



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832,
- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856

w ramach programu lekowego:

„Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-4351-17/2013

Data ukończenia: 9 grudnia 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Medical Business & Science w imieniu Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r. Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.

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.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r. Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

Agencja - Agencja Oceny Technologii Medycznych

AE – analiza ekonomiczna

AKL – analiza kliniczna

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

bd - brak danych

BIA – (ang. – *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

ChS/SH – (ang. - Sevelamer Hydrochloride) chlorowodorek sewelameru

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. - *Confidence Interval*) przedział ufności

CEDAC – *Canadian Drug Expert Committee*

CMA - (ang. - *Cost Minimalisation Analysis*) analiza minimalizacji kosztów

EBM – (ang. – Evidence-Based Medicine) medycyna oparta na dowodach

EMA – (ang. - *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

FAS – *Full Analysis Set*

FDA –(ang. - *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GFR – (ang. - *Glomerular Filtration Rate*) współczynnik przesączania kłębuszkowego

ITT- *Intention-To-Treat*

JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

KDIGO - *Kidney Disease Improving Global Outcome*

KDOQI - *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

Komparator - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

KZN - kłębuszkowe zapalenie nerek

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

N - liczba pacjentów w badaniu

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PBA - (ang. - *Phosphate-binding Agent*) leki obniżające poziom fosforu w surowicy krwi

PChN - Przewlekła Choroba Nerek

Pi – fosforany nieorganiczne

PNN - Przewlekła Niewydolność Nerek

PP(A) – *Per Protocol (Analysis)*

PTH - Parathormon

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SD – (ang. – *Standard Deviation*) odchylenie standardowe

SE – (ang. – *Standard Error*) błąd standardowy

SNN – schyłkowa niewydolność nerek

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPLWMiPB – 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. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
WL/LC – (ang. - *Lanthanum Carbonate*) węglan lantanu
WW - węglan wapnia
WNP - wtórna nadczynności przytarczyc
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
ZUM - zakażenie układu moczowego

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	43
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	58
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	69
4. Ocena analizy ekonomicznej	72
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	72
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	75
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	86
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	88
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	88
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	88
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	89
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	89
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	92
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	92
5. Ocena analizy wpływu na budżet	95
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	95

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	103
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	103
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	106
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	106
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	107
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	107
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	107
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	107
9.1. Rekomendacje kliniczne	107
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	108
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	109
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	111
11. Opinie ekspertów.....	113
12. Kluczowe informacje i wnioski	115
13. Źródła.....	120
14. Załączniki	124

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 25.09.2013; MZ-PLA-460-19237-7/JOS/13

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832
- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Fosrenol 500 mg Fosrenol 750 mg

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 racjonalizacyjna
- Inne : analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Wielka Brytania

Podmiot odpowiedzialny dla wnoskowanego produktu leczniczego:

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd.
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Genzyme Europe B.V. –Renagel (sewelamer), Renvela (węglan sewelameru)
2. Teva Operations Poland Sp. zo.o.- Calperos (węglan wapnia)
3. NP Pharma Sp. zo.o. - Additiva Calcium (węglan wapnia)
4. Synteza Sp. zo.o.- Calcium 300 Cytrynowe (węglan wapnia)
5. Polfa SA – Calcium 200 (mleczan wapnia)
6. Godeon Richter Polska Sp zo.o.- Alusal (wodorotlenek glinu)
7. Amgen Europe B.V. – Mimpara (cynakalcet)

http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Dnia 26 września 2013 r. pismem znak MZ-PLA460-19237-7/JOS/13 wpłynęło do AOTM zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania, na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją oraz ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 oraz
 - Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856
- w ramach programu lekowego: „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości) [REDACTED]

- Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sewelameru i placebo [REDACTED]

- Analiza ekonomiczna Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich [REDACTED]

- Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Fosrenol w leczeniu opornej hiperfosfatemii w ramach programu lekowego wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości w warunkach polskich, [REDACTED]

