 000</td> <td><80</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>od 25 do <40</td> <td>5 000-8 000</td> <td>od 80 do 120 włącznie</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>				Dożylna lub podskórna dawka darbepoetyny alfa (µg/tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka glikolu metoksypolietylenowego epoetyny (µg/miesiąc)	Dawka roksadustatu (mg trzy razy na tydzień)	<25	<5 000	<80	70	od 25 do <40	5 000-8 000	od 80 do 120 włącznie	100
Dożylna lub podskórna dawka darbepoetyny alfa (µg/tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka epoetyny (j.m./tydzień)	Dożylna lub podskórna dawka glikolu metoksypolietylenowego epoetyny (µg/miesiąc)	Dawka roksadustatu (mg trzy razy na tydzień)													
<25	<5 000	<80	70													
od 25 do <40	5 000-8 000	od 80 do 120 włącznie	100													

¹⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	od 40 do 80 włącznie	od >8 000 do 16 000 włącznie	od >120 do 200 włącznie	150
	>80	>16 000	>200	200
	<p><i>Dostosowanie dawki i monitorowanie Hb</i></p> <p>Zakresy indywidualnie ustalonej dawki podtrzymującej wahają się od 20 mg do 400 mg trzy razy na tydzień. Stężenia Hb powinny być monitorowane co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia i ustabilizowania pożądanego stężenia Hb od 10 do 12 g/dl, a następnie co 4 tygodnie lub na podstawie oceny stanu klinicznego. Dawkę roksadustatu można dostosowywać stopniowo, zwiększając lub zmniejszając ją w stosunku do dawki początkowej 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia a następnie co 4 tygodnie. Jednak, jeżeli stężenie Hb zwiększy się o ponad 2 g/dl należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę o jeden stopień. Podczas dostosowywania dawki roksadustatu należy wziąć pod uwagę obecne stężenie Hb i wartość różnicy stężenia Hb w ciągu ostatnich 4 tygodni oraz przestrzegać etapów dostosowywania dawki opisanych w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>Jeżeli wymagane jest dalsze zmniejszenie dawki u chorego już przyjmującego najniższą dawkę (20 mg trzy razy na tydzień) nie należy zmniejszać dawki 20 mg poprzez przełamanie tabletki, ale należy zmniejszyć częstość podawania dawki do dwóch razy na tydzień. Jeżeli konieczne jest dalsze zmniejszenie dawki, można dodatkowo zmniejszyć częstość dawkowania do jednego razu na tydzień.</p> <p><i>Dawka podtrzymująca</i></p> <p>Po ustabilizowaniu docelowych stężeń Hb do wartości 10-12 g/dl stężenia Hb należy nadal regularnie monitorować i przestrzegać zasad dostosowywania dawki.</p> <p><i>Maksymalna zalecana dawka</i></p> <p>Chorzy niedializowani nie powinni stosować dawki roksadustatu większej niż 3 mg/kg masy ciała lub 300 mg trzy razy na tydzień, zależnie od tego, która wartość jest mniejsza.</p> <p><i>Sposób przyjmowania</i></p> <p>Tabletki powlekane Evrenzo® należy przyjmować doustnie z posiłkiem lub bez. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich żuć, łamać, ani kruszyć ze względu na brak danych klinicznych dotyczących takiego sposobu przyjmowania tabletek oraz w celu ochrony wrażliwego na światło rdzenia tabletki przed fotodegradacją. Tabletki należy przyjmować co najmniej 1 godzinę po podaniu środków wiążących fosforany (z wyjątkiem lantanu) lub innych produktów leczniczych zawierających kationy wielowartościowe takie jak wapń, żelazo, magnez lub glin.</p>			
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy B.37.: leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18).			
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Leczenie roksadustatem powinien rozpocząć lekarz mający doświadczenie w leczeniu niedokrwistości. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Evrenzo® i przed podjęciem decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości.			
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	<p><i>Ryzyko sercowo-naczyniowe i śmiertelność</i></p> <p>Ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz śmiertelność w przypadku leczenia roksadustatem oszacowano jako porównywalne z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz śmiertelnością w przypadku terapii ESA na podstawie danych z bezpośredniego porównania obu terapii. Ponieważ u chorych z niedokrwistością związaną z PChN i nie poddawanych dializom powyższego ryzyka w porównaniu z PLC nie można było oszacować z wystarczającą pewnością, decyzja o leczeniu tych chorych roksadustatem powinna opierać się na podobnych ocenach, jakie byłyby stosowane przed</p>			

leczeniem za pomocą ESA. Ponadto zidentyfikowano kilka czynników które mogą przyczyniać się do spowodowania takiego ryzyka, w tym brak odpowiedzi na leczenie i zmianę leczenia stabilnych chorych dializowanych, leczonych ESA. W przypadku braku odpowiedzi, nie należy kontynuować leczenia roksadustatem po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. U stabilnych niedializowanych chorych z niedokrwistością związaną z PChN otrzymujących ESA nie można było oszacować tego ryzyka, ponieważ tacy chorzy nie byli badani. Decyzja o leczeniu tych chorych roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego chorego.

Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

Należy dokładnie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (TVE, ang. *thrombotic vascular events*) do korzyści wynikających z leczenia roksadustatem, zwłaszcza u chorych z już istniejącymi czynnikami ryzyka TVE, w tym otyłością i wcześniejszymi TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich – DVT, ang. *deep vein thrombosis*) i zatorowość płucna (PE, ang. *pulmonary embolism*). Zakrzepica żył głębokich była zgłaszana jako częsta, a zatorowość płucna jako niezbyt częsta wśród chorych w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń DVT i PE była ciężka. Zakrzepica dostępu naczyniowego (VAT, ang. *vascular access thrombosis*) była zgłaszana w badaniach klinicznych jako bardzo częsta wśród chorych z PChN poddawanych dializie. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego chorego.

Napady drgawkowe

Napady drgawkowe były zgłaszane jako częste wśród chorych w badaniach klinicznych, otrzymujących roksadustat. Należy stosować lek szczególnie ostrożnie u chorych z napadami drgawkowymi w wywiadzie (drgawki lub ataki drgawkowe), padaczką lub schorzeniami związanymi z predyspozycją do napadów drgawkowych, takich jak zakażenia OUN. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego chorego.

Ciężkie zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych. Chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi zakażenia powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej.

Posocznica

Posocznica była jednym z najczęściej zgłaszanych ciężkich zakażeń i obejmowała zdarzenia śmiertelne. Chorzy z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi posocznicy (np. zakażenia rozprzestrzeniającego się na cały organizm w połączeniu z niskim ciśnieniem krwi i możliwością niewydolności narządowej) powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej.

Niewystarczająca odpowiedź na leczenie

Niewystarczająca odpowiedź na leczenie roksadustatem wymaga szybkiego zidentyfikowania przyczyn. Należy skorygować niedobory żywieniowe. Ponadto reakcja na leczenie może być również zmniejszona w przypadku wystąpienia współistniejących zakażeń, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. W ramach badania należy uwzględnić liczbę retikulocytów. Jeżeli wykluczono typowe przyczyny braku odpowiedzi, a u chorego stwierdzono retikulocytopenię, należy rozważyć badanie szpiku kostnego. W przypadku braku możliwej do zidentyfikowania przyczyny niewystarczającej odpowiedzi na terapię nie należy kontynuować leczenia Evrenzo® dłużej niż 24 tygodnie od rozpoczęcia leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania roksadustatu chorym z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Produkt leczniczy Evrenzo® nie jest zalecany do stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

	<p>Ciąża i antykoncepcja</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia roksadustatem u kobiet planujących zajście w ciążę, w trakcie ciąży lub gdy w trakcie ciąży rozpoznana zostanie niedokrwistość związana z PChN. W takich przypadkach należy rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to zasadne. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania roksadustatu, należy przerwać terapię i rozpocząć alternatywne leczenie, jeżeli jest to to zasadne. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo®.</p> <p>Niewłaściwe stosowanie</p> <p>Niewłaściwe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu hematokrytu. Może to być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Substancje pomocnicze</p> <p>Produkt leczniczy Evrenzo® zawiera laktozę. Chorzy z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować roksadustatu. Ponadto zawiera on barwnik azowy Czerwień Allura AC, który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy Evrenzo® zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej. Chorzy, mający uczulenie na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p> <p>Brak danych dotyczących stosowania roksadustatu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Roksadustat jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży. Stosowanie roksadustatu nie jest zalecane w trakcie pierwszego i drugiego trymestru ciąży. Jeżeli ciąża wystąpi w trakcie podawania produktu leczniczego Evrenzo®, należy przerwać terapię i rozpocząć leczenie alternatywne, jeżeli jest to zasadne.</p> <p>Nie wiadomo, czy roksadustat lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wykazały przenikanie roksadustatu lub jego metabolitów do mleka. Produkt leczniczy Evrenzo jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.</p> <p>Możliwy wpływ roksadustatu na płodność mężczyzn jest obecnie nieznany. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Evrenzo®.</p> <p>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</p> <p>Roksadustat wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym Evrenzo® zgłaszano napady drgawkowe. Należy zachować ostrożność podczas kierowania pojazdami lub obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Objawy i następstwa niedokrwistości mogą różnić się w zależności od wieku, płci i ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu konkretnego chorego przez lekarza. Oprócz występowania objawów niedokrwistości w ocenie przebiegu klinicznego i stanu konkretnego chorego istotne mogą być kryteria takie jak tempo spadku stężenia hemoglobiny (Hb), wcześniejsza odpowiedź na leczenie żelazem oraz ryzyko konieczności przetoczenia krwinek czerwonych (RBC).</p> <p>Stężenia Hb powinny być monitorowane co dwa tygodnie, aż do osiągnięcia i ustabilizowania pożądanego stężenia Hb od 10 do 12 g/dl, a następnie co 4 tygodnie lub na podstawie oceny stanu klinicznego.</p> <p>Po rozpoczęciu lub odstawianiu jednoczesnego leczenia silnymi inhibitorami (np. gemfibrozyl) lub induktorami (np. ryfampicyna) CYP2C8 lub inhibitorami (np. probenecyd) genu UGT1A9 należy rutynowo monitorować stężenia Hb i przestrzegać zasad dostosowywania dawki.</p> <p>Przewiduje się również interakcje z innymi statynami. Podczas jednoczesnego podawania ich z roksadustatem należy uwzględnić tę interakcję, monitorować</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>działania niepożądane związane ze statynami i konieczność ewentualnej redukcji dawki.</p> <p>Roksadustat może zwiększyć ekspozycję osoczną na inne produkty lecznicze, które są substratami BCRP lub OATP1B1. Należy monitorować możliwe działania niepożądane jednocześnie podawanych produktów leczniczych i odpowiednio dostosować dawkę.</p> <p>Przedawkowanie roksadustatu może spowodować zwiększenie stężeń Hb powyżej pożądanej wartości (10–12 g/dl), co można leczyć przez odstawienie lub zmniejszenie dawki roksadustatu i uważne monitorowanie oraz leczenie zgodnie ze wskazaniem klinicznym.</p>
	<p>Produkt leczniczy Evrenzo® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Evrenzo®* [*ChPL Evrenzo®*]

