



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Evrenzo (roksadustat)

w leczeniu dorosłych pacjentów z objawową
niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.55.2022

Data ukończenia: 06.12.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Astellas Pharma sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Astellas Pharma sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Astellas Pharma sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981) <i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)

PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	10
3.2. Problem zdrowotny.....	10
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	11
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej.....	11
3.3.2. Liczebność populacji.....	12
3.3.3. Dane dla programu lekowego B.37	17
3.3.4. Wielkość refundacji	19
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.....	26
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31

4.2.1.1.	Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)	31
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	38
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	38
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	42
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	45
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	46
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	46
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	46
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	47
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	49
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	49
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	49
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	49
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	54
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	55
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	56
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	57
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	60
11.	Kluczowe informacje i wnioski	61
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
13.	Źródła.....	67

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

12.10.2022 r.
PLR.4500.1283.2022.12.ELA
PLR.4500.1282.2022.10.ELA
PLR.4500.1281.2022.11.ELA
PLR.4500.1280.2022.15.ELA
PLR.4500.1279.2022.13.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737 ██████████ zł
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720 ██████████ zł
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713 ██████████ zł
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706 ██████████ zł
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690 ██████████ zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

██████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Holandia

Wnioskodawca
Astellas Pharma Sp. z o.o.
Żwirki i Wigury 16 C
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12 października 2022 r., o znakach: PLR.4500.1283.2022.12.ELA, PLR.4500.1282.2022.10.ELA, PLR.4500.1281.2022.11.ELA, PLR.4500.1280.2022.15.ELA, PLR.4500.1279.2022.13.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690

w ramach programu „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 27.10.2022 r., znak OT.4231.55.2022.MRd.9. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 23.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTED] Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.0, Warszawa 18.05.2022 r.
- [REDAKTED] Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Analiza kliniczna, wersja 1.0, Warszawa 18.05.2022 r.
- [REDAKTED] Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, Warszawa 18.05.2022 r.
- [REDAKTED] Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.0, Warszawa 18.05.2022 r.
- [REDAKTED] Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, Warszawa 18.05.2022 r.
- Evrenzo (roksadustat) stosowany w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych dorosłych chorych na przewlekłą chorobę nerek. Aneks do analiz, Warszawa 22.11.2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737 Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720 Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713 Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706 Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690
Kod ATC	B03XA05, leki przeciwko niedokrwistości, inne leki przeciwko niedokrwistości
Substancja czynna	roksadustat
Droga podania	doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Roksadustat jest inhibitorem hydroksylazy prolilowej (ang. prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI) czynnika indukowanego hipoksją. Aktywność enzymów HIF-PH kontroluje wewnątrzkomórkowe stężenia HIF, czynnika transkrypcyjnego, który reguluje ekspresję genów uczestniczących w erytropoezie. Aktywacja szlaku HIF jest ważna w odpowiedzi adaptacyjnej na hipoksję mającej na celu zwiększenie produkcji krwinek czerwonych. Dzięki odwracalnej inhibicji HIF-PH roksadustat stymuluje skoordynowaną odpowiedź erytropoetyczną, która obejmuje zwiększenie stężenia 13 endogennej erytropoetyny (ang. endogenous erythropoietin, EPO) w osoczu, regulację białek transportujących żelazo oraz zmniejszenie stężenia hepcydyny (białka regulującego żelazo, którego stężenie rośnie w przebiegu stanu zapalnego w PChN). W efekcie uzyskuje się lepszą dostępność biologiczną żelaza, zwiększoną produkcję Hb oraz zwiększenie masy krwinek czerwonych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1. Kryteria kwalifikacji 1) 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; 2) upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR: a) poniżej 30 ml/min. - u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo b) poniżej 45 ml/min. - u świadczeniobiorców z cukrzycą; 3) wiek: a) roksadustat – dorośli b) powyżej 3 roku życia - w przypadku produktów leczniczych zawierających alkohol benzylowy albo c) bez ograniczenia wiekowego - w przypadku pozostałych produktów leczniczych; 4) świadczeniobiorcy niedializowani. Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.
Określenie czasu leczenia w programie	2. Określenie czasu leczenia w programie: Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu określonymi w ust. 3.
Kryteria wyłączenia z programu	3. Kryteria wyłączenia 1) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 2) ciąża; 3) wystąpienie ciężkiego, opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego; 4) schyłkowa niewydolność nerek.

Źródło: ChPL Evrenzo, projekt nowego programu lekowego B.37

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 sierpnia 2021 r. EMA pozwolenie nr: EU/1/21/1574/001-005
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek (PChN).
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Evrenzo

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Evrenzo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737 - [redacted] Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720 - [redacted] Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713 - [redacted] Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706 - [redacted] Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690 - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Złożony wniosek refundacyjny dla leku Evrenzo dotyczy wskazania: leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w ramach istniejącego programu lekowego B.37 „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)”.

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Kod ICD-10 N18 - Przewlekła niewydolność nerek:

- N18.0 Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 Inna przewlekła niewydolność nerek, obejmująca stany takie jak neuropatia mocznicowa (G63.8*), mocznicowe zapalenie osierdzia (I32.8*);
- N18.9 Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona.

Kod ICD-10 D63.8 - Niedokrwistość w przebiegu innych chorób przewlekłych sklasyfikowanych gdzie indziej

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w ujęciu laboratoryjnym definiowana jest jako obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i spadek liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych, zaś w ujęciu fizjologicznym jako stan, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi i w następstwie tego do zmniejszenia zdolności przenoszenia przez nie tlenu w takim stopniu, że potrzeby metaboliczne nie są zaspokajane. Z uwagi na łatwiejszą interpretację, w diagnostyce zazwyczaj wykorzystuje się definicję „laboratoryjną”. Niedokrwistość u osób powyżej 15. roku życia rozpoznaje się, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13 g/dl (130 g/l) u mężczyzn i <12 g/dl (120 g/l) u kobiet.

Źródło: PTN 2021

Rokowanie

Anemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przyczynia się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Pacjenci narażeni są na zmęczenie, zmniejszenie podaży tlenu, skrócenie oddechu, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca, przerost lewej komory serca, bezsenność, letarg, bóle głowy, obniżenie koncentracji, bóle głowy, zmniejszenie libido oraz obniżenie odporności. W pacjentów z PChN obserwuje się korelację nasilenia anemii z ryzykiem hospitalizacji, chorób serca oraz zgonu.

Źródło: EMA Assessment report Evrenzo

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek, określonej jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD¹, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek w przeszłości rozpoznano przewlekłą niewydolność nerek, rozumianą jako **N18** z podkodami: XXX.0 – XXX.9, niezależnie od zaszeregowania (**projekt załącznik B.37 pkt 2**).

Pacjentów zidentyfikowano zgodnie z kryteriami, czyli:

- zdiagnozowana niedokrwistość, rozumiana jako kody D63 z podkodami, D64, D64.8 oraz D64.9 – realizacja **projekt załącznik B.37 pkt 1**) tj. *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;*
- populacja dorosłych (wiek co najmniej 18 lat) – realizacja **projekt załącznik B.37 pkt 3) lit. a)**,
- założono kryterium pacjentów niedializowanych uprzednio (brak sprawozdanych świadczeń z grupy dializ – otrzewnowa i hemodializa) – realizacja **projekt załącznik B.37 pkt 4)**.

Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona, aczkolwiek propozycja oszacowania analityków Agencji w oparciu o rzetelną analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych płatnika publicznego jest najbardziej wiarygodnym źródłem informacji.

¹ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiaad/

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem pierwotnym było przedstawienie liczby pacjentów identyfikowanych w bazie wprost, tj. jako wszystkich spełniających kryteria wyszukiwania. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo – uznano, że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)

Tabela 4. Podsumowanie oszacowań populacji, zgodnie z krokami postępowania

populacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	SUMA
N18	958 503	936 981	903 737	864 885	818 573	766 410	706 484	635 397	1 004 860
niedokrwistość w N18	26 475	30 010	32 263	34 103	36 257	38 544	32 755	36 570	182 683
dorośli z niedokrwistością w N18	26 382	29 864	32 112	33 968	36 137	38 413	32 635	36 457	182 094
dorośli z niedokrwistością w N18 z ≤3 świadczeniami	26 291	29 860	32 106	33 964	36 131	38 410	32 631	36 454	182 027
dorośli z niedokrwistością w N18 niedializowani Metoda I	18 073	21 150	23 537	25 235	27 058	29 334	25 159	29 405	140 854

Analiza baz sprawozdawczo-rozliczeniowych prowadzonych przez NFZ wykazała, że zidentyfikowano łącznie ponad milion osób z przewlekłą niewydolnością nerek na przestrzeni ostatnich ośmiu lat sprawozdawczych. Uwagę zwraca fakt, że liczebność pacjentów identyfikowanych według kryterium podstawowego zmniejsza się rokrocznie, na rozpowszechnienie niewydolności nerek wydaje się, że na obecnym etapie nie miała pandemia koronawirusa SARS-CoV-2.

Populacja, w której uwzględniono kolejne kryterium identyfikacji tj. populacja pacjentów z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek jest mniejsza o rząd wielkości i ogółem wyniosła 183 tys., z tym, że w przypadku tak zdefiniowanej populacji widoczny jest wzrost rozpowszechnienia którego wahanie nastąpiło wraz z nadejściem pandemii – rok 2020. Nie jest jasne w jaki sposób rozpoznawanie niedokrwistości u pacjentów z niewydolnością przewlekłą nerek miałoby być związane z chorobą koronawirusową, można jedynie dopatrywać uzasadnienia w obowiązujących zasadach ograniczenia mobilności społecznej i ograniczeń funkcjonowania jednostek ochrony zdrowia.

Wykazano również, że w przeważającej części populacja z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek jest populacją pacjentów dorosłych (99,7%). Przy analizie danych dla tak zadanego problemu zdrowotnego

dotatkowo wykazano, że przyjęte założenia rozróżnienia liczebności populacji w zależności od Metod I i II nie są konieczne ze względu na raczej bardziej zaawansowany stan zdrowia tej populacji, przez co prawie cała populacja była beneficjentem co najmniej 3 świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci dorośli z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, którzy nie zostali poddani dializoterapii. Tak zdefiniowana populacja wyniosła **141 tys. pacjentów** identyfikowanych w ciągu ostatnich 8 lat. Również w tym przypadku raczej obserwowany jest wzrost liczby pacjentów w ostatnich latach. Celem wizualizacji powyższego przedstawiono poniższe grafiki, obrazujące rozpowszechnienie miesięczne populacji identyfikowanej jako N18 oraz populacji określonej jako dorośli z niedokrwistością w N18 z ≤3 świadczeniami.

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1	694 589	671 276	651 013	650 884	623 734	595 142	548 032	456 195	1	3 307	3 680	3 824	4 339	4 910	5 302	5 624	4 289
2	678 354	669 269	661 674	628 947	592 128	568 382	528 563	446 886	2	3 290	3 510	3 997	4 303	4 476	4 879	5 473	4 443
3	699 725	705 058	673 010	662 974	620 145	581 843	534 201	478 812	3	3 485	4 100	4 366	5 162	5 152	5 469	4 455	5 028
4	692 799	676 522	674 059	622 437	610 235	578 955	443 221	452 924	4	3 678	4 219	4 680	4 608	5 057	5 410	3 311	4 678
5	689 058	665 492	648 812	643 848	601 504	580 115	457 316	445 826	5	3 794	3 938	4 379	5 020	5 159	5 628	4 111	5 105
6	677 089	675 932	665 150	630 761	598 567	548 574	487 257	447 568	6	3 511	4 245	4 605	4 900	5 301	5 408	4 886	5 715
7	687 683	665 130	624 907	610 741	582 578	569 735	493 567	436 217	7	4 069	4 319	4 381	4 814	5 342	5 904	5 310	5 965
8	648 311	630 896	636 451	613 619	576 753	538 523	474 864	431 015	8	3 536	3 946	4 483	4 810	5 230	5 672	4 927	5 643
9	696 373	665 919	666 739	618 030	580 514	557 878	503 658	446 921	9	3 744	4 261	4 692	4 881	5 135	5 699	5 162	5 842
10	705 466	669 666	652 147	633 878	606 922	576 810	494 468	439 081	10	4 096	4 440	4 583	5 207	5 758	6 216	4 428	5 832
11	669 266	655 032	652 630	625 602	586 796	546 048	463 572	434 581	11	3 499	4 103	4 561	4 960	5 268	5 372	3 725	5 255
12	669 586	642 001	622 228	585 768	541 510	526 099	454 331	417 821	12	3 535	4 158	4 390	4 489	4 808	5 251	4 389	4 923
Suma	951 291	930 858	898 083	859 637	813 712	761 858	702 394	631 538	Suma	26 291	29 860	32 106	33 964	36 131	38 410	32 631	36 454

Rysunek 1. Liczebność populacji w zależności od lat sprawozdawczych i miesiąca - zestawienie trendu zmian populacji "N18" w porównaniu do "dorośli z niedokrwistością w przebiegu N18"

gradientem kolorów wyróżniono liczebność populacji dla poszczególnych miesięcy, ciepłe barwy w odcieniu czerwieni wskazują na maksymalne wartości dla analizowanego okresu, zimne kolory wskazują na minimalne wartości

Wizualizacja przedstawia, że w populacji ogólnej z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowane jest postępujące zmniejszanie populacji widoczne jako oziębienie wypełnienia tabeli. Widoczne jest wyraźne załamanie dla porównania kwietnia z marcem 2020 roku, pod koniec roku 2021 odnotowano najniższe wartości.

Populacja po prawej stronie wizualizacji obrazuje, że pacjenci zdefiniowani jako populacja dorosłych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek rozszerza się. W roku 2020 zaobserwowano dwa punkty oziębienia – pierwszy wskazuje na kwiecień 2020 roku, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane z rozwojem stanu epidemii koronawirusa SARS-CoV-2 na terytorium Polski. Charakterystyczne zmiany liczby pacjentów z różnymi jednostkami chorobowymi w miesiącach marzec-maj 2020, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane zarówno z mobilnością społeczeństwa jak i reorganizacją systemu ochrony zdrowia odnotowano w analizach Agencji dla różnych wskaźników.

Wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały odnotowane w przypadku analiz dotyczących:

- raka piersi (AWA OT.4331.70.2019²),
- raka płuc (AWA OT.4231.17.2022³),
- czy też problemów nieonkologicznych takich jak:
 - atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022⁴),
 - zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022⁵), raportowane w analizach.

² W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...)

bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig

³ W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczący spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...)

bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig

⁴ Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...). W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...)

bipold.aotm.gov.pl/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvog

⁵ (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...)

bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex

Z uwagi na czułość modelu danych na identyfikację pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono szczegółowe dane dla pacjentów identyfikowanych jak wskazano w metodologii. Uwzględniono wszystkie dane pacjentów.

Tabela 5. Liczba pacjentów dorosłych z niedokrwistością w przebiegu N18, niedializowanych, w podziale na lata sprawozdawcze i miesiące, z określeniem dynamiki zmian wielkości populacji oraz wskaźników epidemiologicznych

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	2 074	2 363	2 600	3 082	3 507	3 919	4 201	3 277
luty	2 012	2 264	2 765	3 019	3 184	3 510	4 105	3 399
marzec	2 186	2 738	3 059	3 691	3 599	3 968	3 276	3 956
kwiecień	2 326	2 821	3 301	3 277	3 583	3 994	2 336	3 647
maj	2 427	2 620	3 069	3 647	3 682	4 176	3 010	3 966
czerwiec	2 287	2 857	3 264	3 568	3 820	3 963	3 682	4 543
lipiec	2 661	2 965	3 121	3 423	3 861	4 390	4 018	4 734
sierpień	2 319	2 675	3 223	3 501	3 825	4 230	3 685	4 510
wrzesień	2 429	2 934	3 360	3 519	3 706	4 284	3 934	4 678
październik	2 734	3 040	3 275	3 768	4 199	4 680	3 378	4 653
listopad	2 268	2 824	3 242	3 524	3 824	3 982	2 779	4 209
grudzień	2 325	2 837	3 077	3 185	3 465	3 891	3 367	3 963
suma	18 073	21 150	23 537	25 235	27 058	29 334	25 159	29 405
śr.mies.	2 337,33	2 744,83	3 113,00	3 433,67	3 687,92	4 082,25	3 480,92	4 127,92
dynamika	-	+17,03%	+11,29%	+7,21%	+7,22%	+8,41%	-14,23%	+16,88%
wsp.epi.	46,969	55,025	61,242	65,659	70,443	76,425	65,749	77,218

śr.mies. – uśredniona liczba pacjentów w ciągu miesiąca danego roku sprawozdawczego

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{6,7}

Łącznie zidentyfikowano **140 854 pacjentów** spełniających kryteria włączenia do analizy na podstawie rozpoznania. Dynamika przyrostu populacji rozpoznawanej w danym roku sprawozdawczym pozostawała na trendzie wzrostowym przez wszystkie lata obserwacji, z wyjątkiem roku 2020. W ostatnim w pełni sprawozdanym roku odnotowano wzrost populacji o 12% w porównaniu do roku poprzedniego. Największy wzrost miał miejsce dla porównania lat 2015 do 2014, wówczas odnotowano wzrost populacji o prawie 17%, jednak największa zmiana ogółem nastąpiła w 2020 roku, kiedy liczebność identyfikowanej populacji zmniejszyła się o 14%. Średnia miesięczna liczba pacjentów wskazuje na generalnie zbliżony trend do tego oszacowanego jako dynamika, jednak należy wskazać, że w roku 2021 odnotowano populację wyższą niż w roku 2018, jednak średnia miesięczna pozostała na nieco niższym poziomie, w roku 2014 było to niespełna 4 tys. pacjentów diagnozowanych/leczonych w średnim miesiącu sprawozdawczym, z kolei w roku 2021 była to już wartość 4,2 tys. pacjentów.

⁶ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn-k-demograficzny-2021](#)

⁷ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Dodatkowo przeprowadzono oszacowania rozpowszechnienia regionalnego, uwzględniono również pacjentów dializowanych celem pełnego przedstawienia problemu. Wykorzystano do tego klasyfikację oddziałów wojewódzkich NFZ, która jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

Tabela 6. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ, dorośli z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek z ≤ 3 świadczeniami

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	wsp.epi.*
01	1 184	1 494	1 668	1 700	1 896	2 024	1 785	2 057	71,413
02	828	992	1 134	1 300	1 347	1 399	1 181	1 353	66,068
03	1 122	1 239	1 399	1 470	1 573	1 671	1 426	1 538	74,071
04	367	410	459	476	547	573	531	573	57,346
05	1 181	1 445	1 619	1 680	1 961	2 198	1 819	2 210	91,439
06	1 939	2 168	2 377	2 574	2 748	3 066	2 660	3 263	95,753
07	2 745	3 296	3 722	4 058	4 328	4 571	3 736	4 318	79,672
08	380	402	484	464	466	556	498	631	65,091
09	871	1 132	1 293	1 260	1 366	1 528	1 238	1 445	68,461
10	628	680	832	894	972	1 037	863	921	79,038
11	1 169	1 274	1 294	1 388	1 457	1 606	1 415	1 643	70,005
12	1 908	2 286	2 515	2 800	3 028	3 365	3 060	3 908	87,704
13	385	501	506	604	690	712	541	651	53,688
14	530	616	684	710	772	822	677	832	59,202
15	2 305	2 675	2 886	3 186	3 188	3 384	2 973	3 183	91,228
16	588	659	785	813	874	993	905	1 089	64,940
Suma	18 130	21 269	23 657	25 377	27 213	29 505	25 308	29 615	77,218

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców ograniczony wyłącznie dla roku 2021, na podstawie GUS⁸

Oszacowanie rozpowszechnienia populacji dorosłych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, rozumianej jako chorobowość rejestrowa w województwach w oparciu o oddział NFZ przeprowadzono dla populacji pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z podejściem opisanym jako Metoda II. Oszacowano, że istnieje grupa pacjentów migrująca między oddziałami wojewódzkimi, łącznie było to 0,8% pacjentów ogółem. Najwięcej sprawozdanych pacjentów było w województwach mazowieckim oraz wielkopolskim.

Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość wahała się:

- od 53,688 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie świętokrzyskim
- do 11,078 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie małopolskim.

Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców, a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów dorosłych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek w Polsce.

⁸ https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji (bez roku 2021)

Metoda	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	średnia liczba świadczeń	SD	liczba zgonów	odsetek zgonów	średni czas do zgonu [lata]	SD
N18	1 003 736	54,62%	71,67	14,18	533,51	556,32	357 670	35,63%	4,78	1,68
niedokrwistość w N18	160 670	51,68%	70,09	15,92	519,93	537,20	85 093	52,96%	4,60	1,84
metoda I	140 854	51,70%	71,76	14,17	475,39	533,98	84 878	47,96%	4,63	1,82
metoda II	140 789	51,71%	71,42	14,16	469,28	530,21	63 631	47,97%	4,63	1,82
PL	5 780	52,36%	66,46	18,66	489,07	346,38	2 437	42,16%	4,59	1,73

PL – program lekowy właściwy do leczenia niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek, **SD** – odchylenie standardowe

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Zasadniczo nie stwierdzono znacznych rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii. Dla każdej zidentyfikowanej subpopulacji oszacowano podobny odsetek zgonów (choć najniższy był identyfikowany w populacji najszerszej definiowanej) oraz strukturę demograficzną.

- Większe różnice były związane z liczbą udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej ogółem u pacjentów, rozumianych jako wskaźnik obciążenia systemu pacjentem. Wykazano, że największa liczba świadczeń jest udzielana u pacjentów, których identyfikowano jako N18 – pacjenci z niewydolnością nerek, wówczas odnotowano średnią na poziomie $533,51 \pm 556,32$. Odchylenie standardowe przewyższa wartość średniej, przez co ograniczona jest interpretacja tego parametry ze względu na rozrzut.
- Udział płci żeńskiej został przyjęty jako wyróżnik struktury, odsetki zawierały się w przedziale między 51,7% a 54,6%. Struktura demograficzna pacjentów leczonych w ramach programu lekowego również była podobna do populacji identyfikowanej metodami I i II, w oparciu o kryteria włączenia.
- W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać, że populacje były zbliżone poza pacjentami leczonymi w programie lekowym, gdzie średnia wieku była najniższa – ok. 67 lat, byli to pacjenci młodszy od pozostałych populacji o około 3 lata. Odchylenie standardowe dla średniego wieku pacjentów w przypadku programu lekowego cechowało się najwyższą wartością, bardziej skupione wyniki były w populacjach ogólnych.
- Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji identyfikowanej jako niepoddanej uprzednio procedurze dializoterapii, którzy korzystali z większej liczby świadczeń niż trzy zgodnie ze scenariuszem Metody II, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów identyfikowanych wg założeń podstawowej selekcji pacjentów w bazie danych, różnica wyniosła blisko 20 pp. Relatywnie wysoki odsetek zgonów nie oznaczał jednak, że pacjentów cechował krótki horyzont przeżycia, odnotowano, że czas do zgonu był wartością przekraczającą cztery i pół roku.

Tabela 8. Przeżycie pacjentów z niedokrwistością w N18 identyfikowanych Metodą II

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Suma
ogółem	18 073	21 150	23 537	25 235	27 058	29 334	25 159	122 299
zgon	12 242	13 678	14 137	13 764	13 128	11 402	7 107	63 631
% przeżycia	32,26%	35,33%	39,94%	45,46%	51,48%	61,13%	71,75%	47,97%

Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020. Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem **122 299** zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 84 998 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie **48%**.

3.3.3. Dane dla programu lekowego B.37

Program funkcjonuje od czasów sprzed ustawy refundacyjnej tj. sprzed pierwszego obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2012 r. Do końca 2017 roku dostępne były trzy substancje czynne, poza darbepoetyną alfa i epoetyną alfa refundowano glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta.

W pierwszej kolejności przeanalizowano liczbę włączeń pacjentów i liczbę pacjentów aktywnie leczonych. Z uwagi na fakt, że rok 2014 jest rokiem granicznym nie wyodrębniano nowych włączeń w tym roku z uwagi na niepełną informację. Baza SWIAD w dyspozycji Agencji obejmuje okres od 01.01.14 r.

Tabela 9. Dane o liczebności pacjentów leczonych w ramach programu B.37, odniesienie do populacji ogółem

program B.37	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
nowi	-	789	669	599	593	560	469	634	6 414
aktywnie leczeni	2 101	2 023	1 822	1 671	1 572	1 472	1 363	1 425	6 414
dorośli z niedokrwistością w N18 niedializowani	25 386	28 861	31 108	32 917	34 855	36 989	31 467	35 322	175 048
udział PL w populacji	8,28%	7,01%	5,86%	5,08%	4,51%	3,98%	4,33%	4,03%	3,66%
skumulowana	-	2 890	2 692	2 421	2 264	2 132	1 941	1 997	-
wskaźnik	-	-30,00%	-32,32%	-30,98%	-30,57%	-30,96%	-29,78%	-28,64%	-

nowi – oznacza liczbę pacjentów, którzy posiadają sprawozdany co najmniej jeden produkt jednostkowy z produktu kontraktowego wskazującego na analizowany program lekowy B.37, którego data minimalna na danego pacjenta wskazuje na dany rok sprawozdawczy, kategoria rozumiana jako pacjenci nowowłączeni do programu, *aktywnie leczeni* – oznacza liczbę pacjentów, którzy mają sprawozdawane wykorzystanie substancji czynnych finansowanych w programie B.37, kategoria rozumiana jako pacjenci leczeni uprzednio wraz z pacjentami nowowłączonymi; *skumulowana* – oznacza sumę pacjentów aktywnie leczonych w roku ubiegłym (x-1) oraz pacjentów nowowłączanych w danym roku sprawozdawczym; *wskaźnik* – oznacza odsetek zmian populacji aktywnie leczonej wobec wartości skumulowanej, wartość ujemna oznacza odpływ pacjentów z programu

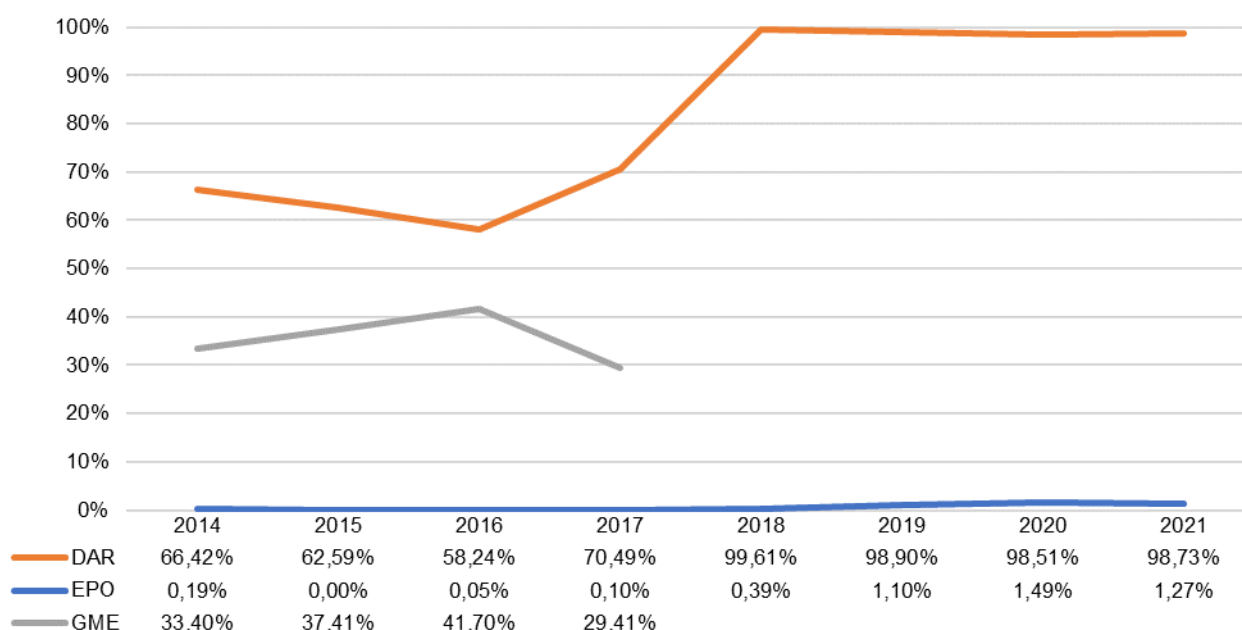
Ogółem w ramach programu lekowego B.37 w latach 2014-2021 leczenie z wykorzystaniem czynników stymulujących erytropoezę zostało zastosowane łącznie u 6,4 tys. pacjentów. Generalnie, program pokrył 3,7% populacji pacjentów identyfikowanych w bazach sprawozdawczo-rozliczeniowych, z tym, że widoczne jest zmniejszenie wysycenia populacji, które postępowo do 2019 roku. Patrząc na zgromadzone dane historyczne trudno przewidzieć, czy populacja nowowłączanych pacjentów do analizowanego programu będzie rosła, czy pozostanie na zbliżonym poziomie kilkuset pacjentów rocznie. Obserwacja jest również zaburzona istotnym czynnikiem zakłócającym jakim jest pandemia koronawirusa SARS-CoV-2. Prawdopodobnie w najbliższych latach populacja programu może nieco rosnąć, co może być spowodowane tym, w jaki sposób zmieniała się liczebność pacjentów zaraportowana przez analityków Agencji uprzednio.

Dodatkowo przeprowadzono obliczenia pomocnicze, przedstawione w tabeli w wierszach oznaczonych jako *skumulowana* i *wskaźnik*. Wartość skumulowanej liczby pacjentów oznacza sumę pacjentów w roku poprzednim i nowych włączeń w bieżącym roku sprawozdawczym. Jest to wartość obrazująca czy pomimo nowych włączeń pacjentów liczba ogółem zmniejsza się czy zwiększa proporcjonalnie. W tym celu przedstawiono również trend, przez który rozumiany jest odsetek aktywnie leczonych pacjentów w liczbie skumulowanej pacjentów. Dla wszystkich analizowanych lat wykazano wartości ujemnego odsetka, które interpretuje się w sposób prosty, jako odpływ pacjentów o obliczoną wartość procentową. Najbardziej intensywny odpływ pacjentów odnotowano w roku 2016, gdzie różnica między aktywnie leczoną populacją a skumulowaną teoretyczną liczbą pacjentów wyniosła ponad 32%. Od 2017 roku obserwowane jest spowolnienie odpływu pacjentów z programu, odsetek rokrocznie zmniejsza się i w ostatnim w pełni sprawozdanym roku kalendarzowym – 2021 – odnotowano najniższą wartość wskaźnika zmian populacji.

Tabela 10. Charakterystyka populacji leczonej w ramach programu B.37

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma końcowa
leczeni ogółem									
dzieci	40	41	48	52	48	46	53	47	176
dorośli	2 061	1 982	1 774	1 619	1 524	1 426	1 310	1 378	6 250
suma	2 101	2 023	1 822	1 671	1 572	1 472	1 363	1 425	6 414

Udział pacjentów pediatrycznych, rozumianych jako świadczeniobiorcy w wieku między 0 a 17 lat – czyli pacjent przed ukończeniem osiemnastego roku życia, był nieznaczny, nie przekraczający 4% w rozbiću na lata sprawozdawcze. Najwyższy udział populacji pediatrycznej odnotowano w roku 2019 - 3,89%. Nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie struktury demograficznej rozumianej jako udział płci – dla każdej z subpopulacji (dzieci/dorośli) i dla wszystkich lat sprawozdawczych identyfikowano nieznaczną przewagę płci żeńskiej.



Rysunek 2. Udziały technologii finansowanych w ramach programu B.37

DAR – 5.08.09.0000012 DARBEPOETINUM ALFA - INJ. 1 MCG, **EPO** – 5.08.09.0000016 EPOETINUM ALFA - INJ. 1000 J.M.,
GME – 5.08.09.0000027 GLIKOL METOKSYPOLIETYLENOWY EPOETYNY BETA - INJ. 1 MCG

Poddano również analizie jak zmieniło się rozpowszechnienie darbepoetyny i epoetyny oraz glikolu wśród pacjentów leczonych w programie lekowym B.37 na przestrzeni analizowanych lat sprawozdawczych. Wykazano, że darbepoetyna przez cały okres obserwacji była dominującą technologią.

Przyjęto metodologię określenia odsetka zgonu pacjentów w zależności od technologii stosowanej przyjmując założenie, że całkowity czas przeżycia pacjentów odnosi się do pierwszej sprawozdanej w bazie NFZ technologii lekowej. W związku z czym analitycy Agencji zwracają uwagę na fakt, że poszczególne dane dotyczące zgonów są powielone, jednocześnie wskazują na rzeczywisty czas przeżycia pacjentów. W przypadku stosowania kolejnej linii leczenia czas przeżycia pacjenta niesie ze sobą informację dotyczącą wcześniejszych linii leczenia. Dane przedstawione w rozbiću na technologie medyczne nie są równoznaczne z izolowanym całkowitym czasem przeżycia pacjentów stosujących daną technologię. Należy również wyraźnie zaznaczyć, że raportowanie czasu do zgonu nie jest równoznaczne z przeprowadzeniem analizy przeżycia pacjentów.

Przyjęto również metodologię zliczania aktywnych miesięcy terapii rozumianych jako miesiąc, w którym rozliczono u pacjenta co najmniej jedną jednostkę danej substancji czynnej. Należy przez to rozumieć, że w przypadku sytuacji, w której pacjent stosuje daną technologię w sposób ciągły liczba aktywnych miesięcy uzależniona jest od schematu dawkowania, dla przykładu można podać, że jeżeli technologia dawkowana jest w ujęciu dziennym lub tygodniowym, spodziewane jest odnotowanie 4 wizyt pacjenta co 3 miesiące, dające ogółem 4 miesiące

aktywnej terapii w danym roku sprawozdawczym. Analiz nie przeprowadzano ze względu na rok sprawozdawczy co może wiązać się z ograniczeniem wnioskowania, przy czym:

- W przypadku DAR zaznaczono, że objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Darbepoetynę należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
- Podobne zapisy odnotowano dla pozostałych technologii.

Tabela 11. Dane dotyczące leczenia w programie lekowym B.37

produkt jednostkowy	liczba unikalnych osób	liczba zgonów*	odsetek zgonów*	aktywne mce średnia	aktywne mce odchylenie stand	aktywne mce mediana	aktywne mce min	aktywne mce max
DAR	5 390	1 884	39,6%	11,8	13,7	6	1	96
EPO	44	12	35,3%	7,9	7,3	5	1	28
GME	1 619	807	49,8%	9,4	9,2	6	1	43
SUMA	6 354	2 412	42,2%	12,4	14,7	7	1	96

DAR – 5.08.09.0000012 DARBEPOETINUM ALFA - INJ. 1 MCG, EPO – 5.08.09.0000016 EPOETINUM ALFA - INJ. 1000 J.M., GME – 5.08.09.0000027 GLIKOL METOKSYPOLIETYLENOWY EPOETYNY BETA - INJ. 1 MCG

* - liczba wraz z odsetkiem zgonów liczone wyłącznie na populację do grudnia 2020 roku

Odnotowano, że w populacji pacjentów korzystających z leczenia niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek w ramach programu lekowego B.37 najwyższy odsetek zgonów charakteryzował pacjentów leczonych z wykorzystaniem glikolu metoksypolietylenowego epoetyny beta, dla których prawie połowa pacjentów na czas analizy bazy zgonów zmarła. Najdłuższy okres aktywnych miesięcy terapii charakteryzował pacjentów leczonych z wykorzystaniem darbepoetyny alfa.

3.3.4. Wielkość refundacji

Analicy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 12. Wielkość refundacji w zależności od przyjętej metody identyfikacji pacjentów

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma
niedokrwistość w N18									
l.pts.	26 475	30 010	32 263	34 103	36 257	38 544	32 755	36 570	182 683
suma*	114,11	124,36	131,65	142,98	152,42	174,08	148,58	168,03	1 156,22
ref./pts.	4 310,06 zł	4 143,81 zł	4 080,56 zł	4 192,69 zł	4 204,12 zł	4 516,37 zł	4 536,18 zł	4 594,83 zł	6 329,13 zł
dorośli z niedokrwistością w N18 niedializowani (METODA I)									
l.pts.	18 073	21 150	23 537	25 235	27 058	29 334	25 159	29 405	140 854
suma*	59,09	65,93	75,61	84,71	89,17	101,26	87,95	104,26	667,97
ref./pts.	3 269,63 zł	3 117,20 zł	3 212,35 zł	3 356,83 zł	3 295,50 zł	3 451,89 zł	3 495,79 zł	3 545,58 zł	4 742,33 zł
PL B.37									
l.pts.	2 101	2 023	1 822	1 671	1 572	1 472	1 363	1 425	6 414
suma*	5,62	5,34	4,80	4,59	4,30	4,01	3,56	3,76	35,99
ref./pts.	2 673,96 zł	2 640,58 zł	2 636,89 zł	2 749,58 zł	2 733,32 zł	2 727,37 zł	2 610,13 zł	2 639,19 zł	5 610,97 zł

l.pts. – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; **suma*** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń, wartości podane w mln zł; **ref./pts.** – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 182 683 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami jako pacjentów z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 1,2 mld zł. Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 6 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów jest na dość stabilnym poziomie.

Poziom średniej kwoty refundacji przypadającej na pacjenta wskazuje podobną dynamikę zmian. Zauważając populację na identyfikację pacjentów według metody I, rozumianych jako dorosłych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek niedializowanych uprzednio, nie wykazano, żeby nastąpiła znaczna zmiana we wnioskowaniu odnośnie do uśrednionej kwoty refundacji na pacjenta.

Przy dodatkowym uwzględnieniu danych ograniczonych do 6 414 pacjentów leczonych czynnikami stymulującymi erytropoezę w ramach programu B.37 wartość uśrednionej kwoty refundacji spadła do 5,6 tys. zł.

Tabela 13. Średni czas leczenia w programie B.37 wraz z określeniem sposobu podania

	średni czas leczenia	średnia l.dgn	średnia hosp.1d	średnia hosp.std.	średnia hosp.dz.	średnia AOS
DAR	443,48	7,84	6,41%	0,09%	0,09%	93,42%
EPO	320,01	5,91	9,44%	0,03%	-	90,53%
GME	233,73	3,22	0,60%	-	-	99,40%

DAR – 5.08.09.0000012 darbepoetinum α - inj. 1 μ g, **EPO** – 5.08.09.0000016 epoetinum α - inj. 1000 J.M., **GME** – 5.08.09.0000027 glikol metoksyipolietylenowy epoetyny β - inj. 1 μ g; **dgn** - diagnostyka w programie leczenia niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek; **hosp 1d** - 5.08.07.0000003 hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu; **hosp. dz.** - 5.08.07.0000002 hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci; **hosp. std.** - 5.08.07.0000001 hospitalizacja związana z wykonaniem programu; **AOS** - 5.08.07.0000004 przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu

Najdłużej leczono pacjentów z wykorzystaniem darbepoetyny – ponad 1 rok. Praktycznie wszystkie podania substancji czynnych finansowanych w tym programie lekowym realizowano w ramach ambulatoryjnej wizyty pacjenta, a tą różnicą, że w przypadku epoetyny odsetek był najniższy – 91%.