Do dokumentacji, jako program lekowy uzgodniony, dołączono również projekt programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 23 października 2013 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem AOTM-OT-4351-17(4)PK_AZa/2013 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca przedstawił wnioskowane uzupełnienia pismem z dnia 20 listopada 2013 r., przekazanym przez Ministerstwo Zdrowia dnia 27 listopada 2013 r., pismem znak MZ-PLR-460-19096-8/BR/13 oraz MZ-PLR-460-19095-6/BR/13.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Oceniana technologia medyczna była już oceniana przez Agencję w grudniu 2010 r. we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, jako leku drugiego rzutu u chorych z hiperkalcemią lub rozległymi zwapnieniami wewnątrznaczyniowymi, uzyskując pozytywne stanowisko Rady Konsultacyjnej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 83/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Fosrenol (lanthanum) we wskazaniu: leczenie hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, jako leku drugiego rzutu u chorych z hiperkalcemią lub rozległymi zwapnieniami wewnątrzczaszowymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że węglan lantanu jest korzystną opcją terapeutyczną w przypadku hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy nie powinni przyjmować wapniowych preparatów wiążących fosfor. Jednocześnie Rada uważa, że zasadne byłoby stworzenie wspólnej grupy terapeutycznej leków wiążących fosforany i niezawierających wapnia obejmującej rekomendowany wcześniej przez Radę sewelamer i określenie poziomu finansowania na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p>	

www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
chlorowodoru sewelameru			
(Renagel) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych.	Stanowisko RK nr 63/17/2008 z dnia 17 listopada 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie chlorowodoru sewelameru (Renagel) w leczeniu hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów dializowanych z powodu przewlekłej choroby nerek, w ramach wykazu leków refundowanych w chorobach przewlekłych, po niepowodzeniu leczenia lub nietolerancji wapniowych preparatów wiążących fosforany.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Chlorowodorek sewelameru obniża poziom fosforanów w surowicy/osoczu u dializowanych pacjentów tak samo skutecznie jak preparaty wapnia. Jednak część pacjentów nie toleruje tych preparatów lub dochodzi u nich do działań niepożądanych w postaci hiperkalcemii, sprzyjającej zwapnieniom naczyń oraz adynamicznej chorobie kości. W takich stanach nie należy stosować preparatów wapnia i wskazane jest podawanie sewelameru. Wobec tego w tym wskazaniu celowe jest finansowanie go ze środków publicznych</p>	

www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

ICD-10 N18 Przewlekła niewydolność nerek

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymująca się >3 miesiące nieprawidłowość budowy lub czynności nerek mająca znaczenie dla zdrowia. W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowego, stosuje się kryteria wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz wielkości albuminurii. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN jeśli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A. (patrz: Tabela 1., Tabela 2.).

[Szczeklik 2013]

Tabela 3. Kategorie GFR PChN wg KDIGO 2012

Kategoria GFR PChN wg KDIGO 2012		
Kategoria GFR	GFR (ml/min/1m ²)	Nazwa opisowa
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR
G3a	45-59	zmniejszenie GFR między niewielkim a umiarkowanym
G3b	30-44	zmniejszenie GFR między umiarkowanym a ciężkim
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR
G5	<15	schyłkowa niewydolność nerek

[Szczeklik 2013]

Tabela 4. Kategorie albuminurii PChN wg KDIGO 2012

Kategorie albuminurii PChN wg KDIGO 2012		
Kategoria	Dobowa utrata z moczem(mg/24h)	Wskaźnik albumina/kreatynina(mg/g)
A1	<30	<30
A2	30-300	30-300
A3	>300	>300

[Szczeklik 2013]

Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) które odnosi się do kategorii G3-G5; kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Zgodnie z powyższą kwalifikacją wprowadza się podstawowe pojęcie PChN, natomiast przewlekła niewydolność nerek odpowiada jednemu ze stadiów przewlekłej choroby nerek. PChN prowadzi często do istotnych klinicznie następstw - stanowi niezależny czynnik ryzyka, zwiększający chorobowość i śmiertelność, jest również podłożem dla rozwoju PNN, jak i związanej z tym konieczności leczenia nerkozastępczego.

[Kozłowski M., Manitus J. 2005]

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Jednym z najczęstszych zaburzeń występujących w przebiegu PChN jest hiperfosfatemia, która definiowana jest jako zwiększenie stężenia fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy >1,6 mmol/l.

Hiperfosfatemia jest wynikiem upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH. Jej następstwem jest hipokalcemia, która prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc u części chorych. Dodatkowo hiperfosfatemia wywiera hamujący wpływ na syntezę 1,25(OH)2D3, co jeszcze bardziej pogłębia występującą hipokalcemię i sprawia, że kości stają się

oporne na działanie osteolityczne PTH. U chorych z PNN hiperfosfatemia stanowi istotne ogniwo w przyspieszonym rozwoju miażdżycy.