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania roksadustatu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania roksadustatu we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W wyniku wyszukiwania rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji¹⁵ wydanych przez zagraniczne organizacje odnaleziono draft dokumentu dotyczącego oceny efektywności klinicznej i kosztowej roksadustatu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu niedokrwistości u osób z przewlekłą chorobą nerek wydanego w kwietniu 2021 r. przez NICE [NICE 2021].

Niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek (PChN) znacząco przyczynia się do gorszego przebiegu tej choroby, jest jednak potencjalnie odwracalna przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia, takiego jak środki stymulujące erytropoezę (ESA) czy żelazo. Wytyczne NICE zalecają terapię ESA chorym, którzy mogą odnieść korzyści pod względem jakości życia i sprawności fizycznej. Terapia ESA nie powinna być rozpoczynana w przypadku ciężkiego

¹⁵ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

niedoboru żelaza, bez wcześniejszego doprowadzenia jego poziomu do normy. Przetoczenia krwi mogą być wskazane klinicznie w niektórych sytuacjach, na przykład w przypadku oporności na ESA.

Podawany doustnie produkt leczniczy roksadustat działa poprzez wiązanie się z enzymami hydroksylazy prolilowej, zapobiegając rozkładowi czynnika indukowanego niedotlenieniem (HIF, ang. *hypoxia-inducible factor*). Zwiększona aktywność HIF prowadzi do wytwarzania erytropoetyny, co z kolei stymuluje erytropoezę, a także może prowadzić do zwiększonego wychwytu żelaza poprzez zmniejszenie ekspresji hormonu peptydowego hepcydyny, który reguluje wchłanianie żelaza do krwiobiegu.

Roksdustat badano w wielu randomizowanych badaniach z grupą kontrolną: cztery przeprowadzono u chorych w stadiach 3-5 PChN, którzy nie byli poddawani dializie. W jednym, komparatorem była terapia środkiem stymulującym erytropoezę (ESA), a w trzech pozostałych PLC. Cztery kolejne badania obejmowały chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (poddawanych dializie), w porównaniu z terapią ESA.

Zgodnie z informacją podaną na stronie NICE, oczekuje się, że dokument dotyczący rekomendacji dla roksadustatu w leczeniu niedokrwistości w PChN w ostatecznej wersji zostanie opublikowany w marcu 2022 r.

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Jak przedstawiono w rozdziale opisującym opcje terapeutyczne stosowane w terapii niedokrwistości w PChN u chorych niedializowanych (rozdział 3.7) leczenie polega na podawaniu czynników pobudzających erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA) takich jak epoetyna alfa czy darbepoetyna alfa, suplementacji preparatami żelaza oraz na przetaczaniu krwi.

W Polsce w ramach *Programu lekowego B.37.: Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)* ze środków publicznych finansowane są obecnie dwie substancje czynne: darbepoetyna alfa i epoetyna alfa. Ze względu na wnioskowanie o refundację roksadustatu w populacji analogicznej jak opisana w funkcjonującym programie lekowym, jako komparatory dla roksadustatu należy rozważyć darbepoetynę alfa i epoetynę alfa.

Czynniki stymulujących erytropoezę (ESAs): epoetyna alfa, epoetyna beta, darbepoetyna alfa oraz glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta są szeroko stosowane w leczeniu niedokrwistości [PTN 2021, Palmer 2014]. Według wytycznych PTN z 2021 roku u chorych z PChN w okresie niewymagającym leczenia nerkozastępczego można stosować zarówno erytropoetyny krótkodziałające (alfa i beta), jak i długodziałające (darbepoetyna alfa i glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta). Rodzaj ESA stosowany podczas leczenia, należy wybrać biorąc pod uwagę stan chorych (dializowani lub niedializowani), drogę podania,

preferencje chorych i lokalnie dostępne ESA, przy czym ze względów praktycznych najczęściej stosuje się długodziałające ESAs [PTN 2021]. Dostępne są liczne badania porównujące ze sobą różne leki z grupy ESAs – stosowane w różnych odstępach między dawkami, z różnymi drogami podania i w różnych grupach chorych. Zgodnie z dostępnymi danymi wszystkie produkty lecznicze są skuteczne przy podaniu zgodnym z zaleceniami producentów [RA 2020]. Ponadto wykazano, że DAR charakteryzuje się prawie takim samym efektem farmakologicznym jak EPO [Akizawa 2011]. Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs [NICE 2015, KDIGO 2012].