3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymało trzy odpowiedzi na prośbę o stanowisko eksperckie skierowaną przez Agencję.

Jedna z ankietowanych prof. Mazanowska, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii nie przedstawiła odniesienia do danych epidemiologicznych.

Tabela 14. Dane epidemiologiczne wg opinii ekspertów

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. Alicja Dębska-Ślizień, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii		
(...) W Polsce dotkniętych PChN może być około 4 mln. Około 13% dorosłych z PChN tylko ~5% (200 tysięcy) znajduje się pod opieką Poradni Nefrologicznych. Wynika z tego, że wielu chorych na PChN nie wie o swojej chorobie, a tym nie ma zdiagnozowanej niedokrwistości. Pośrednio o liczbie chorych w schyłkowym stadium (PChN st 5) czyli w 87-95% (4) cierpiących na niedokrwistość, może świadczyć liczba chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze. W całym 2021 roku było to 5 516 pacjentów (5215 HD i 301 DO), co stanowi 144 pacjentów/mln mieszkańców. Całkowita liczba chorych w stadium 5 PChN eGFR<15ml/min zapewne jest znacznie większa, ponieważ nie wszyscy demonstrują objawy kliniczne skłaniające do rozpoczęcia dializ (2).	(...) Odpowiadając na pytanie, ile nowych zachorowań, czyli ilu nowych chorych powinno otrzymać leczenie niedokrwistości uważam, że może to być około 500 pacjentów. Liczba ta jest na pewno bardzo zaniżona, ale bierze pod uwagę różna czynniki wspomniane powyżej, ale również omawiane szczegółowo poniżej.	Dysponuję liczbą objętych programem leczenia ESA u chorych niedializowanych w programie lekowym (ICD-10 N18) w Polsce: w roku 2021- 1416/ w Pomorskiem - 83. W 2022- Odpowiednio 1119/75. Sądząc po tych danych nie wszyscy chorzy objęci są terapią. Program lekowy jest obciążający w prowadzeniu, Zasoby kadrowe zn kome. i nie wszystkie poradnie wystąpiły o możliwość jego realizacji. Ponadto chorzy często nie wyrażają chęci na comiesięczne wizyty wymagane do oceny terapii oraz na przyjmowanie leku podskórnie co wymaga samodzielnych iniekcji lub wizyty w ośrodku co 2 tygodnie.

Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
prof. Ryszard Gellert, Konsultant Krajowy w dz. nefrologii		
11 000 (7 780 – 20 600)	2 400	30%

W opinii ankietowanych ekspertów pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku może być około kilkunastu tysięcy. Biorąc pod uwagę wyniki analizy przeprowadzonego przez analityków Agencji, liczba ta jest prawdopodobnie większa i wynosi około 35 tys.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN): <https://ptnefro.pl/>;
- European Hematology Association (EHA): <https://ehaweb.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- British Society for Haematology (BSH) <https://b-s-h.org.uk/>
- International Society of Hematology (ISH): <https://www.ishworld.org/>;
- International Society of Nephrology (ISN): <https://www.theisn.org/>.
- American Society of Hematology (ASH): <https://ashpublications.org/>
- Guidelines Central (GC): [http://www.guidelinecentral.com](http://www.guidelinecentral.com;);
- National Health and Medical Research Council (NHRMC): <https://www.nhmrc.gov.au>;
- European Renal Best Practice (ERBP): <https://www.era-online.org/publications/erbp-european-renal-best-practice/>,
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): <https://kdigo.org/>,
- UK Kidney Association (UKKA): <https://ukkidney.org>.
- National Kidney Foundation: <https://www.kidney.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 01.12.2022 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych po 18.08.2021 r. Z uwagi na fakt, iż odnaleziono wyłącznie jeden dokument opublikowany po dacie rejestracji Evrenzo, przedstawiono również polskie wytyczne, odnoszące się do doustnych leków hamujących aktywność hydroksylazy prolilowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Polskie wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją roksadustatu, ale wskazują na wysoką skuteczność doustnych leków hamujących aktywność hydroksylazy prolilowej w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej, korzyści wynikające z formy doustnej oraz zwracają uwagę na konieczność oceny 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. Polskie wytyczne jako standard leczenia w ocenianym wskazaniu wymieniają środki stymulujące erytropoezę (ESA).

Odnalezione wytyczne brytyjskie zalecają roksadustat jako opcję leczenia objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów, którzy mają przewlekłą niewydolność nerek stopnia 3 do 5 bez niedoborów żelaza i nie są dializowani w momencie rozpoczęcia leczenia.

Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja rok (kraj)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2021 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie podano</p> <p><u>Finansowanie:</u> nie podano</p>	<p><u>Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2021.</u></p> <p><u>Doustne leki hamujące aktywność hydroksylazy proliowej</u></p> <p>Wytyczne podają, iż roksadustat oczekuje na rejestrację EMA i FDA. Wymieniają również, iż zakończone zostały badania kliniczne dla wadadustatu oraz iż toczą się badania dla daprodustatu (daprodustat został zarejestrowany w Japonii).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • 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
<p>NICE 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Przewlekła choroba nerek. Diagnostyka i leczenie.</u></p> <p><u>W wytycznych uwzględniono zalecenia dotyczące leczenia anemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</u></p> <p>Wytyczne wskazują technologie lekowe dotychczas ocenione przez NICE w leczeniu anemii występującej w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek: roksadustat</p> <p>Roksadustat jest zalecany jako opcja leczenia objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów wyłącznie, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci mają przewlekłą niewydolność nerek stopnia 3 do 5 bez niedoborów żelaza, • nie są dializowani w momencie rozpoczęcia leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. Ryszard Gellert Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. dolnośląskie)	prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. pomorskie)
Istotny klinicznie punkt końcowy	Hb=11,5 g/dl	Objawowa niedokrwistość w PChN	(...) W zaawansowanej postaci dającej uciążliwe dla chorych objawy kliniczne tj. osłabienie, zaburzenia poznawcze, pogorszenie jakości życia. (...). Anemia zwiększa całkowitą i sercowo-naczyniową śmiertelność w PChN. Powoduje również przyspieszoną progresję PChN w kierunku jej schyłkowego stadium z koniecznością dializ. (...)
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	Wzrost o 1 g/dl	Poprawa stanu ogólnego, poprawa wydolności fizycznej, mniejsze ryzyko choroby niedokrwiennej serca	Powszechnie obecnie stosowane leczenie środkami stymulującymi erytropoezę (erythropoiesis-stimulating agents ESAs) zmniejsza potrzebę transfuzji krwi, śmiertelność, liczbę powikłań sercowo-naczyniowych i hospitalizacji, a także poprawia jakość życia chorych.
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) Dożylnie preparaty żelaza	Epoetyny (ESA) Żelazo Wit. B12, kwas foliowy	<ul style="list-style-type: none"> • Uzupelnienie niedoborów żelaza <p>U części chorych z niedoborami tego pierwiastka powoduje wzrost stężenia Hb do wartości 10 i>g/dl i tacy chorzy nie wymagają leczenia czynnikami stymulującymi erytropoezę</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie ESA (erythropoiesis stimulating agents) takich jak Aranesp lub epoetyna alfa u chorych z PChN eGFR 30 lub 45ml/min (cukrzyca) i Hb<10g/dl po wykluczeniu innych przyczyn w tym niedoboru żelaza w programie lekowym (...) • Inhibitory HIF-PH: roxadustat
Technologia najtańsza	Dożylnie preparaty żelaza	Żelazo, wit. B12, kwas foliowy	Uzupelnienie niedoborów żelaza
Technologia najskuteczniejsza	Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA)	Epoetyny (ESA)	Stosowanie ESA (erythropoiesis stimulating agents)
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	<ul style="list-style-type: none"> • Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA): Jedyna dostępna po wyrównaniu niedoborów żelaza, niechętnie stosowana z powodu dożylniej formy podania • Dożylnie preparaty żelaza: Niewielka skuteczność, ale konieczna dla działania ESA 	<ul style="list-style-type: none"> • Epoetyny (ESA): po wykluczeniu innych przyczyn niedokrwistości, wyleczeniu stanu zapalnego, wyrównaniu niedoborów żelaza, podawanie prep. ESA jest w chwili obecnej najskuteczniejszą metodą leczenia niedokrwistości u osób z PChN • Żelazo: wyrównanie niedoborów żelaza jest konieczne przed wdrożeniem leczenia ESA • Wit. B12, kwas foliowy: wyrównanie niedoborów 	<ul style="list-style-type: none"> • Żelazo: Nie można stosować ESA bez uzupełnienia niedoboru żelaza • ESA: Technologia refundowana. Nie obejmuje z całą pewnością wszystkich chorych spełniających kryteria podane w zaleceniach towarzystw naukowych dotyczących leczenia niedokrwistości w PChN u osób niedializowanych

Ekspert	prof. dr hab. Ryszard Gellert Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. dolnośląskie)	prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. pomorskie)
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dożylna droga podania Uciążliwa dokumentacja medyczna programu Zbyt późne kierowanie z POZ i AOS do opieki nefrologicznej Objęcie opieką nefrologiczną tylko 50% pacjentów z rozpoznaną PChN 	<ul style="list-style-type: none"> Zła tolerancja lub nietolerancja doustnych preparatów żelaza (dolegliwości bólowe z przewodu pokarmowego), słabe wchłanianie preparatów żelaza z przewodu pokarmowego, niemożność stosowania preparatów żelaza w przypadku zakażeń bakteryjnych. Preparaty ESA, stosowane w ramach programu „Leczenie niedokrwistości w przebiegu PChN”, podawane są w iniekcjach podskórnych lub dożylnych – ból w miejscu podania, rzadziej odczyny miejscowe. 	<ul style="list-style-type: none"> Dotyczące uzupełniania niedoborów żelaza: Wszyscy chorzy powinni mieć ocenione zasoby żelaza w organizmie i uzupełniane jego niedobory. Ograniczenia: niektórzy chorzy muszą mieć żelazo uzupełniane drogą dożylną co wymaga hospitalizacji. Zanim rozpocznie się terapię w programie lekowym należy również zdiagnozować inne potencjalne przyczyny niedokrwistości. Cytuję z programu lekowego (ICD-10 N 18) 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; Wymaga to hospitalizacji. Dotyczące programu (ICD-10 N 18): Program nie obejmuje z całą pewnością wszystkich chorych spełniających kryteria podane w zaleceniach towarzystw naukowych dotyczących leczenia niedokrwistości w PChN u osób niedializowanych (1,2,3,4 – w tabeli). Przyczyny: - Systemowe: niewydolność systemu (brak koordynowanej opieki) w tym niedobory kadrowe i uciążliwość prowadzenia programu lekowego. - Przyczyny ze strony chorych: leki z programu, czyli aranesp (co 2 tygodnie) lub epoetyna alfa (stosowana bardzo rzadko z powodu konieczności podawania leku co tydzień; w 2021-18 chorych, w 2022-13 chorych) podawane są domięśniowo, co wiąże się koniecznością samodzielnego stosowania lub wizyt w ośrodku. <u>Podsumowując:</u> Obecnie, możliwości spełnienia kryteriów jakościowych leczenia niedokrwistości jakie sugerują wspomniane wytyczne ty ko częściowo zależą od wysiłku nefrologów. Poprawa tej sytuacji leży w interesie nie tylko pacjentów, ale również systemu opieki zdrowotnej, a zatem i społeczeństwa.
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>Wprowadzenie koordynowanej opieki nefrologicznej (ścieżka od lekarza rodzinnego lub POZ do przeszczepienia nerki)</p>	<p>Roksadustat jest nowym lekiem (HIF- czynnik indukowany hipoksją), o odmiennym sposobie działania. Podawanie doustne leku poprawia komfort pacjentów, a dobry efekt leczniczy sprzyja systematycznemu leczeniu.</p> <p>Vide: Odkrycie czynników indukowanych hipoksją (HIF) — odpowiadających za pobudzenie komórek do syntezy EPO i do zwiększenia aktywności genów tlenozależnych umożliwiło opracowanie nowych leków, inhibitorów HIF-PHI (hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase inh bitors, inhibitorów hydroksylazy proliłowej). (...)</p>	<p>Wdrożenie opieki koordynowanej może poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wdrożenie opieki koordynowanej przyniesie wydłużenie czasu pod opieką nefrologa, spowoduje wcześniejsze wdrożenie właściwych terapii – w tym niedokrwistości - oraz zniesie biurokratyczne obciążenia jakie niesie program leczenia niedokrwistości (inne programy lekowe również). Ułatwieniu może ulec również parenteralne podawanie preparatów żelaza. Koordynowana opieka nefrologiczna - pełniejsza i wcześniejsza - pozwoli tym samym na szybsze rozpoznawanie i leczenie przyczyn niedokrwistości, a tym</p>

Ekspert	prof. dr hab. Ryszard Gellert Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii	prof. dr hab. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. dolnośląskie)	prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii (woj. pomorskie)
			samym na szybkie niwelowanie zagrożeń jakie ona sprawia. Uzyskany zostanie w ten sposób system w pełni zorientowany na potrzeby pacjenta, w tym na wczesną diagnostykę i leczenie substytucyjne niedokrwistości, która istotny problem stanowi już w grupie osób z eGFR<45ml/min ² .
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Brak	Nie widzę specjalnych problemów medycznych; tolerancja leku jest dobra. Podawanie leku 3 x w tygodniu jest wygodne dla pacjenta, ale z drugiej strony może dochodzić do pomijania dawki leku (ale tak jest z każdym innym lekiem).	Podane powyżej dotyczące uciążliwości systemowych. Brak opieki koordynowanej, późne rozpoznawanie niedokrwistości oraz biurokratyczne obciążenia związane z prowadzeniem programu lekowego.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Sportowcy	Nie widzę możliwości nadużyć (zamierzonych) przy prawidłowym monitorowaniu leczenia przez Centralne Systemy Medyczne (csm-swd.nfz.gov.pl). Kontynuacja podawania po przekroczeniu docelowego stężenia hemoglobiny (Hb > 12 g/dl) przy najniższej dostępnej dawce 20 mg. (...) Kontynuacja leczenia przy braku osiągnięcia istotnego wzrostu stężenia Hb po 6 miesięcznym leczeniu.	W mojej opinii konieczna będzie edukacja chorych. Podawanie leku w tabletkach 3 razy w tygodniu może powodować zapominanie dawek. Ewentualnie wydawanie kolejnych opakowań powinno się wiązać z oddaniem pustych poprzednio wydanych. Możliwości nadużyć raczej nie widzę. Najprawdopodobniej liczba włączanych chorych będzie stopniowo rosła, wraz z nabywaniem doświadczenia przez lekarzy nefrologów oraz przewagą nowego leku nad ESA w postaci doustnej formy stosowania i być może mniejszymi wymaganiami co do uzupełniania niedoborów żelaza. Być może zmiana systemu opieki nefrologicznej, czyli wprowadzenie opieki koordynowanej zwiększy rozpoznawalność niedokrwistości wtedy można się spodziewać, że liczby leczonych chorych będą większe niż szacunkowo podałam.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci w pre-dializie. Ponadto, dializowanie otrzewnowo i hemodializowani z nietolerancją ESA (w tym wybiórczą aplazją czerwonych krwinek)	Chorzy z niedokrwistością w chorobach przewlekłych – w przebiegu PChN, po wyrównaniu istotnych zaburzeń gospodarki żelazowej – przy braku efektu leczenia preparatami żelaza.	Tak • Pacjenci nieakceptujący podskórnej formy podawania leku (co 2 tygodnie iniekcja). • Pacjenci nie potrafiący podać sobie leku podskórnie. • Pacjenci bez wsparcia bliskich w tym zakresie. • Pacjenci nie mogący również co dwa tygodnie przybyć do ośrodka celem podania leku przez pielęgniarkę. • Pacjenci mający uczulenie na stosowane ESA. • Pacjenci nie odpowiadający na leczenie dotychczasowym ESA.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nietolerancja leku	Osoby, u których wystąpiły objawy niepożądane stosowania leku, w tym drgawki lub napady epilepsji lub epizody zakrzepowo-zatorowe lub osoby uczulone na jakikolwiek składnik leku.	Leczenie nowym lekiem będzie wymagało od lekarzy nabycia doświadczenia i wnikliwej obserwacji pod kątem ewentualnych działań niepożądanych. Lek nie jest wskazany u pacjentów z uszkodzeniem wątroby (ChPL).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.37 „Leczenie niedokrwistości w przebiegu niewydolności nerek (ICD-10 N18)” są produkty lecznicze zawierające epoetynę alfa i darbepoetynę alfa. Szczegółowe dane przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 17. Produkty lecznicze refundowane w programie lekowym B.37

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę - darbepoetyna					
Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 20 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990738779	136,08	142,88	142,88
Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,3 ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990738793	204,12	214,33	214,33
Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 40 µg/0,4 ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990738847	272,16	285,77	285,77
Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/0,5 ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990738861	340,20	357,21	357,21
Aranesp, roztwór do wstrzykiwań, 60 µg/0,3 ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990738885	408,24	428,65	428,65
1043.0, czynniki stymulujące erytropoezę					
Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m./0,5 ml	6 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990072378	162,00	170,10	170,10
Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 2000 j.m./ml	6 amp.-strz.po 1 ml	05909990072392	324,00	340,20	340,20
Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 3000 j.m./0,3 ml	6 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990072439	486,00	510,30	510,30
Binocrit, roztwór do wstrzykiwań, 4000 j.m./0,4 ml	6 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990072453	648,00	680,40	680,40

Tabela 18. Średnie ceny za jednostkę substancji czynnej na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	Średnia cena za jednostkę – dane za 2021 r.
darbepoetinum alfa	6,44 zł za 1 µg
epoetinum alfa	16,75 zł za 1000 j.m.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Evrenzo we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki zawierające darbepoetynę alfa i epoetynę alfa. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz Agencji.

Tabela 19. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
darbepoetyna alfa epoetyna alfa	„(...) w terapii niedokrwistości w PChN u chorych niedializowanych 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”.	Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbepoetyna alfa, jednak w analizie ekonomicznej potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 20. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek	niezgodna z kryteriami włączenia	populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	roksadustat stosowany zgodnie z ChPL Evrenzo	inna niż wymieniona.	interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	darbepoetyna alfa, epoetyna alfa stosowane zgodnie z zapisami ChPL	inny niż wymieniony	komparatory zdefiniowane poprawnie
Punkty końcowe	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: odpowiedź na leczenie, jakość życia, profil bezpieczeństwa.	niezgodne z założonymi	wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<p>opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</p> <p>badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa)</p> <p>badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</p> <p>włączono wyłącznie badania, w których uczestniczyło więcej niż 10 chorych/grupę</p> <p>publikacje pełnotekstowe</p>	<p>przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.</p> <p>publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, z wyłączeniem sytuacji, gdy publikacja przedstawia szerszy zakres danych niż opublikowany w pełnym tekście.</p>	metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane poprawnie
Inne kryteria	publikacje w językach polskim i angielskim	publikacje w językach innych niż polski lub angielski	kryteria zdefiniowane poprawnie

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- Medline (PubMed),
- EMBASE (Ovid),
- The Cochrane Library,

Ponadto przeszukano:

- strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO),
- stronę Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Jako datę wyszukiwania podano 30 sierpnia 2021 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji.