Zaburzeniem mineralnym i kostnym związanym z PChN jest osteodystrofia nerkowa, czyli zaburzenie metaboliczne, w postaci osteodystrofii z przyspieszonym metabolizmem kości, osteodystrofii ze zwolnionym metabolizmem kości, osteodystrofii mieszanej oraz spowodowanej odkładaniem się β_2 -mikroglobuliny. Osteodystrofia ze zwolnionym metabolizmem kości cechuje się zmniejszoną mineralizacją osteoidu lub upośledzeniem produkcji osteoidu i jego mineralizacji (**adynamiczna choroba kości**). Adynamiczna choroba kości rozwija się w wyniku nadmiernej supresji przytarczyc (względny niedobór PTH, stężenie PTH zwykle <100 pg/ml) u chorych z przewlekłe dodatnim bilansem wapniowym, intensywnie leczonych aktywną witaminą D oraz w następstwie paratyreoidektomii. Szczególnie częsta u chorych na cukrzycę, w podeszłym wieku oraz leczonych dializą otrzewnową.

[Szczeklik 2013]

U chorych na PNN zaburzenia gospodarki fosforanowo-wapniowej mogą prowadzić do zwapnień w tkankach miękkich, jak i wapnienia blaszki miażdżycowej w naczyniach tętniczych oraz tworzenia się ognisk przypominających tkankę kostną. Bardzo groźnym zjawiskiem jest kalcyfilaksja, czyli niedokrwienna martwica skóry i tkanki podskórnej związana z odkładaniem się związków wapnia w małych naczyniach skóry i tkanki podskórnej. Występuje niezależnie od nasilenia zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz od szybkości metabolizmu kości, nieco częściej w adynamicznej chorobie kości oraz istotnie częściej u chorych leczonych warfaryną.

[Wanic-Kossowska 2009]

Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi ~150 mln. W USA PChN występuje u ~11% osób dorosłych (~30% >65rż.), a PNN u ~8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5-2 mln w kategorii G3).

[Szczeklik 2013]

Zgodnie z danymi przekazanymi pismem Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 listopada 2013 r., znak: NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1397/W/31415/GKU, liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem N18 Przewlekła niewydolność nerek (z rozszerzeniami) rośnie nieznacznie, acz systematycznie w kolejnych latach (patrz Tabela 5. Poniżej).

Tabela 5. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem N18 Przewlekła niewydolność nerek (z rozszerzeniami) na lata 2010-2013:

Rozpoznanie wg. ICD -10	Rok/ Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)			
	2010	2011	2012	2013 (pierwsze półrocze)
N18	99 243	105 716	112 099	100 659
N18.0	28 668	29 386	31 482	26 577
N18.1	1	0	0	0
N18.8	13 655	18 985	24 696	24 920
N18.9	16 720	19 477	25 479	23 542

[pismo znak: NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1397/W/31415/GKU]

Etiologia i patogeneza

Przewlekła choroba nerek jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast przewlekła niewydolność nerek jest wynikiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków (*glomerulosclerosis*), zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerki.

Najczęstsze przyczyny to: nefropatia cukrzycowa, nefropatia nadciśnieniowa, kłębuszkowe zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, np. odmiedniczkowe zapalenie nerek, wielotorbielowate zwrodnienie nerek, ostra niewydolność nerek, nefropatia niedokrwienne.

[Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od zaawansowania PChN oraz choroby podstawowej. W okresach początkowych PChN (kategorie G1-G2) mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne (nadciśnienie tętnicze). W miarę zmniejszenia się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych układów i narządów. Ich częstości i występowanie jest zależne od zaawansowania PChN.