W randomizowanym badaniu klinicznym bezpośrednio porównującym darbepoetynę alfa z epoetyną wykazano, że przy zmniejszonej częstotliwości dawkowania utrzymuje ona stężenie hemoglobiny równie skutecznie jak epoetyna u dializowanych chorych z niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek, a profil bezpieczeństwa obu leków jest zbliżony [Nissenson 2002]. Podobne wyniki w odniesieniu do utrzymywania się stężenia hemoglobiny oraz częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowano w grupie chorych niedializowanych [Akizawa 2011]. W randomizowanym badaniu *Locatelli 2001* u 93% chorych stosujących DAR oraz 92% chorych leczonych EPO odnotowano odpowiedź na leczenie, określoną jako osiągnięcie docelowych wartości hemoglobiny. W obu grupach stężenie hemoglobiny utrzymywało się na prawidłowym poziomie (11-13 g/dl) przez 24-tygodniowy okres obserwacji [Locatelli 2001]. Wyniki te znalazły potwierdzenie w przeglądach systematycznych z metaanalizą, w których wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu między chorymi stosującymi DAR i EPO [Palmer 2014, Wilhelm-Leen 2015].

W związku z dostępnymi dowodami naukowymi można wnioskować o takiej samej skuteczności i bezpieczeństwie DAR i EPO oraz zbliżonym efekcie farmakologicznym obu terapii.

Podsumowując, na podstawie informacji przedstawionych powyżej stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla roksadustatu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ **darbepoetyna alfa (DAR);**
- ⊕ **epoetyna alfa (EPO).**

5.1. Darbepoetyna alfa

Produkt leczniczy Aranesp® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 czerwca 2001 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Amgen Europe B.V.

Aranesp® dostępny jest w postaci przejrzystego, bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań w:

- ⊗ ampułko-strzykawkach i wstrzykiwaczach, w dawkach: 10 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 130 µg, 150 µg, 300 µg, 500 µg;
- ⊗ fiolkach, w dawkach 25 µg, 40 µg, 60 µg, 100 µg, 200 µg, 300 µg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 3.
Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®

Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu niedokrwistości; Inne leki stosowane w leczeniu niedokrwistości; Kod ATC: B03XA02.
Działanie leku	Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Aranesp® wskazany jest w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci; ⊗ objawowej niedokrwistości u dorosłych chorych otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<p><i>Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek</i></p> <p>Produkt leczniczy Aranesp® należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U chorych niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.</p> <p>Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego chorego. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez dłuższy czas stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę należy odpowiednio dostosować.</p> <p>Leczenie za pomocą produktu Aranesp® składa się z dwóch etapów, okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego.</p>

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała, którą podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. Alternatywnie u chorych niedializowanych mogą być podawane podskórnym jako pojedyncze wstrzyknięcie następujące dawki początkowe: 0,75 µg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 1,5 µg/kg mc. raz w miesiącu. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl (0,6 mmol/l) w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio. Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

U chorych niedializowanych Aranesp® może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu. U chorych leczonych produktem Aranesp® podawanym raz na dwa tygodnie, po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, Aranesp® może być podawany podskórnym raz w miesiącu stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny. Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%. Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Sposób podania

Produkt leczniczy Aranesp® może być podawany podskórnym przez chorego lub opiekuna po przeszkoleniu przez lekarza, pielęgniarkę lub farmaceutę.

Aranesp® roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Podanie zarówno podskórnym, jak i dożylnym.

Aranesp® roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Podanie wyłącznie podskórnym.

Aranesp® roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Podanie zarówno podskórnym, jak i dożylnym.

	<p>Należy zmieniać miejsca wykonywanych wstrzyknięć i wstrzykiwać lek powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu podania.</p> <p>Produkt leczniczy Aranesp® jest dostarczany w postaci gotowych do użycia ampułko-strzykawki, wstrzykiwacza i fiolki.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><i>Uwagi ogólne</i></p> <p>U wszystkich chorych, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Aranesp®, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie Aranesp®. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem leczniczym Aranesp® były obserwowane przypadki ciężkiego nadciśnienia, w tym przełom nadciśnieniowy, encefalopatia nadciśnieniowa i drgawki.</p> <p>U wszystkich chorych przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i jeśli to konieczne zastosować suplementację żelaza.</p> <p>U chorych leczonych epoetynami zgłaszano przypadki ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCARs, ang. <i>severe cutaneous adverse reactions</i>), które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka. Cięższe przypadki zaobserwowano po stosowaniu epoetyn długodziałających. W przypadku zaobserwowania oznak i objawów sugerujących wystąpienie tych reakcji należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Aranesp® i rozważyć alternatywne leczenie. U chorych, u których z powodu stosowania produktu Aranesp® wystąpiły przypadki ciężkich reakcji skórnych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, nie należy nigdy więcej stosować produktu Aranesp®.</p> <p>Ponieważ uważa się, że eliminacja darbepoetyny alfa i r-HuEPO zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Aranesp® u chorych ze schorzeniami wątroby.</p> <p>Należy zachować ostrożność podając Aranesp® chorym z niedokrwistością sierpowatokrwinkową.</p> <p>Stosowanie produktu Aranesp® przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Nasadka na igłę w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.</p> <p>Aranesp® należy używać ostrożnie u chorych z padaczką (raportowano występowanie drgawek).</p> <p>Należy starannie rozważyć zgłoszone ryzyko zakrzepowych incydentów naczyniowych (TVE, ang. <i>thrombotic vascular events</i>) w odniesieniu do korzyści płynących z leczenia darbepoetyną alfa, w szczególności u chorych z wcześniej występującymi czynnikami ryzyka dla TVE, w tym otyłością i TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, udar naczyniowy mózgu).</p> <p><i>Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek</i></p> <p>U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek podczas zwiększania dawek produktu Aranesp® należy zachować ostrożność, ponieważ duża kumulacja dawki epoetyny może być związana ze zwiększonym ryzykiem zgonu, wystąpieniem ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych.</p> <p>U wszystkich chorych, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.</p> <p>Podczas podawania produktu Aranesp® należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>zaprzymanie podawania produktu Aranesp® do czasu skorygowania stężenia potasu.</p> <p><i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>Istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z substancjami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej z produktem Aranesp® i jedną z tych substancji, należy monitorować ich stężenie we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.</p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Brak wystarczających i właściwie kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Aranesp® u kobiet w ciąży. Nie stwierdzono wpływu na płodność. Należy zachować ostrożność przepisując Aranesp® kobietom w ciąży.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie wiadomo, czy Aranesp® przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Aranesp® biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Aranesp® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
	<p>Produkt leczniczy Aranesp® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.37 - leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18) oraz w ramach katalogu chemioterapii (C.0.03), poziom odpłatności: bezpłatny.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Aranesp®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 20 sierpnia 2021 r.*