Przeszukiwania zostały przeprowadzone 05 grudnia 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono 1 badania randomizowane DOLOMITES (Barratt 2021) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Celem badania DOLOMITES była ocena skuteczności i bezpieczeństwa roksadustatu (ROX) w porównaniu z darbepoetyną alfa (DAR) w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych chorych z PChN.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki badania Akizawa 2021, porównujące stosowanie roksadustatu i darbepoetyny alfa u chorych leczonych wcześniej rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Ze względu na niezgodność populacji (do badania włączano pacjentów z ustabilizowanym stężeniem hemoglobiny (10-12 g/dl), natomiast program lekowy zakłada niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl) w AWA odstąpiono od przedstawienia wyników tego badania (opis znajduje się w rozdziałach 3.11. i 3.12 AKL wnioskodawcy).

Wnioskodawca przedstawił także wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Tang 2021, który obejmował 7 badań porównujących roksadustat z placebo (rozdział 3.13 AKL wnioskodawcy).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 21. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DOLOMITES (Barratt 2021)</p> <p>Źródło finansowania: Astellas Pharma, Inc.</p>	<p>Typ: wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie III fazy;</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Interwencja: roksadustat (ROX) darbepoetyna alfa (DAR)</p> <p>Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> okres przesiewowy: ≤6-tyg. okres leczenia: do 104 tyg. okres follow up: 4 tyg. <p>Hipoteza: non-inferiority</p> <p>Dawkowanie: ROX podawano samodzielnie przez chorych doustnie 3 razy w tygodniu (o dowolnej porze dnia, z posiłkiem lub bez) oraz z początkową dawką opartą na masie ciała (masa ciała ≥45,0 do ≤70,0 kg, ROX 70 mg; masa ciała >70,0 do ≤160,0 kg, ROX 100 mg).</p> <p>Dostosowanie dawki było dozwolone co 4 tygodnie, począwszy od 4. tygodnia, w celu utrzymania Hb między 10 a 12g/dl. W okresie leczenia konieczne było zmniejszenie dawki, jeśli szybkość wzrostu Hb przekroczyła 2 g/dl w ciągu 4 tygodni, a dawkowanie przerywano, jeśli Hb wynosiło 13 g/dl.</p> <p>Dawki początkowe DAR były oparte na masie ciała (zgodnie z ChPL) i podawane jako pojedyncze wstrzyknięcie podskórne lub dożylnie (0,45 µg/kg tygodniowo lub 0,75 µg/kg co drugi tydzień). Wszystkie podania DAR były przeprowadzane przez badacza podczas pierwszych 36 tygodni leczenia, po czym były podawane przez chorych lub ich opiekunów.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r. ż.; rozpoznanie przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3-5; chorzy niedializowani; szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m² średnia dwóch ostatnich wartości Hb u chorego w okresie przesiewowym (uzyskanych w odstępie co najmniej 4 dni) ≤10,5 g/dl, z różnicą między dwoma pomiarami ≤1,0 g/dl (pomiar nie później niż 10 dni przed randomizacją); kwalifikacja przez badacza do leczenia środkami stymulującymi erytropoezę (ESA) według kryteriów określonych w wytycznych KDIGO 2012, uwzględniając tempo spadku stężenia Hb, wcześniejszą odpowiedź na terapię żelazem, ryzyko konieczności przetaczania krwi, ryzyko związane z terapią ESA oraz występowanie objawów związanych z niedokrwistością; poziom kwasu foliowego i witaminy B12 w surowicy ≥ dolnej granicy normy podczas badania przesiewowego; aminotransferaza alaninowa i aminotransferaza asparaginianowa ≤3 x górnej granicy normy, a bilirubina całkowita ≤1,5 x górnej granicy normy; masa ciała w zakresie 45-160 kg; kobiety: niezdolne do zajścia w ciążę, obejmująca okres pomenopauzalny (określony jako co najmniej 1 rok bez miesiączki) przed oceną przed badaniem 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź Hb (zmiana stężenia Hb od <i>baseline</i>, uzyskanie docelowej wartości Hb) <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana stężenia LDL zmiana stężenia Hb bez zastosowania terapii ratunkowej zmiana wyniku MAP (ang. mean arterial pressure - średnie ciśnienie tętnicze) [mmHg] czas do pierwszego dożylnego podania żelaza czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia jakość życia wg kwestionariusza SF-36 PF, SF-36 VT czas do wystąpienia zmiany stężenia Hb konieczność hospitalizacji przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia stężenie glukozy we krwi na czczo, eGFR, stosunek albuminy do kreatyniny w moczu; konieczność wykonania transfuzji krwinek czerwonych i stosowania terapii ratunkowych, zmianę stężenia ferrytyny w osoczu, TSAT (nasycenie transferryntem ang. transferrin saturation), żelaza, wartość eGFR

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Dostosowanie dawki przeprowadzono zgodnie z ChPL. Jeśli wzrost Hb przekroczył 2,0 g/dl w ciągu 4 tygodni, dawkę zmniejszono o 25%. Dni i godziny dawkowania pozostały spójne przez cały czas trwania badania dla roksadustatu i DA.</p> <p>Leczenie wspomagające: żelazo podawane doustnie było zalecane w grupie ROX jako wspomaganie erytropoezy oraz jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku niedoboru żelaza (ferrytyna <100 ng/mL lub stopnia wysycenia transferyny żelazem (TSAT) <20%). Żelazo podawane dożylnie było dozwolone, jeśli spełnione były kryteria: niewystarczająca odpowiedź dotycząca hemoglobiny (Hb) po co najmniej dwukrotnym zwiększeniu dawki lub osiągnięciu maksymalnej dawki granicznej oraz niedobór żelaza lub nietolerancja doustnego żelaza.</p> <p>W grupie DAR żelazo doustnie lub dożylnie było wymagane u chorych ze stężeniem ferrytyny <100 ng/ml lub TSAT<20%. Droga podania żelaza została pozostawiona w gestii badacza, przy czym żelazo dożylnie podawano zgodnie z wytycznymi lokalnej praktyki.</p>	<p>przesiewowym lub udokumentowany zabieg chirurgicznej sterylizacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w wieku rozrodczym: wstrzymanie się od zajścia w ciążę podczas badania po uzyskaniu świadomej zgody; negatywny wynik testu ciążowego w okresie oceny wstępnej; zgoda na konsekwentne stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji, nieoddawanie komórek jajowych i niekarmienie piersią • zgoda na stosowanie dwóch form wysoce skutecznej antykoncepcji przez chorych mężczyzn i ich małżonki/partnerki w wieku rozrodczym; • zgoda na nieoddawanie nasienia począwszy od badania przesiewowego i przez cały okres badania • rezygnacja z udziału w kolejnym badaniu interwencyjnym od momentu podpisania świadomej zgody do zakończenia badania; <p>Kryteria wykluczenia: AKL wnioskodawcy str. 189</p> <p>Liczba pacjentów: ROX N=323 DAR N=293</p>	<ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo

ESA – (ang. erythropoiesis stimulating agents) czynnik stymulujący erytropoezę; **Hb** – hemoglobina; **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego, **DAR** - darbepoetyna alfa, **eGFR** – (ang. estimated glomerular filtration rate) szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca w AKL przedstawił ocenę wiarygodności włączonych badań zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego zaproponowaną przez Cochrane. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej. W skali Jadad, ze względu na brak zaślepienia, badanie zostało ocenione na 3/5 punktów.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DOLOMITES

Badanie	Procedura randomizacji	Utajenie randomizacji	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	Zaślepienie oceny wyników	Niepełna prezentacja wyników	Selektywna prezentacja wyników	Inne czynniki
DOLOMITES	niskie	niskie	wysokie	niejasne	niskie	niskie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- badanie DOLOMITES prowadzone było w sposób otwarty, co może zwiększać ryzyko wystąpienia błędu systematycznego. Ponadto badanie to nie osiągnęło wystarczającej mocy do przedstawienia ostatecznych wniosków dotyczących wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa. Dodatkowo, pomimo tego, iż wyniki analizy wrażliwości pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności potwierdzały wyniki analizy pierwotnej, zmiany protokołu w trakcie badania pozostają możliwym ograniczeniem;
- w kryteriach włączenia do programu lekowego i kryteriach włączenia do badania DOLOMITES występują niewielkie różnice. Kryteria włączenia do badania DOLOMITES obejmowały wyjściowe stężenie Hb $\leq 10,5$ g/dl. Natomiast kryterium włączenia do programu lekowego jest stężenie hemoglobiny poniżej 10 g/dl. Należy jednak podkreślić, że średnie wyjściowe stężenie Hb w badaniu zarówno w grupie ROX, jak i DAR wynosiło 9,55 g/dl. Ponadto kryterium włączenia do badania obejmowało eGFR.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dawkowanie roksadustatu w badaniu DOLOMITES nie pokrywało się z dawkowaniem z ChPL Everenzo. W badaniu DOLOMITES dawka roksadustatu to 70 mg dla pacjentów o masie ciała $\geq 45,0$ do $\leq 70,0$ kg oraz 100 mg dla pacjentów o masie ciała $> 70,0$ do $\leq 160,0$ kg. Zgodnie z ChPL Everenzo dawkowanie roksadustatu wynosi 70 mg u pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg oraz 100 mg pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono natomiast randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących ROX z epoetyną alfa. Dostępne dowody naukowe, opisane szerzej w Analizie Problemu Decyzyjnego, wskazują jednak na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo leków z grupy ESAs [NICE 2015, KDIGO 2012]. W związku z tym ze względu na dostępność badania bezpośrednio porównującego ROX i DAR oraz porównywalny profil leków z grupy ESAs, zdecydowano się odstąpić od wykonywania porównania pośredniego z epoetyną alfa, gdyż byłoby ono obciążone dużym ryzykiem błędu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z epoetyną alfa – refundowaną technologią w danym wskazaniu. W analizie klinicznej przyjęto, że właściwe komparatory dla roksadustatu stanowią darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa, tymczasem nie przedstawiono wyników badań bezpośrednio porównujących roksadustat z epoetyną alfa, nie podjęto próby przeprowadzenia porównania pośredniego z ww. komparatorem, nie przedstawiono też żadnych dowodów wskazujących na równoważność darbopoetyny i epoetyny w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w ocenianym wskazaniu.

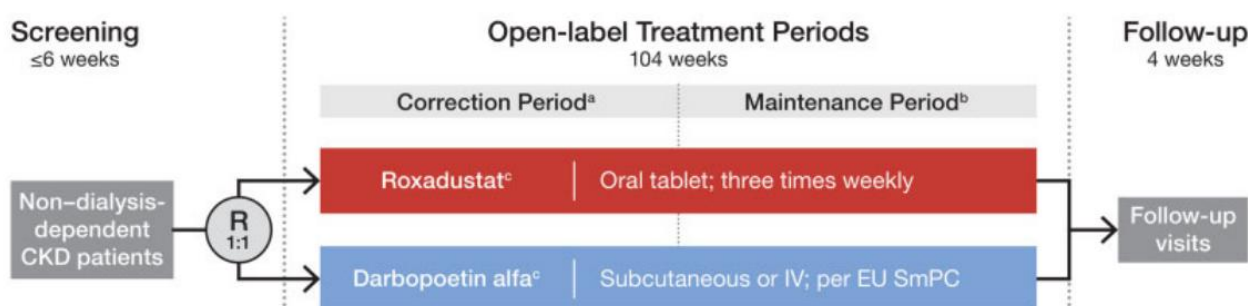
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

4.2.1.1. Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

Badanie trzeciej fazy, randomizowane, wielośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu względem darbopoetyny alfa w populacji dorosłych w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Do badania włączono 323 pacjentów leczonych roksadustatem oraz 293 pacjentów leczonych darbopoetyna alfa.



Rysunek 1. Projekt badania DOLOMITES

Po 6-tygodniowym okresie przesiewowym kwalifikujący się pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1) do grupy otrzymującej ROX lub DAR przez okres do 104 tygodni. Celem początkowego „okresu korygującego” było uzyskanie Hb \geq 11,0 g/dl i Hb \geq CFB 1,0 g/dl, co uzyskano w obu grupach (CFB – *ang. change from baseline* – zmiana od wartości początkowych). Następnie przeprowadzono okres podtrzymujący z dawkowaniem mającym na celu osiągnięcie poziomu Hb między 10,0 a 12,0 g/dl.

Mediana wieku dla włączonych pacjentów to 66,3 lat, odsetek kobiet wyniósł 56,5%. Najliczniejszą, stanowiącą 95,3% była populacja kaukaska.

Tabela 23. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania

Cecha		ROX (N=323)	DAR (N=293)
Średni poziom Hb (SD) [g/dL]		9,55 (0,75)	9,55 (0,69)
LDL*, średnia (SD) [mg/dl]		100,6 (40,0)	102,8 (39,8)
Etiologia PChN, n (%)	Nefropatia cukrzycowa	109 (33,7)	98 (33,4)
	Nefropatia nadciśnieniowa	92 (28,5)	87 (29,7)
	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	33 (10,2)	36 (12,3)
	Wielotorbielowatość nerek	25 (7,7)	23 (7,8)
Stadium PChN, n (%)	3	72 (22,3)	62 (21,2)
	4	155 (48,0)	143 (48,8)
	5	96 (29,7)	88 (30,0)
eGFR [ml/min/1,73m ²]	Średnia (SD)	20,31 (11,49)	20,34 (10,73)
	Mediana (zakres)	17,50 (3,1; 67,1)	18,50 (3,3; 64,8)

Cecha		ROX (N=323)	DAR (N=293)
eGFR, n (%) [ml/min/1,732]	<10	57 (17,6)	37 (12,6)
	≥10 do <15	74 (22,9)	71 (24,2)
	≥15 do <30	133 (41,2)	136 (46,4)
	≥30	59 (18,3)	49 (16,7)

* dane dla populacji FAS (ROX N=322, DAR N=292)

** stopień zaawansowania podany przez badacza

Skuteczność leczenia

Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź Hb, definiowana jako stężenie Hb $\geq 11,0$ g/dl oraz:

- zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl (Hb CFB $\geq 1,0$ g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem $> 8,0$ g/dl (BL Hb $> 8,0$ g/dl);
- zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/dl (Hb CFB $\geq 2,0$ g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem $\leq 8,0$ g/dl (BL Hb $\leq 8,0$ g/dl);

mierzona na dwóch następujących po sobie wizytach w odstępie co najmniej 5-cio dniowym w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia i bez zastosowania terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX). Dodatkowo przeprowadzono analizę w podgrupach predefiniowanych w oparciu o kluczowe cechy demograficzne i związane z chorobą.

Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były:

- zmiana stężenia Hb w 28-36 tyg. względem wartości początkowej bez zastosowania terapii ratunkowej w trakcie 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia i w trakcie 8-mio tygodniowego okresu ewaluacji;
- zmiana stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) w 12-28 tyg. względem wartości początkowej;
- czas do pierwszego dożylnego podania żelaza w okresie od 1 do 36 tygodnia;
- zmiana wyniku subdomeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- zmiana wyniku subdomeny oceniającej vitalność kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- zmiana wyniku MAP(ang. *mean arterial pressure* - średnie ciśnienie tętnicze) [mmHg] w tygodniach 20-18 względem wartości początkowej;
- czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w okresie od 1. do 36. tygodnia.

Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:

- częstość występowania odpowiedzi Hb bez zastosowania terapii ratunkowej;
- częstość przetoczeń czerwonych krwinek i stosowania terapii ratunkowej;
- stosowanie się chorego do zaleceń dotyczących leczenia;
- badania laboratoryjne: zmianę stężenia ferrytyny w osoczu, TSAT, żelazo, wartość eGFR;
- czas do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki.

Pierwszorzędowny punkt końcowy - odpowiedź Hb

W populacji zgodnej z protokołem (PPS ang. *per-protocol study*) wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność (hipoteza non-inferiority) roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u 89,5% chorych z grupy ROX i 78,0% chorych z grupy DAR.

Tabela 24. Odpowiedź Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia (badanie DOLOMITES)

Punkt końcowy	ROX, N=286 n (%)	DAR, N=273 n (%)	Różnica [%]* (95% CI)	non-inferiority
Odpowiedź Hb	256 (89,5)	213 (78,0)	11,51 (5,66; 17,36)	TAK

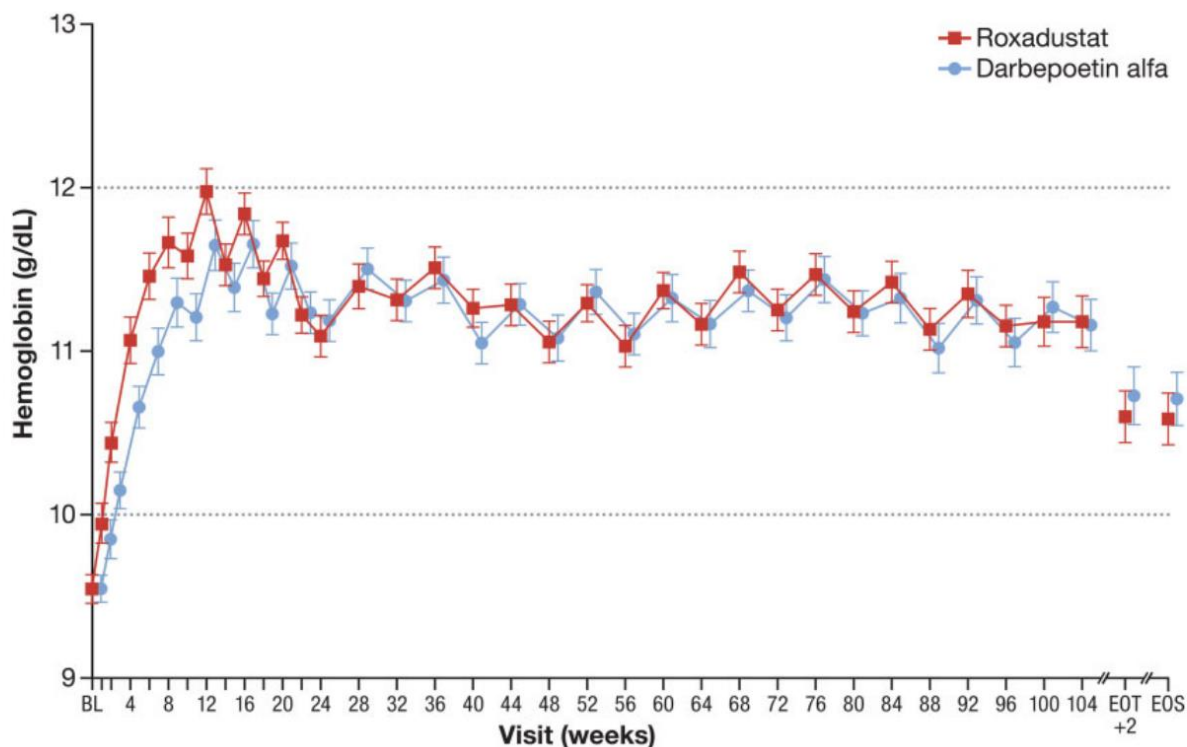
* różnica w odsetku odpowiedzi

Przeprowadzona analiza wrażliwości po implementacji wersji 2.0 protokołu badania potwierdziła nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem wystąpienia odpowiedzi Hb wśród chorych, którzy nie zostali poddani terapii ratunkowej. W ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia odpowiedź Hb

odnotowano u 88,5% chorych z grupy ROX i 77,2% chorych z grupy DAR (różnica w odsetku odpowiedzi między grupami: 11,19%, 95% CI: 4,67; 17,72).

Wyniki analizy w podgrupach także pozostały w zgodności z danymi uzyskanymi dla populacji ogólnej badania i potwierdziły nie mniejszą skuteczność ROX w porównaniu z DAR pod względem wywołania odpowiedzi Hb. Szczegółowe wyniki przedstawiono na str. 60 – 62 AKL wnioskodawcy.