- 1) **Objawy ogólne:** a) osłabienie, b) męczliwość, c) hipotermia;
- 2) **Objawy skórne:** a) bladość – spowodowana niedokrwistością, b) suchość - spowodowana zanikiem gruczołów potowych, c) ziemistobrunatny odcień - w wyniku gromadzenia się w skórze związków barwnikowych, m.in. urochromów; występuje w zaawansowanej PChN i mocznicy, d) wybroczyny - objaw mocznicowej skazy krwotocznej, e) świąd - występuje w zaawansowanej PChN, f) "szron mocznicowy" – u chorych z bardzo dużym stężeniem mocznika w osoczu dochodzi do jego wytrącania na powierzchni skóry;
- 3) **Zaburzenia w układzie krążenia:** a) nadciśnienie tętnicze albo hipotensja, b) przerost lewej komory serca, c) zaburzenia rytmu serca, d) niewydolność serca, e) zapalenie osierdzia, f) przyspieszona miażdżyca, g) zwapnienie naczyń;
- 4) **Zaburzenia w układzie oddechowym:** a) oddech kwasicy (Kussmaula), b) mocznicowe zapalenie płucnej, c) przekrwienie i obrzęk płuc (płucno mocznicowe);
- 5) **Zaburzenia w układzie pokarmowym:** a) utrata łaknienia, b) nudności i wymioty, c) mocznicowy zapach z ust, d) zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, e) wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, f) krwawienie z przewodu pokarmowego, g) hemochromatoza, h) ostre zapalenie trzustki, j) wodobrzusze idiopatyczne, j) niedrożność porażenna przewodu pokarmowego;
- 6) **Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni:** a) zaburzenia ze strony OUN, b) drgawki i śpiączka, c) neuropatia obwodowa (czuciowa lub ruchowa), d) neuropatia współczulna;
- 7) **Zaburzenia hormonalne i metaboliczne:** a) niedobór witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc, b) upośledzona tolerancja glukozy, c) dyslipidemia, d) niedożywienie białkowo–energetyczne, e) upośledzenie wzrastania dzieci i młodzieży, f) zaburzenia miesiączkowania, niepłodność i zaburzenia czynności seksualnych;
- 8) **Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej:** a) hiper- lub hipowolemia, b) hiper- lub hiponatremia, c) hiperkaliemia bądź w przypadku tubulopatii, która prowadzi do utraty potasu może wystąpić hipokaliemia, d) kwasica nieoddechowa, e) hiperfosfotemia, f)hipo- lub hiperkalcemia;
- 9) **Zaburzenia morfologii krwi i odporności:** a) niedokrwistość, b) limfopenia, c) skaza krwotoczna, d) obniżona odporność, e) leukopenia i zmniejszona aktywność dopełniacza u chorych dializowanych;
- 10) Zaburzenia mineralne i kostne.

Hiperfosfatemia

Obraz kliniczny jest zależny od przyczyn hiperfosfatemii.

Przyczyny hiperfosfatemii:

- 1) Nadmierna podaż fosforanów nieorganicznych (Pi): a) pokarmy (mleko), b) żywienie pozajelitowe, c) leki przeczyszczające zawierające Pi;
- 2) Nadmierne uwalnianie Pi z komórek: a) nadmierny wysiłek fizyczny, b) faza katabolizmu u chorych z ciężkimi urazami lub zakażeniami, c) kwasica (oddechowa, mleczanowa, ketonowa), d) zespół rozpadu nowotworu, e) hemoliza, f) rabdomioliza, g) hipertermia złośliwa;
- 3) Upośledzone wydalanie Pi przez nerki: a) ostra i przewlekła mocznica, b) niedobór PTH, c) niedobór magnezu, d) niedobór fosfotonin, e) nadmierne wydzielanie hormonu wzrostu, f) przyjmowanie bisfosfonianów;
- 4) Nadmierna mobilizacja Pi przez kości: a) nadmierne wydzielanie PTH, PTHrP lub białka DKK-1;

5) Nadmierna podaż witaminy B lub jej aktywnych metabolitów (witamina D zwiększa wchłanianie Pi z przewodu pokarmowego).

[Szczeklik2013]

Diagnostyka

Rozpoznanie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stawiane jest w oparciu o wyniki laboratoryjne. Rozpoznanie różnicowe wymaga uwzględnienia przyczyn hiperfosfatemii oraz osteopatii przebiegających z hiperfosfatemią.

[Szczeklik2013]