5.2. Epoetyna alfa

Produkt leczniczy Binocrit® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28 sierpnia 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Sandoz GmbH.

Binocrit® dostępny jest w postaci przezroczystego, bezbarwnego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkce w dawkach:

- ⊕ 3000 j.m./0,3 ml;
- ⊕ 4000 j.m./0,4 ml;
- ⊕ 1 000 j.m., 5 000 j.m., 20 000 j.m./0,5 ml;
- ⊕ 6000 j.m./0,6 ml;
- ⊕ 7000 j.m./0,7 ml;
- ⊕ 30 000 j.m./0,75 ml;
- ⊕ 8000 j.m./0,8 ml;
- ⊕ 9000 j.m./0,9 ml;
- ⊕ 2 000 j.m., 10 000 j.m., 40 000 j.m./1 ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.

Tabela 4.
Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®

<p>Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, erytropoetyna, kod ATC: B03XA01.</p>
<p>Działanie leku</p>	<p>Erytropoetyna jest hormonem glikoproteinowym, wytwarzanym głównie przez nerki w odpowiedzi na niedotlenienie i jest kluczowym regulatorem wytwarzania czerwonych krwinek. Erytropoetyna bierze udział we wszystkich fazach erythropoezy i wywiera swoje główne działanie na poziomie prekursorów erytroidowych. Po połączeniu się z receptorem na powierzchni komórki, erytropoetyna aktywuje szlaki transdukcji sygnałów, które zaburzają apoptozę, i stymuluje proliferację komórek erytroidalnych.</p> <p>Rekombinowana ludzka erytropoetyna (epoetyna alfa), posiada sekwencję 165 aminokwasów, co jest identyczne z ludzką erytropoetyną moczową. Obu substancji nie można odróżnić na podstawie badań czynnościowych.</p> <p>Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych.</p>
<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Binocrit® wskazany jest m.in. w leczeniu niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ u dorosłych i chorych z populacji pediatrycznej w wieku od 1 roku do 18 lat poddawanych hemodializie oraz chorych dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej; ⊗ u dorosłych z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą, w leczeniu ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa i w przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki należy ocenić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi, hemoliza i zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii) i rozpocząć ich leczenie. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju, a w razie potrzeby należy podać suplementację żelaza.</p> <p>Leczenie produktem Binocrit® dzieli się na dwa etapy – fazę wyrównania i fazę podtrzymującą.</p> <p><u>Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek</u></p> <p>Zalecany pożądany zakres stężenia hemoglobiny wynosi pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Binocrit® należy podawać w celu zwiększenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać wzrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na 4 tygodnie.</p> <p>Zmienności w stężeniu hemoglobiny należy przeciwdziałać poprzez dostosowywanie dawki z uwzględnieniem zakresu stężenia hemoglobiny od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l).</p> <p>Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.</p> <p><u>Dorośli z niewydolnością nerek niepoddawani uprzednio dializie</u></p> <p><u>Faza wyrównania</u></p> <p>Dawka początkowa 50 j.m./kg, 3 razy w tygodniu, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu</p>

	<p>3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).</p> <p>Faza podtrzymująca</p> <p>Podczas fazy podtrzymującej można podawać produkt leczniczy Binocrit® 3 razy w tygodniu, a w przypadku podawania podskórnego, raz w tygodniu lub raz na 2 tygodnie.</p> <p>Należy odpowiednio dostosować dawkowanie i odstępy w dawkowaniu w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: hemoglobina pomiędzy 10 g/dl i 12 g/dl (od 6,2-7,5 mmol/l). Wydłużone odstępy w dawkowaniu mogą wymagać zwiększenia dawki.</p> <p>Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 150 j.m./kg, 3 razy w tygodniu, 240 j.m./kg (do maksymalnie 20 000 j.m.) raz w tygodniu lub 480 j.m./kg (do maksymalnie 40 000 j.m.) raz na 2 tygodnie.</p> <p><u>Niedokrwistość u dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia dializą lub poddawanych dializie otrzewnowej</u></p> <p>Brak zaleceń dotyczących dawkowania.</p> <p>Sposób podania</p> <p>Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny (chorzy jeszcze nie poddawani dializie), produkt leczniczy Binocrit® może być podawany we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Podanie dożylnie</p> <p>Należy podawać przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej.</p> <p>Podanie podskórne</p> <p>Zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce. Wstrzyknięcia należy wykonywać w kończyny lub przednią ścianę brzucha.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Leczenie produktem Binocrit® należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu niedokrwistości.</p> <p>Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego chorego przez lekarza.</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona skuteczna dawka produktu leczniczego Binocrit® do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości, utrzymując jednocześnie stężenie hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. U chorych ze słabą odpowiedzią związaną ze stężeniem hemoglobiny należy rozważyć inne wyjaśnienia słabej odpowiedzi.</p> <p>Przed zastosowaniem należy pozostawić strzykawkę z produktem Binocrit® aż do osiągnięcia temperatury pokojowej. Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia.</p> <p>U wszystkich chorych otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.</p> <p>Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u chorych z padaczką, drgawkami w wywiadzie lub stanami chorobowymi związanymi z predyspozycją do występowania drgawek, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego lub przerzuty do mózgu.</p> <p>Epoetynę alfa należy ostrożnie stosować u chorych z przewlekłą niewydolnością wątroby.</p>