Na poniższym wykresie przedstawiono średnie stężenie hemoglobiny, które utrzymywało się w zakresie 10--12 g/dl do końca badania zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej.



Rysunek 2. Średnie (95% CI) stężenie hemoglobiny w populacji PPS

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Zgodnie z wynikami, uzyskano nie mniejszą skuteczność ROX w porównaniu do DAR w zakresie:

- zmiany stężenia Hb w tygodniach 28-36 względem poziomu wyjściowego;
- zmiany wyników analizowanych subdomen kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wyniku początkowego;
- zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego w tygodniach 20-28 względem wyniku początkowego;
- czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w tygodniach 1-36,

a także wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR w zakresie:

- redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1- 36.

Szczegółowe wyniki podano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych - badanie DOLOMITES

Punkt końcowy	Zastosowany test statystyczny	Hipoteza	Parametr [jednostka]	Różnica (95% CI)	p-value ^{##}	Margines Non-inferiority
Zmiana stężenia Hb względem <i>baseline</i> do średniego wyniku z 28-36 tyg.*	MMRM [#] (PPS)	non-inferiority	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów	0,015 (-0,131; 0,162)	-	-0,75
Zmiana stężenia LDL w 12-28 tyg. względem <i>baseline</i>	MMRM [#] (FAS)	superiority	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów [mmol/]	-0,403 (-0,510; -0,296)	<0,001	nd
Czas do pierwszego dożylnego podania żelaza w trakcie 1-36 tyg.	Stratyf kowany model proporcjonalny Coxa (FAS)	superiority	HR wskaźn ków częstości	0,45 (0,26; 0,78)	0,004	nd
Zmiana wyniku subdomeny funkcjonowania fizycznego kwestionariusza SF-36 w 12-28 tyg. względem <i>baseline</i> **	MMRM [#] (PPS)	non-inferiority	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów	-1,284 (-2,423; -0,145)	-	-3
Zmiana wyniku subdomeny oceniającej vitalność kwestionariusza SF-36 w 12-28 tyg. względem <i>baseline</i> **	MMRM [#] (PPS)	non-inferiority	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów	-0,457 (-1,656; 0,742)	-	-3
Zmiana wyniku MAP w tygodniach 20-28 względem <i>baseline</i> [^]	MMRM [#] (PPS)	non-inferiority	Różnica między średnimi najmniejszych kwadratów [mmHg]	-0,372 (-1,587; 0,842)	-	1
Czas do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w 1-36 tyg. ^{^^}	Stratyf kowany model proporcjonalny Coxa (PPS)	non-inferiority	HR wskaźn ków częstości	0,83 (0,56; 1,22)	0,336	1,3

[#]model mieszany dla powtarzanych pomiarów

^{##}p-value wyliczone dla hipotez superiority

*hipotezę non-inferiority potwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła więcej niż -0,75

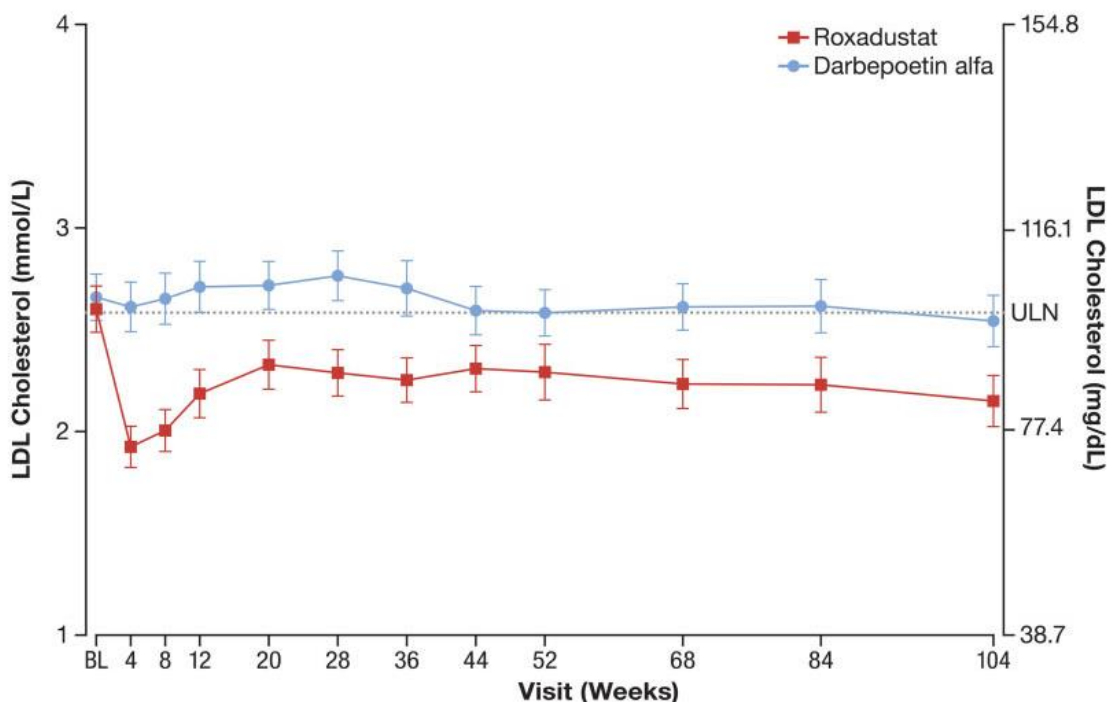
**hipotezę non-inferiority potwierdzano, gdy dolna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła więcej niż -3

[^]hipotezę non-inferiority potwierdzano, gdy górna granica 95% CI dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów wynosiła <1 mmHg

^{^^}hipotezę non-inferiority potwierdzano, gdy górna granica 95% CI <1,3

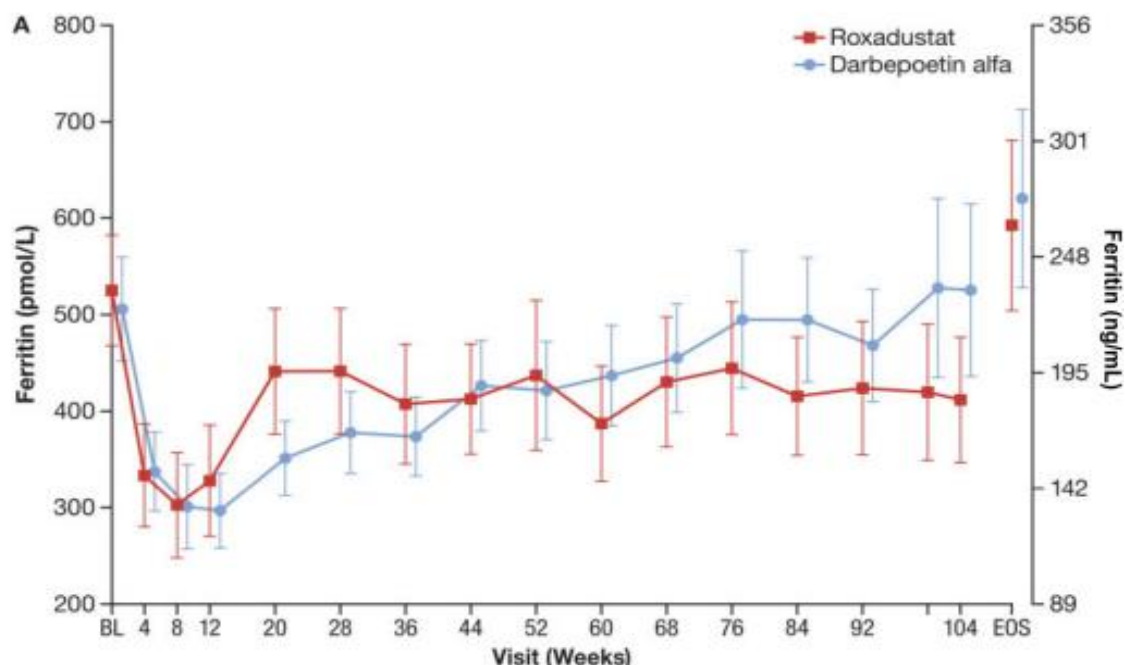
W populacji FAS (ang. *full analysis set* – populacja, dla której wykonano pełny zestaw analiz) w tygodniach 1-36 dożylnie podanie preparatów żelaza dotyczyło niższego odsetka chorych z grupy ROX (6,2%) niż DAR (12,7%). Średnia (SD) miesięczna dawka żelaza wyniosła w tych grupach odpowiednio 34,74 mg (29,96) i 69,59 mg (67,34). W przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność. Żelazo w postaci biwalentnej stosowało odpowiednio 43,7% chorych z grupy ROX i 49,8% chorych z grupy DAR, natomiast dla postaci trójwalentnej żelaza odsetki te wynosiły odpowiednio 35,5% oraz 44,7%.

Początkowa wartość stężeń LDL była zbliżona w obu grupach chorych, natomiast w trakcie trwania leczenia w grupie stosującej roksadustat obserwowano niższe stężenia LDL niż wśród chorych leczonych darbepoetyną alfa. W grupie leczonych ROX do 104 tygodnia badania utrzymywało się stężenie LDL poniżej górnej granicy normy. Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących ROX w porównaniu z chorymi leczonymi DAR również utrzymywało się do 104 tygodnia badania co zostało zobrazowane na poniższym wykresie.

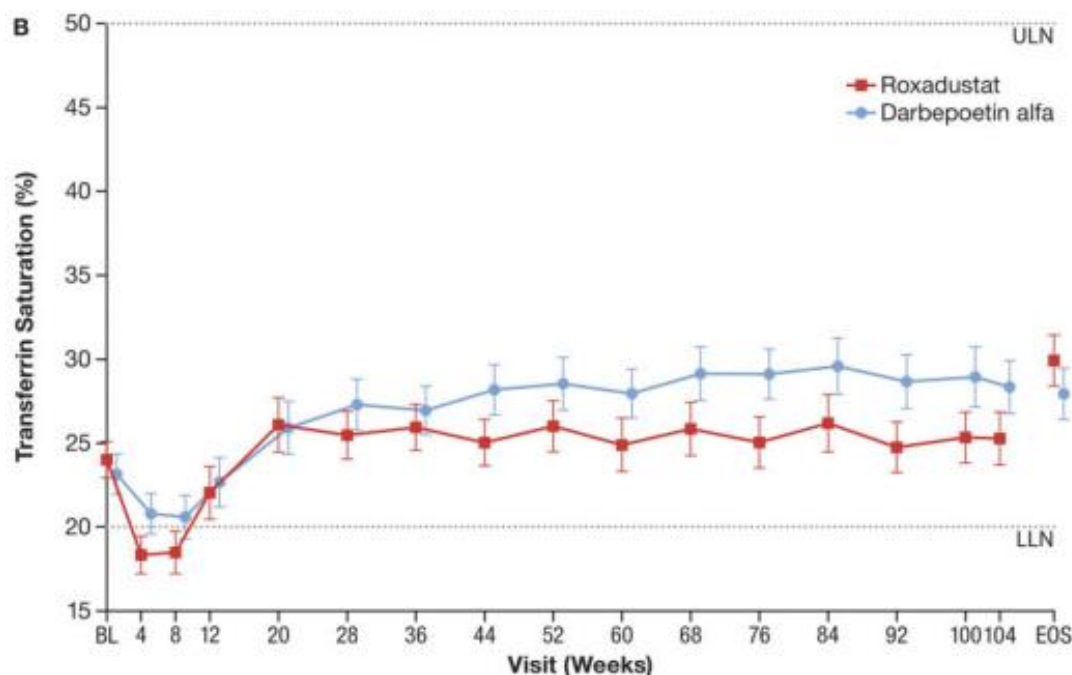


Rysunek 3. Średnie (95% CI) stężenie cholesterolu LDL w populacji FAS

Stężenia ferrytyny i stężenia żelaza w surowicy były porównywalne pomiędzy grupą interwencji badanej i grupą kontrolną przez cały czas trwania badania. Wartości TSAT(ang. *transferrin saturation* - nasycenie transferyny) także były porównywalne między grupą leczoną ROX a grupą otrzymującą DAR i w żadnym momencie badania nie zbliżały się one do górnej granicy normy. Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 4. Średnie (95% CI) stężenie ferrytyny w populacji FAS



Rysunek 5. Średnia (95% CI) wartość TSAT w populacji FAS

Dodatkowo w populacji FAS nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- częstości przetoczeń czerwonych krwinek (ROX vs DAR, 11,8% vs 9,6%, HR=1,30 (95% CI 0,79; 2,11), p=0,300)
- częstości stosowania terapii ratunkowej, rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX (ROX vs DAR, 14,3% vs 9,6%, HR=1,59 (95% CI 0,99; 2,54), p=0,055);
- wartości eGFR (różnica średnich najmniejszych kwadratów wyniosła -0,05 ml/min/1,73m², 95% CI: -0,93; 0,82, p=0,902);
- czasu do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki (HR=1,00, 95% CI: 0,76; 1,31, p=0,990).

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono po 104 tygodniach od rozpoczęcia badania. Występowanie TEAE (ang. *treatment-emergent adverse event* – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia) było porównywalne w grupie ROX (91,6%) i DAR (92,5%), podczas gdy TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej po zastosowaniu roksadustatu (7,7% w porównaniu z 3,8%). TEAE, które doprowadziły do zgonu wystąpiły u 10,5 i 11,6% pacjentów w grupie leczonej odpowiednio roksadustatem i DAR. Najczęstsze TEAE w obu grupach obejmowały: schyłkową chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemię i nudności. Obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność występowały częściej w grupie roksadustatu i schyłkowej niewydolności nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemie i zakażenie dróg moczowych występowały częściej w grupie DAR. W przypadku wszystkich TEAE różnica w częstości występowania między grupami leczenia wynosiła <5%.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 104 tyg. - badanie DOLOMITES

Punkt końcowy	ROX, N=323 n (%)	DAR, N=293 n (%)
TEAE	296 (91,6)	271 (92,5)
Ciężkie TEAE	209 (64,7)	181 (61,8)
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	25 (7,7)	11 (3,8)
TEAE prowadzące do zgonu *	34 (10,5)	34 (11,6)
TEAE w stopniu ≥ 3 . (wg NCI CTC) **	181 (56,0)	164 (56,0)
Zgon ***	30 (9,3)	31 (10,6)
Najczęstsze TEAE		
Schyłkowa niewydolność nerek	108 (33,4)	106 (36,2)
Nadciśnienie	96 (29,7)	99 (33,8)
Spadek wartości eGFR	55 (17,0)	49 (16,7)
Obrzęki obwodowe	49 (15,2)	36 (12,3)
Hiperkaliemia	38 (11,8)	42 (14,3)
Nudności	35 (10,8)	25 (8,5)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	29 (9,0)	25 (8,5)
Biegunka	28 (8,7)	30 (10,2)
Hiperfosfatemia	28 (8,7)	15 (5,1)
Zapalenie płuc	25 (7,7)	22 (7,5)
Skurcze mięśni	25 (7,7)	15 (5,1)
Duszności	24 (7,4)	12 (4,1)
Zapalenie oskrzeli	22 (6,8)	18 (6,1)
Ból głowy	21 (6,5)	12 (4,1)
Niedobór żelaza	21 (6,5)	25 (8,5)
Wymioty	21 (6,5)	19 (6,5)
Zapalenie dróg moczowych	21 (6,5)	27 (9,2)
Zatwardzenie	21 (6,5)	15 (5,1)
Ból pleców	20 (6,2)	17 (5,8)
Świąd	20 (6,2)	13 (4,4)
Bezsenna	19 (5,9)	8 (2,7)
Bóle stawów	18 (5,6)	14 (4,8)
Niewydolność serca	18 (5,6)	18 (6,1)
Migotanie przedsionków	18 (5,6)	12 (4,1)
Zakrzepica przetoki tętniczo-żylniej	16 (5,0)	10 (3,4)
Zawroty głowy	16 (5,0)	15 (5,1)
Anemia	14 (4,3)	19 (6,5)
Najczęstsze ciężkie TEAE		
Niewydolność serca	12 (3,7)	10 (3,4)
Zastoinowa niewydolność serca	2 (0,6)	10 (3,4)
Zapalenie płuc	21 (6,5)	14 (4,8)
Sepsa	7 (2,2)	9 (3,1)
Spadek wartości eGFR	26 (8,0)	25 (8,5)
Schyłkowa niewydolność nerek	108 (33,4)	106 (36,2)

*zgon w dowolnym momencie

** NCI CTC, National Cancer Institute—Common Terminology Criteria for AEs.

*** okres oceny od daty pierwszego przyjęcia leku do minimalnego okresu między (datą ostatniej dawki + 28 dni + x), ostatnią wizytą w badaniu lub datą zgonu, gdzie x odpowiada dodatkowym dniom w oparciu o ostatnią częstotliwość dawkowania

Do zdarzeń niepożądanych potwierdzonych przez niezależny komitet oceniający należały istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), do których zaliczano zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu lub/i udar oraz MACE+ obejmujące zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca. HR dla złożonych punktów końcowych MACE i MACE+ w analizie okresu bezpieczeństwa wyniósł odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,52-1,25) i 0,90 (95% CI: 0,61- 1,32). Wyniki te wskazują na trend korzystny dla roksadustatu. Analizy te nie miały jednak wystarczającej mocy, aby wykazać spełnienie założenia non-inferiority lub superiority.

Tabela 27. Zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet w 104 tyg. – badanie DOLOMITES

Punkt końcowy	ROX, N=323 n (%)	DAR, N=293 n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
MACE *	38 (11,8)	41 (14,0)	0,81 (0,52; 1,25)	0,339
MACE + **	54 (16,7)	53 (18,1)	0,90 (0,61; 1,32)	0,583
Zgon ***	29 (9,0)	31 (10,6)	0,83 (0,50; 1,38)	0,467
Zawał mięśnia sercowego	11 (3,4)	10 (3,4)	0,96 (0,41; 2,27)	ns
Udar	4 (1,2)	7 (2,4)	0,48 (0,14; 1,67)	ns
Zastoinowa niewydolność serca wymagająca hospitalizacji	25 (7,7)	21 (7,2)	1,08 (0,60; 1,95)	ns
Zakrzepica żył głębokich/ zatorowość płucna	8 (2,5)	2 (0,7)	3,63 (0,76; 17,20)	ns
Nagły epizod nadciśnienia płucnego	5 (1,5)	5 (1,7)	0,86 (0,24; 3,00)	ns

ns – ang. not significant – brak istotności

* definiowane jako zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu i/lub udar

** definiowane jako zgon, zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub zastoinowej niewydolności serca

*** jeden z chorych z grupy ROX, którego datę zgonu raportowano po zakończeniu okresu obserwacji bezpieczeństwa terapii nie został uwzględniony ze względu na nieścisłości raportowania

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL Evrenzo

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Evrenzo oceniono u 3542 pacjentów niedializowanych (ang. non-dialysis dependent, NDD) oraz 3353 pacjentów dializowanych (ang. dialysis dependent, DD) z niedokrwistością i PChN, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę roksadustatu. Najczęstszymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były nadciśnienie tętnicze (13,9%), zakrzepica dostępu naczyniowego (12,8%), biegunka (11,8%), obrzęk obwodowy (11,7%), hiperkaliemia (10,9%) i nudności (10,2%). Najczęstszymi ($\geq 1\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z roksadustatem były posocznica (3,4%), hiperkaliemia (2,5%), nadciśnienie tętnicze (1,4%) i zakrzepica żył głębokich (1,2%).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Evrenzo

Ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego i śmiertelności

Ogólnie, ryzyko bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności w przypadku leczenia roksadustatem oszacowano jako porównywalne z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz śmiertelności w przypadku terapii ESA na podstawie danych z bezpośredniego porównania obu terapii. Ponieważ u pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN i nie poddawanych dializom powyższego ryzyka w porównaniu z placebo nie można było oszacować z wystarczającą pewnością, decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na podobnych ocenach, jakie byłyby stosowane przed 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 pacjentów dializowanych leczonych ESA. W przypadku braku odpowiedzi, nie należy

kontynuować leczenia roksadustatem po 24 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważyć jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny. U stabilnych niedializowanych pacjentów z niedokrwistością związaną z PChN otrzymujących ESA nie można było oszacować tego ryzyka, ponieważ tacy pacjenci nie byli badani. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Zakrzepowe zdarzenia naczyniowe

Należy dokładnie rozważyć stosunek zgłaszanego ryzyka zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (ang. thrombotic vascular events, TVE) do korzyści wynikających z leczenia roksadustatem, zwłaszcza u pacjentów z już istniejącymi czynnikami ryzyka TVE, w tym otyłością i wcześniejszymi TVE w wywiadzie (np. zakrzepica żył głębokich [ang. deep vein thrombosis, DVT] i zatorowość płucna [ang. pulmonary embolism, PE]).