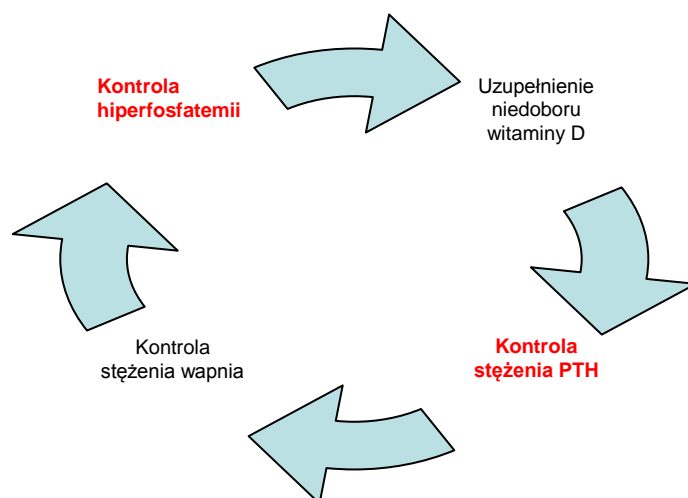
Leczenie i cele leczenia

Leczenie hiperfosfatemii to przede wszystkim leczenie przyczynowe np. u chorych wykazujących przedawkowanie witaminy D i jej metabolitów zalecane jest ograniczenie ich podaży. Należy ograniczyć w diecie produkty o dużej zawartości fosforanów (800-1000 mg/dzień). Stosuje się substancje wiążące Pi w świetle przewodu:

- 1) wodorotlenek glinu (tylko w ostrej hiperfosfatemii, maks. przez kilka tygodni ze względu na zagrożenie toksycznością glinu);
- 2) węglan wapnia lub octan wapnia (3-9 g/d);
- 3) chlorowodorek sewelameru (1,5 – 6,0 g/d);
- 4) **węglan lantanu** (200-1200 mg/d).

Leki przyjmowane powinny być bezpośrednio po lub w trakcie posiłku. W schyłkowej niewydolności nerek jedynym sposobem usuwania nadmiaru Pi jest dializa.

[Szczeklik 2013]



Rysunek 1. Kierunki leczenia zaburzeń mineralnych w PChN [opracowanie własne wg M. Nowicki 2010]

Przebieg naturalny i rokowanie

Przewlekła choroba nerek:

Postęp PChN jest zwykle stały u indywidualnego chorego. GFR zmniejsza się na ogół o 1-4 ml/min/1,73 m² rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej. Postęp PChN jest proporcjonalny do wielkości białkomoczu dobowego.

Czynniki związane z szybszym postępowaniem PChN to:

1) **niepoddające** się modyfikacji: a) rodzaj choroby podstawowej, b) małe wyjściowe GFR, c) płeć męska, d) starszy wiek;

2) poddające się modyfikacji, niezależne od rodzaju PChN: a) wielkość białkomoczu, b) małe stężenie albuminy w osoczu (zwłaszcza w nefropatii cukrzycowej) c) nadciśnienie tętnicze, d) hiperglikemia, e) palenie tytoniu, f) hiperlipidemia, g) niedokrwistość, h) kwasica nieoddechowa.

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN: 1) odwodnienie, 2) radiologiczne środki cieniujące zawierające jod, 3) nefrotoksyczność leków 4) przeszkoda w odpływie moczu, 5) odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami np. ropniem nerki, 6) nakładające się ostre uszkodzenie nerek, 7) hipotensja, 8) zaostrzenie choroby podstawowej, 9) nadciśnienie tętnicze złośliwe, 10) zaostrzenie niewydolności serca, 11) zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych.

[Szczeklik 2013]

W praktyce codziennej do czynienia mamy najczęściej ze znaczącą hiperfosfatemią w przypadku PChN. Następstwem upośledzenia funkcji nerek jest m.in. zmniejszenie możliwości wydalania fosforanów z moczem. Skutkuje to stopniowym zwiększeniem stężenia fosforanów w surowicy. Zaburzenia te stają się uchwytne klinicznie już w sytuacji obniżenia GFR do wartości około 50–60 ml/min/1,73 m², to jest w 3. okresie PChN, i nasilają się w miarę postępu niewydolności nerek. W grupie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (5. okres PChN) dotyczą już większości chorych. Zwiększone stężenia fosforanów, wiążąc wapń w surowicy, nasilają hipokalcemię, a z drugiej strony hamują także produkcję aktywnego metabolitu witaminy D3 – kalcitriolu – oraz pobudzają wydzielanie parathormonu przez przytarczycy i to zarówno na drodze bezpośredniej, jak i pośredniej poprzez nasilenie hipokalcemii. Fosforany ponadto aktywują namnażanie się komórek przytarczyc, prowadząc do ich autonomicznego rozrostu, a w obrębie kości prowadzą do zaburzenia funkcji osteoblastów. W następstwie uszkodzenia cewek nerkowych w przebiegu PChN dochodzi do rozwoju hipokalcemii dodatkowo nasilanej przez niedobór kalcitriolu i zmniejszonego wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego. Organizm dąży do wyrównania tych zaburzeń poprzez przytarczycy, głównie dzięki zwiększeniu wydzielania parathormonu. Parathormon nasila resorpcję kości, co uwalnia z niej fosforan wapnia i dzięki temu organizm wyrównuje powyższe zaburzenia – tę sytuację określa się mianem wtórnej nadczynności przytarczyc (WNP). Poprzez ten mechanizm wyrównywana jest hipokalcemia, równolegle jednak rozwija się hiperfosfatemia, ponieważ niewydolne nerki nie są w stanie wydalić nadmiaru fosforanów.”