	<p>U chorych otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych. Ponadto zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu, krwotok mózgowy i przemijające napady niedokrwienne).</p> <p>U wszystkich chorych należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonu, jeśli chorzy są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej zakresu stężenia dla danego wskazania do stosowania.</p> <p>Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.</p> <p><i>Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek</i></p> <p>U otrzymujących epoetynę alfa chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.</p> <p>U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.</p> <p>Chorych z przewlekłą niewydolnością nerek otrzymujących epoetynę alfa we wstrzyknięciu podskórnym należy regularnie monitorować w celu wykrycia utraty skuteczności, zdefiniowanej jako brak odpowiedzi lub zmniejszona odpowiedź na leczenie epoetyną alfa u chorych, którzy wcześniej reagowali na taką terapię. Charakteryzuje się to utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny mimo zwiększenia dawki epoetyny alfa.</p> <p><i>Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>Brak dowodów, które by wskazywały, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych.</p> <p>Ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji produktów leczniczych. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.</p> <p><i>Ciąża</i></p> <p>Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Epoetynę alfa należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu. Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.</p> <p><i>Karmienie piersią</i></p> <p>Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Konieczne jest podjęcie decyzji, czy przerwać karmienie piersią lub czy przerwać/zrezygnować z podawania epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Binocrit® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Binocrit® finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.37 - leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18) oraz w ramach katalogu chemioterapii (C.0.04), poziom odpłatności: bezpłatny.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Binocrit® [ChPL Binocrit®] oraz Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2021 r.

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla leku Evrenzo® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (stężenie hemoglobiny, wskaźniki gospodarki żelaza);
- jakość życia związana z chorobą (częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji

długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy *ChPL Evrenzo®*, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 5.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.
Interwencja	Roksadustat stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrenzo®</i>	Inna niż wymieniona.
Komparatory ¹⁶	darbepoetyna alfa, epoetyna alfa stosowane zgodnie z zapisami ChPL	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ jakość życia; ⊗ profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

¹⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 6.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

8. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

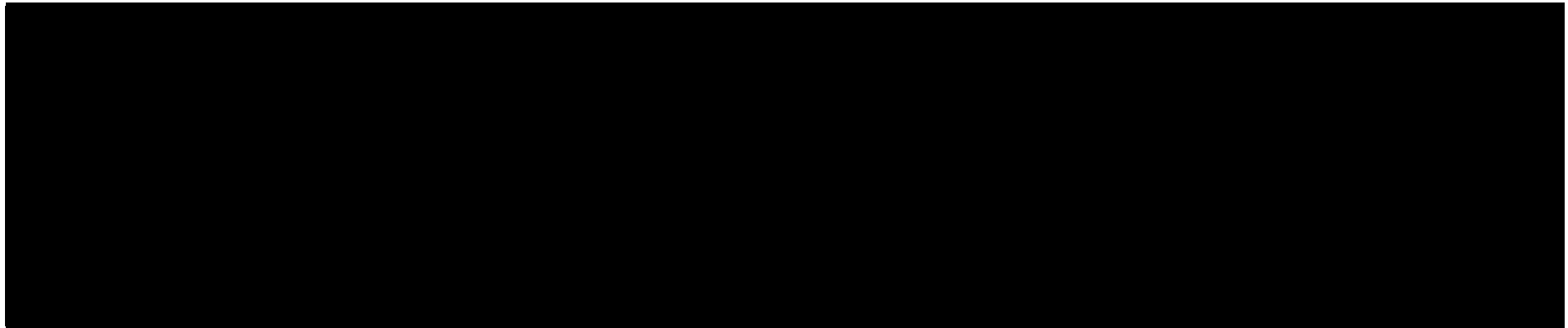
[Redacted]