Zakrzepica żył głębokich była zgłaszana jako częsta, a zatorowość płucna jako niezbyt częsta wśród pacjentów w badaniach klinicznych. Większość zdarzeń DVT i PE była ciężka. Zakrzepica dostępu naczyniowego (ang. vascular access thrombosis, VAT) była zgłaszana w badaniach klinicznych jako bardzo częsta wśród pacjentów z PChN poddawanych dializie.

U dializowanych pacjentów z PChN częstość występowania VAT u pacjentów leczonych roksadustatem była najwyższa w pierwszych 12 tygodniach po rozpoczęciu leczenia przy wartościach Hb ponad 12 g/dl i przy wzroście stężenia Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni. Aby uniknąć stężeń Hb powyżej 12 g/dl i wzrostu Hb o ponad 2 g/dl w ciągu 4 tygodni zaleca się monitorowanie stężeń Hb i dostosowanie dawki zgodnie z zasadami dostosowywania dawki.

Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi TVE powinni być niezwłocznie zbadani i leczeni zgodnie ze standardem opieki medycznej. Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Napady drgawkowe

Napady drgawkowe były zgłaszane jako częste wśród pacjentów otrzymujących roksadustat w badaniach klinicznych. Roksadustat należy stosować ostrożnie u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie (drgawki lub ataki drgawkowe), padaczką lub schorzeniami związanymi z predyspozycją do napadów drgawkowych, takimi jak zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Decyzja o przerwaniu lub odstawieniu leczenia powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Ciężkie zakażenia

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie płuc i zakażenia dróg moczowych. Pacjenci 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. Pacjenci 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. Wtórna niedoczynność tarczycy Zgłaszano przypadki wtórnej niedoczynności tarczycy podczas stosowania roksadustatu. Reakcje te były przemijające i ustępowały po odstawieniu roksadustatu. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

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 pacjent ma 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 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg skali Child-Pugh). Produkt leczniczy Evrenzo nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Ciąża i antykoncepcja

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 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.

Niewłaściwe stosowanie

Niewłaściwe stosowanie może prowadzić do nadmiernego wzrostu hematokrytu. Może to być związane z zagrażającymi życiu powikłaniami ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Evrenzo zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Evrenzo zawiera barwnik aluminiowy Czerwień Allura AC, który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy Evrenzo zawiera śladowe ilości lecytyny sojowej.

Pacjenci mający uczulenie na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Evrenzo. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 45 pacjentów. 41 (91%) pochodziło z Europy, zaś pozostałe z Ameryki Północnej i Południowej. Najwięcej działań zaraportowano w 2022 roku – 38. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane działania niepożądane.

Tabela 28. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Evrenzo wg WHO (dane aktualne na dzień 05.12.2022 r.)

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
Zranienie, zatrucie lub komplikacje wynikające z podania		14
	użycie off-label	9
	kwestie związane z użyciem leku	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		10
	nudności	4
	wymioy	4
	biegunka	3
	krwawienia z przewodu pokarmowego	2
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania		8
	dyskomfort w klatce piersiowej	1
	pogorszenie stanu	1
	lek nieskuteczny lub zastosowanie niezarejestrowane	1
	nietolerancja leku	1
	zmęczenie	1

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych
	pogorszenie ogólnego stanu fizycznego	1
	edema	1
	edema peryferyjna	1
	niepełny efekt leczniczy produktu	1

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W dniu 01.12.2022 r. przeszukano strony URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia sygnałów bezpieczeństwa.

W 2021 roku FDA⁹ nie zatwierdziło roksadustatu w leczeniu niedokrwistości PChN u pacjentów dializowanych i niedializowanych. Decyzja podjęta była ze względu na profil bezpieczeństwa roksadustatu, w tym wysokie ryzyko występowania poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wg FDA, w celu zatwierdzenia nowego wniosku potrzebne są dodatkowe badania kliniczne.

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Evrenzo.

⁹ <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-time-information-july-15-2021-meeting-cardiovascular-and-renal-drugs-advisory-committee>

5. Ocena analizy ekonomicznej

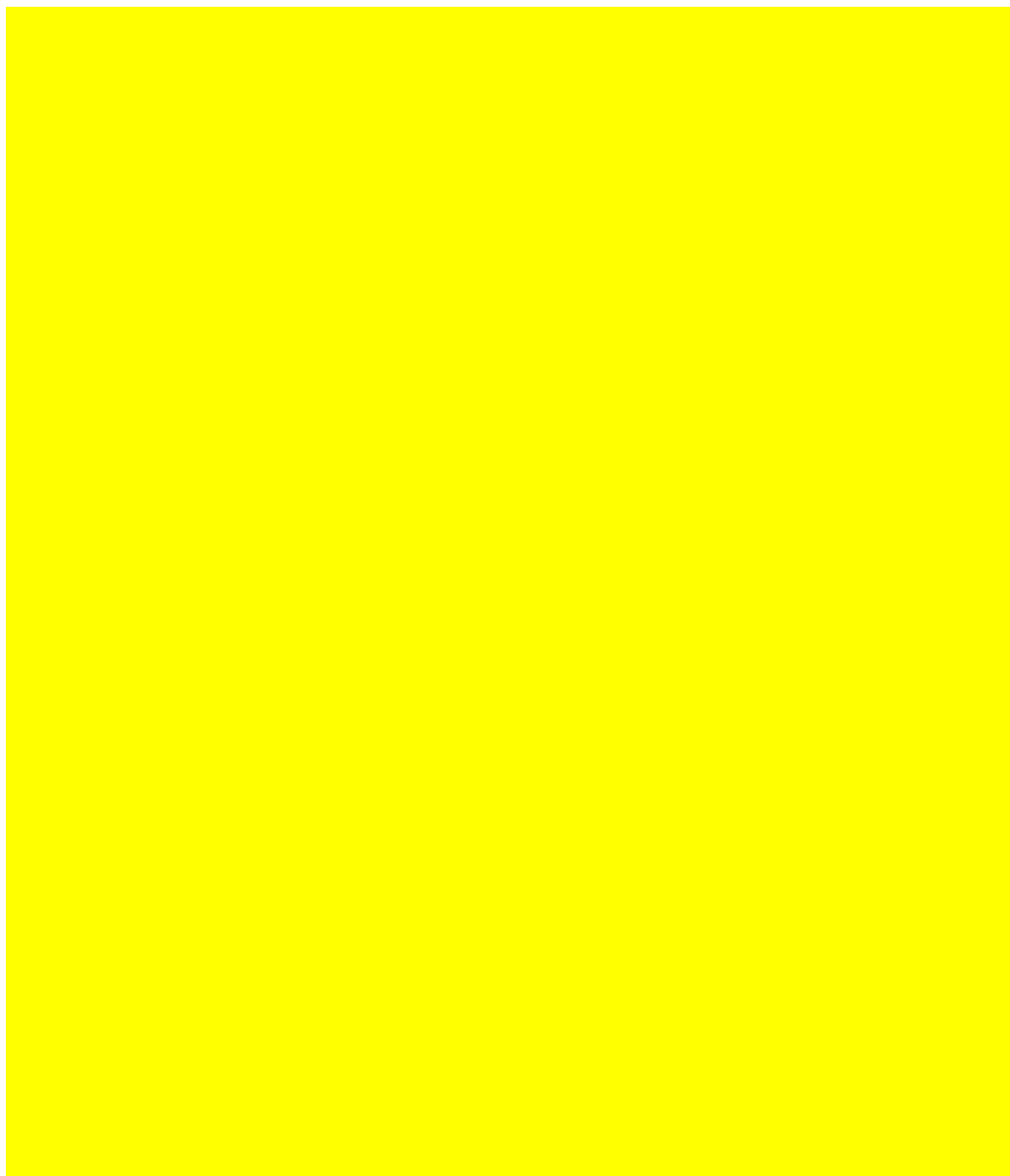
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce roksadustatu (Evrenzo) stosowanego w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie roksadustatu z czynnikami stymulującymi erytropoezę (epoetyna alfa i darbopoetyna alfa traktowane łącznie).

Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), dożywotni horyzont czasowy (40-letni). Model Markowa wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo na podstawie

W modelu uwzględniono koszty leków i ich przepisania/podania, koszty leczenia wspomagającego (przetoczenia preparatów krwi i suplementacja żelaza) oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie podstawowej użyteczności na podstawie

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	Roksadustat	Czynnikami stymulujące erytropoezę
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie roksadustatu

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 175 926 zł.

5.2.1. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował progowe ceny zbytu netto leku Evrenzo, przy których ICUR w analizie podstawowej nie jest wyższy od aktualnej wysokości progu użyteczności kosztowej, tj. 175 926 zł.

Tabela 30. Progowe ceny zbytu netto oszacowane przez wnioskodawcę [zł]

Perspektywa NFZ		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości roksadustatu nad refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca oszacował urzędowe ceny zbytu Evrenzo, przy których koszty stosowania roksadustatu nie są wyższe od kosztów stosowania czynników stymulujących erytropoezę.

Tabela 31. Urzędowe ceny zbytu wynikające z art. 13 UoR oszacowane przez wnioskodawcę [zł]

Perspektywa NFZ		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		

5.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości i wielokierunkową analizę wrażliwości. W analizie jednokierunkowej testowano takie parametry jak



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa, jednak w oszacowaniach analizy ekonomicznej potraktował je jako komparator łączny – czynnik stymulujący erytropoezę
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, w którym odnalazł badanie wskazujące, że roksadustat jest nie-gorszy od darbopoetyny alfa. W analizie ekonomicznej porównał się jednak z komparatorem łącznym, tj. czynnikami stymulującymi erytropoezę (patrz uwaga względem komparatora powyżej).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (40-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i podstawowa struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa, jednak w oszacowaniach potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę. W ramach obliczeń własnych przedstawiono oddzielne porównania z epoetyną alfa i darbopoetyną alfa (patrz rozdział 5.3.4 *Obliczenia własne Agencji*).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano błędów, które wpływają na poprawność przedstawionych oszacowań. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca

Wyniki badania DOLOMITES wskazują, że roksadustat jest nie-gorszy od darbopoetyny alfa (odpowiedź Hb roksadustat 89,5% vs. darbopoetyna alfa 78,0%, różnica 11,51%, [95% CI 5,66-17,36%]).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca opisuje publikację

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 (s. 38) walidacja zewnętrzna modelu „odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi i może polegać np. na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań (jeśli takie istnieją)”. W opinii analityków Agencji publikacja

Wnioskodawca odnalazł analizę ekonomiczną Hu 2020, która porównywała stosowanie roksadustatu z placebo w warunkach chińskich.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa, jednak w oszacowaniach potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę. W ramach obliczeń własnych przedstawiono dodatkowo, oddzielne porównania roksadustatu z epoetyną alfa i darbopoetyną alfa.

W obliczeniach własnych wykorzystano ceny epoetyny alfa i darbopoetyny alfa na podstawie danych NFZ (patrz rozdział 3.5 *Refundowane technologie medyczne*).

Tabela 33. Obliczenia własne – porównanie z epoetyną alfa i darbopoetyną alfa na podstawie modelu wnioskodawcy

Parametr	Roksadustat	Epoetyna alfa	Darbopoetyną alfa
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALY]			
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)			
Koszt leczenia [zł]			
Koszt inkrementalny [zł]			
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALY]			

W przypadku porównania roksadustatu z darbopoetyną alfa

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 175 926 zł.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości roksadustatu nad refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Tabela 34. Urzędowe ceny zbytu wynikające z art. 13 UoR – [zł]

Perspektywa NFZ		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Evrenzo 20 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 50 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 70 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 100 mg, 12 tabl.		
Evrenzo 150 mg, 12 tabl.		

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Evrenzo (roksadustat) w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych dorosłych chorych na przewlekłą chorobę nerek. W ramach AWB wnioskodawcy oceniono również etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji.

Perspektywa

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono oszacowania z perspektywy wspólnej - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Scenariusze i warianty

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów niedializowanych z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek odbywa się w ramach programu lekowego wykorzystującego erytropoetynę i darbepoetynę-alfa (B.37 leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 - N18)). Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji roksadustatu w ramach istniejącego programu lekowego. Wnioskodawca proponuje utworzenie odrębnej grupy limitowej dla roksadustatu, argumentację przedstawia w załączniku (8.1. *Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej AWB wnioskodawcy*). Dyskusja analityków Agencji dotycząca grup limitowych została przedstawiona w rozdziale 3.1.2.3 *Ocena analityków Agencji* dotyczącego warunków objęcia refundacją.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 warianty, zależne od szacowanej wielkości populacji docelowej.

Analiza wrażliwości

Poza analizą podstawową wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla skuteczności klinicznej, kosztów, dawkowania oraz prognozowanych udziałów technologii w prognozowanym okresie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania prognozy liczby chorych, u których technologia wnioskowana będzie stosowana (wyłącznie pacjenci dorośli) wnioskodawca przyjął kryteria selekcji grupy chorych:

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

Ze względu na fakt zajścia zbieżności zupełnej w powyżej wskazanych kryteriach identyfikacji populacji z kryteriami funkcjonującego programu lekowego wnioskodawca w odniesieniu do wielkości populacji docelowej pościłował się wyłącznie danymi ze sprawozdań z działalności NFZ oraz publikowanych statystyk. Odsetek chorych w wieku poniżej 18 r.ż. przyjęto na podstawie średniej z lat 2017 – 2019 jako 3%. Ogólna roczna liczba kwalifikacji pacjentów do programu równać się będzie średniej z lat 2018 – 2020.

Zwrócono uwagę, że liczba chorych według danych NFZ leczonych w programie oznacza pacjentów już włączonych do programu, a więc nie będącymi kandydatami do ocenianej technologii. Na podstawie opinii przyjęto [REDAKTOWANO] nowych chorych rocznie.

Na podstawie powyższych założeń liczba chorych dorosłych kwalifikujących się rocznie do PL, w wariacie prawdopodobnym wyniesie [REDAKTOWANO] (min: [REDAKTOWANO]; max: [REDAKTOWANO]).

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na oszacowania analityków Agencji w zakresie liczebności i charakterystyki polskich pacjentów z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek, którzy nie zostali jak dotąd poddani dializom. Łącznie zidentyfikowano 140 854 pacjentów potencjalnie spełniających kryteria włączenia do programu na przestrzeni ostatnich ośmiu lat. Zgodnie z analizą produkty stymulujące erytropoezę były zastosowane łącznie u 3,66% pacjentów potencjalnie spełniających kryteria. W roku 2021 łącznie zidentyfikowano 29 405 pacjentów, a odsetek wysycenia populacji programem wyniósł 4,03%. Wobec czego, liczebność populacji oszacowana przez wnioskodawcę prawdopodobnie jest zaniżona. Zaobserwowano również, że populacja zdefiniowanych pacjentów zwiększa się na co wskazują również dane dotyczące nowołączonych pacjentów do programu w 2021 roku, które były wyższe o ponad jedną trzecią patrząc na rok uprzedni.

Udziały

Udziały technologii wnioskowanej określono na podstawie [REDAKTOWANO].
[REDAKTOWANO]. Określono udział w 1. roku na poziomie [REDAKTOWANO] (min: [REDAKTOWANO]; max: [REDAKTOWANO]) oraz [REDAKTOWANO] (min: [REDAKTOWANO]; max: [REDAKTOWANO]) w roku kolejnym.

Należy w tym miejscu wskazać, że wnioskodawca nie przedstawił udziałów technologii opcjonalnych rozumianych jako epoetyna i darbepoetyna-alfa. Model wpływu na budżet wyłącznie zakłada komparator złożony rozumiany jako klasa terapeutyczna substancji co nie jest w pełni prawidłowym podejściem.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków; przepisania i podania; leczenia wspomagającego i leczenia zdarzeń niepożądanych. Koszty kwalifikacji, monitorowania i oceny skuteczności oraz dializoterapii uznano za nieróżniące.

Koszty roksadustatu przyjęto zgodnie ze złożonym wnioskiem, pozostałe na podstawie analizy ekonomicznej. Wartość cenowa komparatora została oszacowana na podstawie wagi udziałów za IV kwartał 2020 roku oraz danych refundacyjnych NFZ.

W analizie przyjęto, koszt podania jako średnią ważoną kosztu podania leków, biorąc pod uwagę liczbę wykonanych poszczególnych świadczeń oraz koszt do nich przypisany. Zważając na roczną liczbę wykonanych świadczeń związanych z wykonaniem programu w 2020 r. wnioskodawca przyjął, że 89,19% pacjentów podaje lek w domu, a pozostała część korzysta ze świadczeń związanych z podaniem leku w trybie ambulatoryjnym.

Dane rzeczywiste wskazują, że pacjenci mają podawane leki na wizytach w trybie ambulatoryjnym, jednak korzystając z indywidualnych danych pacjentów na podstawie sprawozdanej krotności substancji czynnej oraz dat świadczeń przeprowadzono oszacowania ze względu na podania leku. Pod uwagę wzięto wszystkie sprawozdane podania darbapoetyny na przestrzeni ostatnich 8 lat. Zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącymi dawkowania tej substancji czynnej przyjęto, że każde sprawozdanie dawki przekraczającej 40 µg uznano za wypisanie dabapoetyny również do podania przez pacjenta samodzielnie. W bazie zidentyfikowano łącznie 82 657 zdarzeń rozumianych jako przepisanie darbapoetyny, zgodnie z przyjętą metodologią zidentyfikowano, że 31,06% było podanych przez pacjenta samodzielnie. Zawężając rzeczywisty szacunek na rok 2020 i 2021 oszacowano ten odsetek na poziomie 45,06% i 47,41% odpowiednio.

Mając na uwadze powyższe, w zakresie podawania model potencjalnie prowadzi do niedoszacowania wyników.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym jak we wniosku	ok. 26,8 – 41,1 tys.	
Liczebność populacji docelowej		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Scenariusz nowy				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty roksadustatu				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
Koszty inkrementalne				
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Do oszacowania istniejących wydatków budżetowych ograniczono się do wskazania liczby pacjentów nowokwalifikowanych. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2022 roku wg modelu wynoszą około [] na leczenie [] pacjentów. Dla porównania należy wskazać, że w 2021 roku łącznie leczono 1 425 pacjentów, z których 634 pacjentów było nowowłączonych, program generował obciążenie w łącznej kwocie 3,76 mln zł, co różni się znacząco od oszacowań wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków metodą identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizacje, program lekowy dla pacjentów dorosłych z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, niedializowanych, w 2021 roku wyniosła **104,26 mln zł**. Wartość ta powinna stanowić ewentualny punkt odniesienia.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Evrenzo, z uwzględnieniem założeń dotyczących [] zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej spowoduje zwiększenie kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w pierwszym roku analizy oraz zmniejszenie tych kosztów w roku kolejnym w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). Łączne wydatki NFZ w populacji określonej przez wnioskodawcę jako docelowa w pierwszym roku refundacji [] się w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [] w 1. roku i [] się [] w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki związane wyłącznie z kosztem roksadustatu wyniosą w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) 0 [] w 1. roku refundacji i [] w 2. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią jest niewystarczający, wnioskodawca prognozuje liczbę pacjentów wyłącznie w oparciu o dane za program lekowy nie uzasadniono braku podjęcia próby oszacowania populacji pacjentów, którzy dotychczas byli poza programem lekowym a mogą potencjalnie spełniać kryteria
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont analizy zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	przyjęty poziom kosztów refundacji epoetyny i darbepoetyny został zmniejszony w modelu w jedno ramie komparatora na podstawie danych za 2020 rok, zdaniem analityków Agencji model powinien uwzględniać zarówno modelowanie kosztów interwencji wnioskowanej jak i komparatorów – dwie substancje czynne model nie uwzględnia świadczeń finansowanych u pacjentów poza programem lekowym
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Nie przeprowadzono analizy rozpowszechnienia darbepoetyny i epoetyny, finansowanych aktualnie w programie B.37
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	komparatorem w AKL oraz AE wnioskodawcy jest ważony komparator złożony z dwóch substancji czynnych, nie przeprowadzono analizy dla pojedynczych technologii
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	dane dotyczące praktyki klinicznej pozyskane od NFZ zostały przedstawione w rozdziale 3.3 <i>Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej</i>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, deklarowana wielkość dostaw wielokrotnie przewyższa oszacowania dla wariantu prawdopodobnego, dwukrotnie przekracza wariant max
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	rozdział 3.1.2 <i>Wnioskowane warunki objęcia refundacją</i>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości (analizy scenariuszy) szczególnie przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, co może przekładać się na wnioskowanie dotyczące stabilności wyników

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca wskazuje, że liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

W opinii analityków Agencji zasadniczą nieprawidłowością analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę był brak rzetelnej oceny populacji ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Przyjęte założenia zostały oparte na modelowaniu danych historycznych dla programu, co uniemożliwia rzeczywistą ocenę populacji. Analitycy Agencji w odpowiedzi na brak wskazanych danych w analizach wnioskodawcy uzupełniająco przeprowadzili analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazując w ramach rozdziału **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej** kierunek i dynamikę zmian liczebności pacjentów wraz z realnym poziomem wydatków w tej grupie pacjentów.

Analitycy pragną podkreślić, że zarówno wnioskodawca jak i wykonawca analiz nie mają dostępu do baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ. Generuje to pewną asymetrię informacji, jednakże zważywszy na ustawowe zadania Agencji, do których należy m.in. działalność naukowa, prowadzenie badań zarówno pierwotnych jak i wtórnych, analitycy zaraportowali alternatywny zestaw informacji. Intencją analityków jest zapewnienie wysokiej jakości informacji stanowiącej walor poznawczy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy, rozumiane jako zmniejszenie wydatków płatnika w horyzoncie dwóch lat obowiązywania decyzji refundacyjnej, zmienia się w przypadku kilku scenariuszy:

- uwzględnienie wstęgu w przypadku roksadustatu ([REDAKTOWANE] wzrost wydatków w roku pierwszym i dalszy wzrost wydatków w roku kolejnym);
- wybór wyłącznie danych o skuteczności pochodzących z badania DOLOMITES na rzecz zbioru danych obejmujących również badania ANDES, ALPS, OLYMPUS ([REDAKTOWANE] wzrost wydatków w pierwszym roku, utrzymujący się wzrost wydatków w roku kolejnym).
- przyjęcie zerowego kosztu podania ([REDAKTOWANE] wyższe wydatki inkrementalne w pierwszym roku i wzrost wydatków również w roku drugim).

Wykazano również pogłębienie oszczędności, które w sposób znaczący miało miejsce w przypadku zwiększonych kosztów podania, uwzględnienia wstęgu dla komparatora oraz innych udziałów roksadustatu.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia/błędy, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Z uwagi na ograniczenia czasowe zdecydowano zaktualizować dane dotyczące kosztu substancji czynnych o dane aktualne na grudzień 2021 roku oraz populację prognozowaną.

Populacja

W parametrach wejściowych dla modelu zmieniono wartości w tabeli oznaczonej jako: *Populacja docelowa (Liczba chorych dorosłych kwalifikujących się rocznie do PL B.37)*. Zaproponowano wartość 634 pacjentów w pierwszym roku analizy i 669 pacjentów w roku kolejnym.

W związku ze zmianami, przeliczono kartę *BIA_Model*.

Tabela 38. Zmiana wartości modelu wnioskodawcy po modyfikacji analityków Agencji (wariant prawdopodobny)

	Population on ROX			Population on ESA		
	Min	Average	Max	Min	Average	Max
I rok	■	■	■	■	■	■
II rok	■	■	■	■	■	■

Koszty

Celem prawidłowego działania modelu wnioskodawcy wprowadzono podmiannę wartości w zakładce Treatment_Cost_Breakdown, w wierszach 332 i 333. W modelu zastosowano wartości zaraportowane w ramach rozdziału **3.5 Refundowane technologie medyczne**.

Tabela 39. Modyfikacja danych kosztowych w modelu wnioskodawcy

Koszt na mcg (DAR) Koszt za 1000 j.m. (EPO)	Modyfikacja analityków Agencji
■	6,44 zł za 1 µg
■	16,75 zł za 1000 j.m.

Wyniki

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant	Perspektywa NFZ ■		Perspektywa wspólna ■	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
prawdopodobny	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
prawdopodobny	■	■	■	■
Koszty roksadustatu				
prawdopodobny	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
prawdopodobny	■	■	■	■

Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wykazała, że wprowadzenie wszystkich propozycji nieznacznie wpływa na wyniki modelowania ze względu na strukturę modelu. Uzupełniając jako punkt odniesienia dla wyniku inkrementalnego należy wskazać wyniki zaraportowane szczegółowo w rozdziale **3.3.4 Wielkość refundacji**.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Evrenzo spowoduje [redacted] wydatków płatnika (w pierwszym roku). W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz [redacted]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych w kwocie [redacted] czyli przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Evrenzo.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwaga analityków Agencji

Mając na względzie treść charakterystyki produktu leczniczego, gdzie w sekcji 4.2 uwzględniono specjalną grupę pacjentów, którzy są obecnie leczeni ESA. Zwrócono uwagę, że można zamienić ESA na roksadustat, jednakże zmianę leczenia u stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących ESA należy rozważać jedynie, gdy występuje ważny powód kliniczny. Jednocześnie zaznaczono, że nie badano zmiany leczenia u pacjentów niedializowanych, którzy są stabilni przyjmując ESA. Decyzja o leczeniu tych pacjentów roksadustatem powinna opierać się na rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka u danego pacjenta.

Propozycja analityków Agencji

Wprowadzenie sekcji „Zamiana leków” jako punkt 3. programu z jednoczesnym zastąpieniem dalszej numeracji punktów, w brzmieniu:

- W przypadku stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących produkty stymulujące erytropoezę, gdy w ocenie lekarza prowadzącego występuje ważny powód kliniczny dopuszcza się możliwość zamiany leków epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa na roksadustat.
- Nie dopuszcza się zamiany leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumianej jako zamiany leczenia epoetyną alfa na darbepoetynę alfa lub darbepoetyny alfa na epoetynę alfa.

Tabela 41. Uwagi do proponowanych zapisów programu lekowego – opinie ankietowanych ekspertów

Część programu	prof. Alicja Dębska-Ślizień, KW	prof. Oktawia Mazanowska, KW	prof. Ryszard Gellert, KK
Kryteria kwalifikacji	Zatrucie glinem nie powinno być umieszczone w kryteriach, ponieważ się nie zdarza (nie stosowane są preparaty zawierające glin, technologia dializy)	Wg ChPL – prawidłowe	[przykład analityka: przytoczone kryteria prawdopodobnie stanowią przeciwwskazania do kwalifikacji] PChN faza G4 lub G5 ND lub stan po przeszczepieniu nerki oraz: TSAT >20% oraz ferrytyna >200 oraz MCH >28 pg Sugeruję dołączyć: dializowani otrzewnowo hemodializowani + nietolerancja ESA (w tym wybiórcza aplazja czerwonych krwinek) + TSAT >20% + ferrytyna >200 + MCH >28 pg
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Badanie poziomu CRP powinno dotyczyć również roksadustatu	Prawidłowe, aczkolwiek wykluczenie zatrucia glinem jest trudne – tylko nieliczne laboratoria oznaczają ten pierwiastek; ponadto lekarze nefrologi – pracujący w Poradniach Nefrologicznych, są świadomi ryzyka stosowania preparatów zawierających glin u chorych z PChN	W surowicy: TSAT, ferrytyna, Hb i MCH (w ramach Składu Morfologicznego Krwi)
Monitorowanie leczenia	Powinno być wymagane monitorowanie TSAT	Prawidłowe	Jak wyżej, co 3 m-ce
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Konieczne jest bardzo wnikliwe monitorowanie poziomu Hb W mojej opinii: w przypadku wzrostu >2g/dl w ciągu 4 tyg. oraz w przypadku uzyskania wartości >12g/dl wstrzymanie czasowe leku. To jest sugestia inna niż podaje ChPL – gdzie zalecane jest zmniejszenie	Prawidłowe	Jak wyżej, co 3 m-ce
Czas leczenia w programie	Bez uwag	Długotrwały	Do chwili przeszczepienia nerki
Kryteria wyłączenia	Bez uwag	Wg ChPL	Niespełnienie innych kryteriów włączenia niż Hb <10,0 g/dL lub przekroczenie Hb 12,0 g/dL

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Evrenzo (roksadustat) we wskazaniu: leczenia objawowej anemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek u pacjentów niedializowanych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Evrenzo” oraz „roxadustat”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 2 pozytywne warunkowe oraz 1 negatywną odnoszące się do ocenianej populacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną w określonej populacji oraz brak wpływu na system opieki zdrowotnej (HAS 2022, ZIN 2021). W rekomendacji negatywnej podkreślono zbyt wysoką cenę leku Evrenzo (NCPE 2021). W dwóch dokumentach wskazano warunki objęcia refundacją: odpowiednio zdefiniowana populacja pacjentów oraz zapewnienie leku w uzgodnionej cenie (NICE 2022, SMC 2022). Rekomendacja niemiecka wskazuje brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z ESA oraz określa roczny koszt stosowania leku Evrenzo/ pacjenta i liczebność całkowitej (G-Ba 2022). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Evrenzo (roksadustat)

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie objawowej anemii w przewlekłej chorobie nerek	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Roksadustat jest zalecany jako opcja leczenia objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów wyłącznie, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci mają przewlekłą niewydolność nerek stopnia 3 do 5 bez niedoborów żelaza, • nie są dializowani w momencie rozpoczęcia leczenia oraz • firma dostarczy roksadustat na warunkach uzgodnionych w zawartym porozumieniu. <p>Ta rekomendacja nie wpływa na leczenie roksadustatem, które zostało rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszego dokumentu. Pacjenci leczeni poza zakresem niniejszej rekomendacji mogą kontynuować leczenie w ramach porozumienia o finansowaniu leku, zawartego przed opublikowaniem rekomendacji, do momentu, gdy lekarz prowadzący uzna za właściwe zaprzestanie leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Leczenie objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek opiera się na środkach stymulujących erytropoezę (ESA). Roksadustat jest alternatywą dla ESA. Badanie kliniczne porównujące roksadustat z darbepoetyną alfa (ESA) wskazuje, iż roksadustat jest porównywalnie skuteczny, jak darbepoetyna alfa.</p> <p>Oszacowania efektywności kosztowej dla roksadustatu mieszczą się w zakresie, który jest uznany za akceptowalny w ramach zasobów NHS.</p> <p>Z wyżej wymienionych powodów roksadustat jest rekomendowany.</p>
AWMSG 2022 (Walia)	Pierwsza linia leczenia anemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek	Wykluczony z oceny z uwagi na wydaną rekomendację NICE

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z objawową anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Roksadustat został zaakceptowany do stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p><u>Ograniczenie:</u> zastosowanie u pacjentów niedializowanych w momencie rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Roksadustat okazał się nie gorszy niż środek stymulujący erytropoezę (ESA) i lepszy niż placebo w zakresie poprawy stężenia hemoglobiny u pacjentów z anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek u pacjentów niedializowanych.</p> <p>Rekomendacja jest ważna tylko pod warunkiem dostarczeniem leku zapewniającym efektywność kosztową, na podstawie jakiej zawarte zostało porozumienie Patient Access Scheme (PAS), zaakceptowane przez NHS Scotland, lub gdy cena leku będzie równa lub niższa na liście cenowej PAS.</p>
HAS 2022 (Francja)	Leczenie objawowej anemii związanej z przewlekłą niewydolnością nerek	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Rekomendowane utrzymanie refundacji w leczeniu objawowej anemii związanej z przewlekłą chorobą nerek, wyłącznie u dorosłych pacjentów nie leczonych dotychczas środkiem stymulującym erytropoezę (ESA), nie dializowanych lub dializowanych krócej niż 4 miesiące.</p> <p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Rekomendacja negatywna dotyczy refundacji w innych populacjach, np.: wszyscy pacjenci otrzymujący obecnie środki stymulujące erytropoezę (ESA), niezależnie od tego czy są dializowani, czy nie; pacjenci dializowani od co najmniej 4 miesięcy niezależnie od wcześniejszego leczenia ESA</p> <p><u>Korzyść kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przewagę korzyści nad ryzykiem obserwuje się wyłącznie u dorosłych pacjentów nie leczonych dotychczas środkiem stymulującym erytropoezę (ESA), nie dializowanych lub dializowanych krócej niż 4 miesiące. Istnieją lekowe i nielekowe alternatywy (ESA, transfuzje) Roksadustat jest leczeniem pierwszej linii wyłącznie w populacji dorosłych chorych nie leczonych dotychczas środkiem stymulującym erytropoezę (ESA), nie dializowanych lub dializowanych krócej niż 4 miesiące. Nie dotyczy to innych populacji dla których lek został zarejestrowany. <p><u>Wpływ na system opieki zdrowotnej</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> wagę choroby i jej rozpowszechnienie częściowo spełnione potrzeby zdrowotne brak dodatkowego wpływu na zidentyfikowane potrzeby: <ul style="list-style-type: none"> - brak udowodnionego dodatkowego wpływu w porównaniu z ESA na poprawę i kontrolę stężenia hemoglobiny oraz brak wyższej śmiertelności w porównaniu z ESA obserwowanej u pacjentów dializowanych, którym zmieniono leczenie z ESA z wysokim poziomem niepewności odnośnie do wysokiego ryzyka dużych zdarzeń kardiowaskularnych - brak dodatkowego wpływu na jakość życia pacjentów pomimo spodziewanego wpływu na ścieżkę pacjentów, którym podawane będą leki doustne oraz zmniejszoną potrzebę podawania dożylnego preparatów żelaza udowodnioną u pacjentów niedializowanych oraz dializowanych w stanie stabilnym <p>wydaje się mało prawdopodobne, aby Evrenzo (roksadustat) miał dodatkowy wpływ na publiczny system opieki zdrowotnej.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, Komitet uważa, że korzyść kliniczna z zastosowania Evrenzo (roksadustat) w leczeniu objawowej anemii związanej z przewlekłą niewydolnością nerek jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystarczająca wyłącznie u dorosłych pacjentów nie leczonych dotychczas środkiem stymulującym erytropoezę (ESA), nie dializowanych lub dializowanych krócej niż 4 miesiące niewystarczająca w innych populacjach, np.: wszyscy pacjenci otrzymujący obecnie środki stymulujące erytropoezę (ESA), niezależnie od tego czy są dializowani, czy nie; pacjenci dializowani od co najmniej 4 miesięcy niezależnie od wcześniejszego leczenia ESA.

Organizacja, rok (kraj)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>NCPE 2021 (Irlandia)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Nie jest rekomendowana pełna ocena technologii leczniczej. Lek nie jest rekomendowany do refundacji w zaproponowanej cenie.</p>
<p>ZIN 2021 (Holandia)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W klasyfikacji GVS, za niezamienne uznaje się m.in. produkty podawane w iniekcjach i nieiniekcyjnie. Z tego powodu uznaje się, że roksadustat podawany doustnie, nie może być zamieniony na darbepoetynę alfa, glikol metoksypolietylenowy - epoetynę beta i epoetynę, podawane w formie iniekcji (podskórnej lub dożylniej). Analiza wpływu na budżet <p>Spodziewany całkowity koszt roksadustatu wynosi 4 154 138 € w trzecim roku po włączeniu w pakiet ubezpieczenia zdrowotnego. Biorąc pod uwagę równoważną wartość terapeutyczną, poziom substytucji ESA oraz penetrację rynku, włączenie roksadustatu na listę 1B GVC w celu leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek z anemią będzie związane z dodatkowym kosztem 0 €, obciążającym budżet farmaceutyczny. (...)</p> <ul style="list-style-type: none"> Analiza farmakoekonomiczna <p>Z uwagi na wyniki analizy wpływu na budżet, produkt leczniczy jest zwolniony z ceny farmakoekonomicznej.</p>
<p>G-Ba 2022 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z objawową anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek</p>	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Komparator:</u> środki stymulujące erytropoezę(ESA): darbepoetyna alfa lub epoetyna (alfa, zeta), epoetyna beta, epoetyna teta lub metoksy-PEG-epoetyna beta</p> <p><u>Dodatkowa korzyść zdrowotna w porównaniu z komparatorem:</u> nie udowodniono dodatkowej korzyści</p> <p><u>Liczebność populacji:</u> ok. 151 – 195 tys. dorosłych pacjentów z objawową anemią związaną z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p><u>Wymagania jakościowe związane z podawaniem leku:</u> określono w ChPL Evrenzo</p> <p><u>Roczny koszt zakupu leku dla pacjenta:</u> 1 617 – 18 292 €</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, Evrenzo 20 mg, Evrenzo 50 mg, Evrenzo 70 mg, Evrenzo 100 mg, Evrenzo 150 mg

Państwo	Dostępność w obrocie	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Chorwacja	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12 października 2022 r., o znakach: PLR.4500.1283.2022.12.ELA, PLR.4500.1282.2022.10.ELA, PLR.4500.1281.2022.11.ELA, PLR.4500.1280.2022.15.ELA, PLR.4500.1279.2022.13.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.10.2022 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 150 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458737;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 100 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458720;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 70 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458713;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 50 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458706;
- Evrenzo, Roxadustatum, tabl. pow., 20 mg, 12 szt., kod GTIN: 05909991458690,

w ramach programu „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N18)”.

Problem zdrowotny

Niedokrwistość w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek w ujęciu laboratoryjnym definiowana jest jako obniżenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i spadek liczby erytrocytów we krwi o ponad 2 odchylenia standardowe od wartości prawidłowych, zaś w ujęciu fizjologicznym jako stan, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby krwinek czerwonych we krwi i w następstwie tego do zmniejszenia zdolności przenoszenia przez nie tlenu w takim stopniu, że potrzeby metaboliczne nie są zaspokajane. Z uwagi na łatwiejszą interpretację, w diagnostyce zazwyczaj wykorzystuje się definicję „laboratoryjną”. Niedokrwistość u osób powyżej 15. roku życia rozpoznaje się, jeśli stężenie hemoglobiny we krwi wynosi <13 g/dl (130 g/l) u mężczyzn i <12 g/dl (120 g/l) u kobiet.