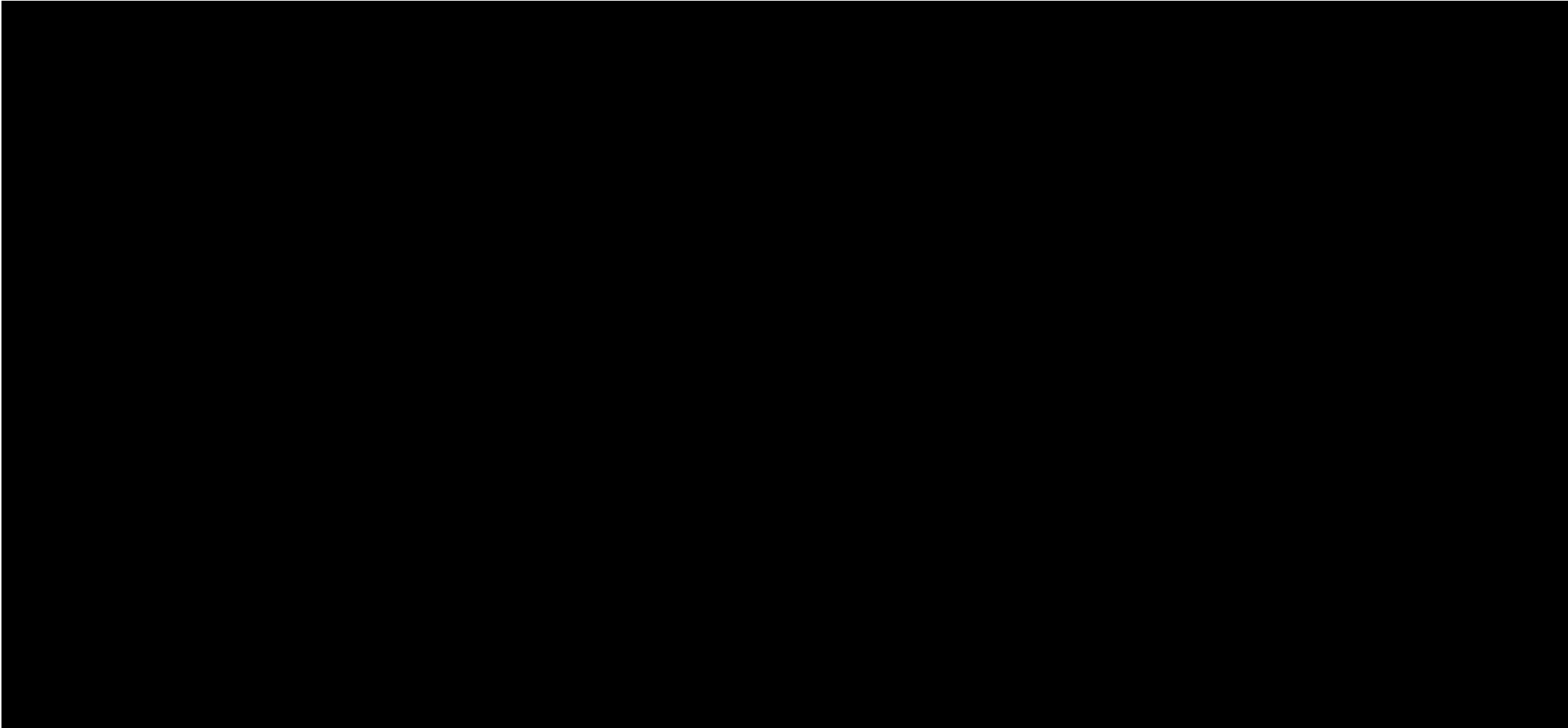
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

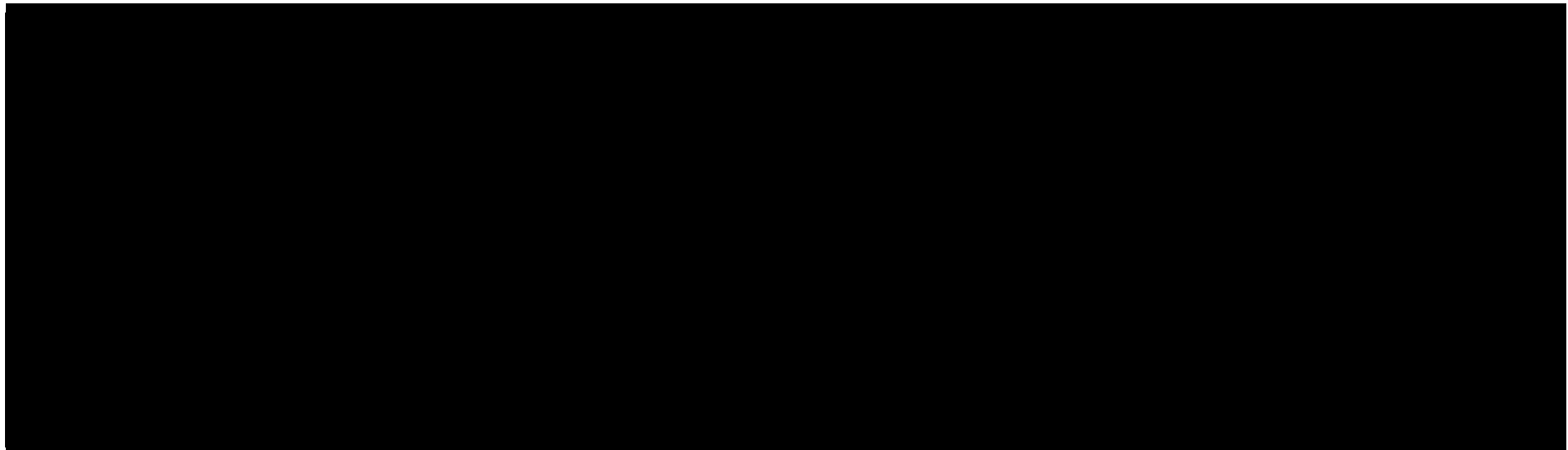
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]



9. Spis tabel

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	27
Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego Evrenzo®	49
Tabela 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®	57
Tabela 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®	61
Tabela 5. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	67
Tabela 6. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	69

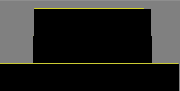



10. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagnostyka niedokrwistości w PChN	15
---	----

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Akizawa 2011	Akizawa T., Gejyo F., Nishi S., i in., <i>Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study</i> , Therapeutic Apheresis and Dialysis 15(5):431–440, 2011
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>QALY jako miara jakości życia</i> , 2019
Astor 2006	Astor B.C., Coresh J., Heiss G., Pettitt D. i in., <i>Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study</i> , Am Heart J. 2006, 151(2): 492-500
Bennett 2014	Bennett C.L. i in. <i>Anaphylaxis and hypotension after administration of peginesatide</i> , N Engl J Med 2014, 370: 2055, https://www.jwatch.org/na34855/2014/06/09/peginesatide-recalled-because-fatal-reactions
BIA Evrenzo®	<i>Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2021
Carrera 2009	Carrera F., Burnier M., <i>Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmacoeconomic considerations</i> , NDT Plus, 2 [Suppl 1]: i9–i17, 2009
ChPL Aranesp®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesep®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aranesp-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 17.09.2021 r.)
ChPL Binocrit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/binocrit-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 17.09.2021 r.)
ChPL Evrenzo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrenzo®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 13.09.2021 r.)
Donderski 2009	Donderski R., Kardymowicz A., Manitius J., <i>Niedokrwistość nerkopochodna. Wybrane aspekty diagnostyki i leczenia</i> , Choroby serca i naczyń, 6(2): 82-93, 2009
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, <i>Evrenzo® Assessment report</i> , 2021
Eriksson 2016	Eriksson D., Goldsmith D., Teitsson S., i in., <i>Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia</i> , BMC Nephrology, 17:97, 2016
Finkelstein 2018	Finkelstein F.O., van Nooten F., Wiklund I., i in., <i>Measurement properties of the Short Form-36 (SF-36) and the Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia (FACT-An) in patients with anemia associated with chronic kidney disease</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 16:111, 2018
Hanna 2021	Hanna R., Streja E., Kalantar-Zadeh K., <i>Burden of anemia in Chronic Kidney Disease: beyond erythropoietin</i> . Adv Ther, 38:52-75, 2021
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)</i> . Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 06.09.2021 r.)
Ishii 2021	Ishii T., Tanaka T., Nangaku M., <i>Profile of Daprodustat in the Treatment of Renal Anemia Due to Chronic Kidney Disease</i> , Therapeutics and Clinical Risk Management, 17 155–163, 2021
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 06.09.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Locatelli 2001	Locatelli F., Olivares J., Walker R., i in., <i>Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency</i> , <i>Kidney International</i> , Vol. 60, pp. 741–747, 2001
Nissenson 2002	Nissenson A.R., Swan S.K., Lindberg J.S., i in., <i>Randomized, Controlled Trial of Darbepoetin Alfa for the Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients</i> , <i>American Journal of Kidney Diseases</i> , Vol 40, No 1: pp 110-118, 2002
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Palmer 2014	Palmer S.C., Saglimbene V., Mavridis D., i in., <i>Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , Issue 12. Art. No.: CD010590, 2014
Portolés 2021	Portolés J., Martín L., Broseta J.J., Cases A., <i>Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents</i> , <i>Front. Med.</i> 8:642296, 2021
	
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Szczeklik 2020	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Szczyra 2020	Szczyra D., Śnit M., Grzeszczak W. <i>Czy nowe doustne inhibitory hydroksylazy prolilowej to przyszłość w leczeniu niedokrwistości u chorych z przewlekłą chorobą nerek?</i> <i>Forum Nefrologiczne</i> , 13(1): 1-13, 2020
Tajima 2010	Tajima R., Kondo M., Kai H., i in., <i>Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D)</i> , <i>Clin Exp Nephrol</i> , 14:340–348, 2010
Taliercio 2010	Taliercio J., <i>Niedokrwistość i przewlekła choroba nerek: jaki jest związek?</i> <i>Medycyna po dyplomie</i> , 19(11):82-87, 2010
Tang 2021	Tang M., Zhu C., Yan T., i in., <i>Safe and Effective Treatment for Anemic Patients With Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on Roxadustat</i> , <i>Front. Pharmacol.</i> 12:658079, 2021
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Weiner 2005	Weiner D.E., Tighiouart H., Vlagopoulos P.T., Griffith J.L. i in., <i>Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease</i> , <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2005, 16(6): 1803-10
Wilhelm-Leen 2015	Wilhelm-Leen E.R., Winkelmayer W.C., <i>Mortality Risk of Darbepoetin Alfa versus Epoetin Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis</i> , <i>Am J Kidney Dis.</i> , 66(1): 69–74, 2015
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ERBP 2013	Locatelli F., Bárány P., Covic A., i in., <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement</i> , <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 28:1346-1359, 2013

Referencja	Opis bibliograficzny
KDIGO 2012	Eknoyan G., Lameire N., Eckardt K-U., i in., <i>KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease</i> , Official Journal of the International Society of Nephrology, Volume 2, Issue 4, 2012
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence (2015) <i>Chronic kidney disease: managing anaemia</i> (NICE Guideline)
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Roxadustat for treating anaemia in adults with chronic kidney disease</i> , 2021
PTN 2015	Więcek A., Nowicki M., Dębska-Ślizień A., <i>Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</i> , NEFROL. DIAL. POL., 19, 12-26, 2015
PTN 2021	Więcek A., Nowicki M., Dębska-Ślizień A., <i>Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</i> , Nefrol Dial. Pol. 25: 33-55, 2021
RA 2020	Mikhal A., Brown Ch., Williams J., <i>Clinical Practice Guideline Anaemia of Chronic Kidney Disease</i> , The Renal Association 2020