Anemia u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przyczynia się do zwiększonej chorobowości i śmiertelności. Pacjenci narażeni są na zmęczenie, zmniejszenie podaży tlenu, skrócenie oddechu, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca, przerost lewej komory serca, bezsenność, letarg, bóle głowy, obniżenie koncentracji, bóle głowy, zmniejszenie libido oraz obniżenie odporności. W pacjentów z PChN Obserwuje się korelację nasilenia anemii z ryzykiem hospitalizacji, chorób serca oraz zgonu.

Wyniki analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci dorośli z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, którzy nie zostali poddani dializoterapii. Tak zdefiniowana populacja wyniosła **141 tys. pacjentów** identyfikowanych w ciągu ostatnich 8 lat. Również w tym przypadku raczej obserwowany jest wzrost liczby pacjentów w ostatnich latach. Aktualność dostępnych danych umożliwia analizę przeżycia pacjentów diagnozowanych do końca 2020 roku (baza zgonów przekazana przez MZ obejmuje maksymalnie okres sprawozdanych zgonów do końca grudnia roku 2020. Dla tak zdefiniowanych kryteriów na ogółem **122 299** zidentyfikowanych pacjentów odnotowano zgon w przypadku 63 631 pacjentów, co można wskazać jako przeżycie na poziomie **48%**.

Uwzględniając wartość świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych z budżetu państwa zarówno rozumianych jako świadczenia w ramach systemu (interwencje nielekowe) jak i świadczenia w ramach farmakoterapii (listy refundacyjne, katalog chemioterapii, program lekowy) ogółem u 182 683 pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z założeniami jako pacjentów z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek sprawozdano łączne obciążenie budżetu w kwocie 1,2 mld zł. Średnia wartość refundacji przypadająca na pojedynczego pacjenta wyniosła ponad 6 tys. zł. Uwagę zwraca fakt, że wartość finansowania w tej grupie pacjentów jest na dość stabilnym poziomie.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla produktu leczniczego Evrenzo we wnioskowanym wskazaniu wskazał leki zawierające darbepoetynę alfa i epoetynę alfa. Wnioskodawca prawidłowo wskazał komparatory, jednak w analizie ekonomicznej potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

Badanie trzeciej fazy, randomizowane, wieloośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania roksadustatu względem darbepoetyny alfa w populacji dorosłych w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z przewlekłą chorobą nerek (PChN). Do badania włączono 323 pacjentów leczonych roksadustatem oraz 293 pacjentów leczonych darbepoetyna alfa. Pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź Hb, definiowana jako stężenie Hb $\geq 11,0$ g/dl oraz:

- zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 1,0 g/dl (Hb CFB $\geq 1,0$ g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem $> 8,0$ g/dl (BL Hb $> 8,0$ g/dl);
- zmiana stężenia hemoglobiny o co najmniej 2,0 g/dl (Hb CFB $\geq 2,0$ g/dl) u chorych z wyjściowym stężeniem $\leq 8,0$ g/dl (BL Hb $\leq 8,0$ g/dl);

mierzona na dwóch następujących po sobie wizytach w odstępie co najmniej 5-cio dniowym w trakcie pierwszych 24 tygodni leczenia i bez zastosowania terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX).

W populacji zgodnej z protokołem (PPS ang. *per-protocol study*) wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej, wykazano nie mniejszą skuteczność (hipoteza non-inferiority) roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u 89,5% chorych z grupy ROX i 78,0% chorych z grupy DAR.

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe

Zgodnie z wynikami, uzyskano nie mniejszą skuteczność ROX w porównaniu do DAR w zakresie:

- zmiany stężenia Hb w tygodniach 28-36 względem poziomu wyjściowego;
- zmiany wyników analizowanych subdomen kwestionariusza SF-36 w tygodniach 12-28 względem wyniku początkowego;
- zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego w tygodniach 20-28 względem wyniku początkowego;
- czasu do pierwszego wystąpienia nadciśnienia w tygodniach 1-36,

a także wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR w zakresie:

- redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej;
- czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1- 36.

W populacji FAS (ang. full analysis set – populacja, dla której wykonano pełny zestaw analiz) w tygodniach 1-36 dożylnie podanie preparatów żelaza dotyczyło niższego odsetka chorych z grupy ROX (6,2%) niż DAR (12,7%). Średnia (SD) miesięczna dawka żelaza wyniosła w tych grupach odpowiednio 34,74 (29,96) mg i 69,59 (67,34) mg. W przypadku preparatów żelaza przyjmowanych doustnie obserwowano analogiczną zależność. Żelazo w postaci bivalentnej stosowało odpowiednio 43,7% chorych z grupy ROX i 49,8% chorych z grupy DAR, natomiast dla postaci trójwalentnej żelaza odsetki te wynosiły odpowiednio 35,5% oraz 44,7%.

Początkowa wartość stężeń LDL była zbliżona w obu grupach chorych, natomiast w trakcie trwania leczenia w grupie stosującej roksadustat obserwowano niższe stężenia LDL niż wśród chorych leczonych darbepoetyną alfa. W grupie leczonych ROX do 104 tygodnia badania utrzymywało się stężenie LDL poniżej górnej granicy normy. Niższe stężenie cholesterolu LDL w grupie chorych stosujących ROX w porównaniu z chorymi leczonymi DAR również utrzymywało się do 104 tygodnia badania.

Stężenia ferrytyny i stężenia żelaza w surowicy były porównywalne pomiędzy grupą interwencji badanej i grupą kontrolną przez cały czas trwania badania. Wartości TSAT(ang. *transferrin saturation* - nasycenie transferryiny) także były porównywalne między grupą leczoną ROX a grupą otrzymującą DAR i w żadnym momencie badania nie zbliżały się one do górnej granicy normy.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie DOLOMITES (Barratt 2021)

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono po 104 tygodniach od rozpoczęcia badania. Występowanie TEAE było porównywalne w grupie ROX (91,6%) i DAR (92,5%), podczas gdy TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowało częściej po zastosowaniu roksadustatu (7,7% w porównaniu z 3,8%). TEAE, które doprowadziły do zgonu wystąpiły u 10,5 i 11,6% pacjentów w grupie leczonej odpowiednio roksadustatem i DAR. Najczęstsze TEAE w obu grupach obejmowały: schyłkową chorobę nerek, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie eGFR, obrzęki obwodowe, hiperkaliemię i nudności. Obrzęki obwodowe, hiperfosfatemia i duszność występowały częściej

w grupie roksadustatu i schyłkowej niewydolności nerek, nadciśnienie tętnicze, hiperkaliemie i zakażenie dróg moczowych występowały częściej w grupie DAR. W przypadku wszystkich TEAE różnica w częstości występowania między grupami leczenia wynosiła <5%.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce roksadustatu (Evrenzo) stosowanego w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów porównującą stosowanie roksadustatu z czynnikami stymulującymi erytropoezę (epoetyna alfa i darbopoetyna alfa traktowane łącznie). Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta), dożywotni horyzont czasowy (40-letni). Model Markowa wnioskodawcy [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie roksadustatu [REDACTED]

Aktualna wysokość progu użyteczności kosztowej wynosi 175 926 zł.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości roksadustatu nad refundowanymi komparatorami, zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR. [REDACTED]

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości i wielokierunkową analizę wrażliwości. [REDACTED]

Wnioskodawca prawidłowo wskazał, że komparatorami są epoetyna alfa i darbopoetyna alfa, jednak w oszacowaniach potraktował je jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę. W ramach obliczeń własnych przedstawiono dodatkowe, oddzielne porównania roksadustatu z epoetyną alfa i darbopoetyną alfa. [REDACTED]

W obliczeniach własnych wykorzystano ceny epoetyny alfa i darbopoetyny alfa na podstawie danych NFZ.

W przypadku porównania roksadustatu z darbopoetyną alfa [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Do oszacowania istniejących wydatków budżetowych ograniczono się do wskazania liczby pacjentów nowokwalifikowanych. Oszacowane w ten sposób wydatki dla scenariusza istniejącego w 2022 roku wg modelu wynoszą około [REDACTED] na leczenie [REDACTED] pacjentów. Dla porównania należy wskazać, że w 2021 roku łącznie leczono 1 425 pacjentów, z których 634 pacjentów było nowowłączonych, program generował obciążenie w łącznej kwocie 3,76 mln zł, co różni się znacząco od oszacowań wnioskodawcy. Wnioskodawca nie uwzględnił populacji pacjentów z analizowanym wskazaniem, która w scenariuszu istniejącym nie jest leczona w ramach programu. Zgodnie z oszacowaniem przyjętą przez analityków metodą identyfikacji pacjentów, wartość wszystkich świadczeń uwzględniających POZ, AOS, hospitalizacje, program lekowy dla pacjentów dorosłych

z niedokrwistością w przebiegu niewydolności nerek, niedializowanych, w 2021 roku wyniosła **104,26 mln zł**. Wartość ta powinna stanowić ewentualny punkt odniesienia.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Evrenzo, z uwzględnieniem założeń dotyczących [redacted] zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej spowoduje zwiększenie kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w pierwszym roku analizy oraz zmniejszenie tych kosztów w roku kolejnym w każdym z wariantów analizy (prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym). Łączne wydatki NFZ w populacji określonej przez wnioskodawcę jako docelowa w pierwszym roku refundacji [redacted] się w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku i [redacted] się [redacted] w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki związane wyłącznie z kosztem roksadustatu wyniosą w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [redacted] w 1. roku refundacji i [redacted] w 2. roku refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników [redacted] oraz [redacted].

W opinii analityków Agencji zasadniczą nieprawidłowością analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę był brak rzetelnej oceny populacji ze wskazaniem określonym jak we wniosku. Przyjęte założenia zostały oparte na modelowaniu danych historycznych dla programu, co uniemożliwia rzeczywistą ocenę populacji. Analitycy Agencji w odpowiedzi na brak wskazanych danych w analizach wnioskodawcy uzupełniająco przeprowadzili analizę baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wskazując w ramach rozdziału **3.3 Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej** kierunek i dynamikę zmian liczebności pacjentów wraz z realnym poziomem wydatków w tej grupie pacjentów.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała ograniczenia/błędy, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analiza weryfikacyjna wykazała, że przyjęte założenia wymagałyby modyfikacji i/lub głębszego zbadania w oparciu o szczegółowe dane pozyskane w toku prac od NFZ jako badanie rzeczywistej praktyki klinicznej.

Z uwagi na ograniczenia czasowe zdecydowano zaktualizować dane dotyczące kosztu substancji czynnych o dane aktualne na grudzień 2021 roku oraz populację prognozowaną. Przeprowadzona przez analityków Agencji analiza wykazała, że wprowadzenie wszystkich propozycji nieznacznie wpływa na wyniki modelowania ze względu na strukturę modelu. Uzupełniająco jako punkt odniesienia dla wyniku inkrementalnego należy wskazać wyniki zaraportowane szczegółowo w rozdziale **3.3.4 Wielkość refundacji**.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Propozycja analityków Agencji

Wprowadzenie sekcji „Zamiana leków” jako punkt 3. programu z jednoczesnym zastąpieniem dalszej numeracji punktów, w brzmieniu:

- W przypadku stabilnych pacjentów dializowanych otrzymujących produkty stymulujące erytropoezę, gdy w ocenie lekarza prowadzącego występuje ważny powód kliniczny dopuszcza się możliwość zamiany leków epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa na roksadustat.
- Nie dopuszcza się zamiany leków w obrębie tej samej grupy farmakoterapeutycznej, rozumianej jako zamiany leczenia epoetyną alfa na darbepoetynę alfa lub darbepoetyny alfa na epoetynę alfa

prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień, pomorska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii

- Zatrucie glinem nie powinno być umieszczone w kryteriach [kwalifikacji], ponieważ się nie zdarza (nie stosowane są preparaty zawierające glin, technologia dializy)
- Badanie poziomu CRP powinno dotyczyć również roksadustatu
- Konieczne jest bardzo wnikliwe monitorowanie poziomu Hb
- W mojej opinii: w przypadku wzrostu >2g/dl w ciągu 4 tyg. oraz w przypadku uzyskania wartości >12g/dl wstrzymanie czasowe leku. To jest sugestia inna niż podaje ChPL – gdzie zalecane jest zmniejszenie

prof. dr hab. Oktawia Mazanowska, dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii

[Badania przy kwalifikacji] prawidłowe, aczkolwiek wykluczenie zatrucia glinem jest trudne – tylko nieliczne laboratoria oznaczają ten pierwiastek; ponadto lekarze nefrologicy – pracujący w Poradniach Nefrologicznych, są świadomi ryzyka stosowania preparatów zawierających glin (Alusal, Alugastrin etc.) u chorych z PChN

prof. dr hab. Ryszard Gellert, Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii

Kryteria kwalifikacji [przyj. analityka: przytoczone kryteria prawdopodobnie stanowią przeciwwskazania do kwalifikacji]:

PChN faza G4 lub G5 ND lub stan po przeszczepieniu nerki oraz:

- TSAT >20% oraz
- ferrytyna >200 oraz
- MCH >28 pg

Sugeruję dołączyć:

- dializowani otrzewnowo
- hemodializowani + nietolerancja ESA (w tym wybiórcza aplazja czerwonych krwinek) + TSAT >20% + ferrytyna >200 + MCH >28 pg

Badania przy kwalifikacji do leczenia: w surowicy TSAT, ferrytyna, Hb i MCH (w ramach Składu Morfologicznego Krwi)

Monitorowanie: jak wyżej, co 3 miesiące

Czas leczenia w programie: do chwili przeszczepienia nerki

Kryteria wyłączenia: Niespełnienie innych kryteriów włączenia niż Hb <10,0 g/dL lub przekroczenie Hb 12,0 g/dL

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne, 2 pozytywne warunkowe oraz 1 negatywną odnoszące się do ocenianej populacji. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyść kliniczną w określonej populacji oraz brak wpływu na system opieki zdrowotnej (HAS 2022, ZIN 2021). W rekomendacji negatywnej podkreślono zbyt wysoką cenę leku Evrenzo (NCPE 2021). W dwóch dokumentach wskazano warunki objęcia refundacją: odpowiednio zdefiniowana populacja pacjentów oraz zapewnienie leku w uzgodnionej cenie (NICE 2022, SMC 2022). Rekomendacja niemiecka wskazuje brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z ESA oraz określa roczny koszt stosowania leku Evrenzo/ pacjenta i liczebność całkowitej (G-Ba 2022).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z epoetyną alfa – refundowaną technologią w danym wskazaniu (§ 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia). W analizie klinicznej przyjęto, że właściwe komparatory dla roksadustatu stanowią darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa. W ramach dyskusji w analizie klinicznej przedstawiono wyłącznie krótkie odniesienie do badania RCT Nissenson 2002 porównującego darbopoetynę alfa oraz epoetynę alfa. Ponadto w oszacowaniach analizy ekonomicznej wnioskodawca potraktował epoetynę alfa i darbopoetynę alfa jako komparator łączny – czynniki stymulujące erytropoezę (§ 4 ust. 3 pkt. 1 oraz § 5 ust. 2 pkt 1-3 Rozporządzenia w kontekście zachodzenia art. 13 UoR).

Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania populacji docelowej, której wnioskowana technologia może być zastosowana. Posiłowano się wyłącznie danymi ze sprawozdań dotyczących leczenia w ramach programu lekowego. Analiza powinno w sposób rzetelny obrazować wielkość populacji potencjalnie spełniającej kryteria włączenia (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W niniejszej analizie uzupełniająco wskazano inny sposób szacowania liczebności populacji docelowej włączając w to potencjał całkowity populacji aktualnie poza programem.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym określonym jak we wniosku. Przedstawiono wyłącznie oszacowania pochodzące z modelowania wartości wydatków w ramach nowowłączanej do leczenia populacji pacjentów zamiast przeprowadzenia analiz dla finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Akizawa 2021	Akizawa T., Gejyo F., Nishi S., i in., Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study, Therapeutic Apheresis and Dialysis 15(5):431–440, 2011
ALPS	Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., i in., Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS), Nephrol Dial Transplant. 2021, 36:1629-1639
ANDES	Provenzano R., Szczech L., Leong R., i in., Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non–Dialysis Dependent CKD Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials, J Clin Am Soc Nephrol. 2021, 11(6): 982-91
DOLOMITES	Barratt J, Andric B, Tataradze A, Schömig M, Reusch M, Valluri U, Mariat C. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). Nephrol Dial Transplant. 2021 Aug 27;36(9):1616-1628. doi: 10.1093/ndt/gfab191. PMID: 34077510
OLYMPUS	Dane nieopublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę
Tang 2021	Tang M., Zhu Ch., Yan T., i in., Safe and Effective Treatment for Anemic Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis on Roxadustat, Front. Pharmacol. 2021, 12

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AWMSG 2022	Informacja dostępna na stronie internetowej: https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/roxadustat-evrenzo/ ; data odczytu: 30.11.2022 r.
G-Ba 2022	Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V: Roxadustat (symptomatic anaemia in chronic kidney disease) of 3 March 2022. https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=evrenzo ; data odczytu: 30.11.2022 r.
HAS 2022	Transparency Committee Summary, 30 March 2022. Anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) Sectors: Retail and hospital. Roxadustat (Evrenzo) 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, and 150 mg film-coated tablets. First assessment. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/evrenzo_300322_summary_ct19516.pdf ; data odczytu: 30.11.2022 r.
NCPE 2021	Informacja dostępna na stronie internetowej: https://www.ncpe.ie/drugs/roxadustat-evrenzo-hta-id-21037/ ; data odczytu: 30.11.2022 r.
NICE 2021	Chronic kidney disease: assessment and management. NICE guideline Published: 25 August 2021 www.nice.org.uk/guidance/ng203
NICE 2022	Roxadustat for treating symptomatic anaemia in chronic kidney disease. Technology appraisal guidance [TA807]. Published: 13 July 2022. National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ta807 ; data odczytu: 30.11.2022 r.
PTN 2021	Więcek A., Nowicki M., Dębska-Ślizień A., Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, Nefrol Dial. Pol. 25: 33-55, 2021 https://nefroidialpol.pl/2021/06/24/leczenie-niedokrwistosci-w-przewleklej-chorobie-nerek-stanowisko-zespołu-ekspertow-polskiego-towarzystwa-nefrologicznego-2021/ ; data odczytu: 01.12.2022 r.
SMC 2022	Informacja dostępna na stronie internetowej: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/roxadustat-evrenzo-full-smc2461/ ; data odczytu: 30.11.2022 r.
ZIN 2021	GVS advice roxadustat (Evrenzo®) for the treatment of symptomatic anaemia in chronic kidney damage. National Health Care Institute, Care Medicinal Products; Date: 3 September 2021; Our reference: 2021030997. https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2021/09/03/gvs-advice-roxadustat-evrenzo ; data odczytu: 30.11.2022 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Evrenzo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrenzo https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_pl.pdf ; data odczytu: 01.12.2022 r.
EMA Assessment report Evrenzo	Assessment report Evrenzo International non-proprietary name: Roxadustat. Procedure No. EMEA/H/C/004871/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrenzo-epar-public-assessment-report_en.pdf ; data odczytu: 01.12.2022 r.
Yarnoff 2016	Yarnoff B., Hoerger T., Simpson S., i in., The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. PLoS One. 2016;11(7)
Hu 2020	Zhanhong Hu, Hong Tao i in., The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2020, 20:4, 411-418