[Nowak Z., Wańkiewicz Z. 2009]

U pacjentów z PChN, hiperfosfatemia jest nie tylko podstawą rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc i osteodystrofii nerek, ale także niezależnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów dializowanych. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu u chorych z hiperfosfatemią jest powstawanie zwapnień sercowo-naczyniowych. Zwapnienie naczyń (marker miażdżycy i sztywności tętnic) jest powszechne wśród pacjentów dializowanych i wydaje się być bardzo istotnym czynnikiem ryzyka śmiertelności sercowo-naczyniowej w tej grupie pacjentów.

Rokowanie: Zależy od postępu choroby podstawowej (przyczyny uszkodzenia nerek), występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz od wdrożenia postępowania mającego na celu zwolnienie postępu PChN. Chorzy z PChN umierają głównie z powodu powikłań sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15%.

[Szczeklik 2013]

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856
Substancja czynna	węglan lantanu
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Fosrenol zawiera uwodniony węglan lantanu. Aktywność węglanu lantanu jako czynnika wiążącego fosforan zależy od wysokiego powinowactwa jonów lantanu, które są uwalniane z soli węglanu w kwaśnym środowisku żołądka, wiążąc fosforan z pożywienia. Powstaje nierozpuszczalny fosforan lantanu, który zmniejsza wchłanianie fosforanu z przewodu pokarmowego.

[ChPL Fosrenol]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	niecentralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 15 marca 2006 r. w Polsce, 2004 r. na świecie (Szwecja, FDA) 2. 15 marca 2006 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu dynamicznej choroby kości.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Fosrenol to preparat podawany doustnie. Tabletki należy rozgryźć i przełuć. Tabletek nie należy połykać w całości. <i>Dorośli oraz pacjenci w podeszłym wieku(>65 rż):</i> produkt należy przyjmować wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku. Należy podzielić dawkę dobową na ilość posiłków. Ze względu na postać tabletek do żucia, nie ma potrzeby przyjmować dodatkowych płynów w celu popijania leku. Monitorowanie stężenia fosforanów we krwi powinno się przeprowadzać co 2-3 tygodnie, aż do osiągnięcia odpowiedniego stężenia fosforanów w surowicy. Należy kontynuować monitorowanie. <i>Dzieci i młodzież:</i> brak informacji odnośnie bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów poniżej 18 rż. <i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</i> brak przeprowadzonych badań o wpływie zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Fosrenol. Ze względu na sposób działania oraz brak metabolizmu wątrobowego, nie należy modyfikować dawek, u pacjentów z zaburzeniami wątroby, ale należy w sposób dokładny monitorować stan pacjenta.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na uwodniony węglan lantanu lub którąkolwiek substancję pomocniczą, hipofosfatemia.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

[ChPL Fosrenol, wnioski refundacyjne]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	Fosrenol 500 mg [redacted], Fosrenol 750 mg [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[wnioski refundacyjne]

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosków przekazany został uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[REDACTED]
Cel programu	[REDACTED]
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDACTED]
Dawkowanie i sposób podawania	[REDACTED]
Monitorowanie leczenia	[REDACTED]
Kryteria zakończenia udziału w programie	[REDACTED]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych w praktyce klinicznej we wskazaniu: leczenie hiperfosfotemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Terapie najczęściej wymieniane w rekomendacjach to:

- octan wapnia,
- węglan wapnia,
- węglan lantanu,
- węglan sewelameru,


- chlorowodorek sewelameru.



Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Grupa Robocza Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii 2010	PChN w stadium 3.-5. i 5D (chorzy przewlekle dializowani): w okresie 3-5 i 5D PChN powinno się korygować hiperfosfatemię poprzez podawanie doustnych środków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Wybór środka wiążącego fosforany zależy od stopnia zaawansowania PChN, występowania zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym, postaci choroby kości i tolerancji danego leku. Zalecane jest ograniczenie stosowania środków wiążących fosforany zawierających wapń na rzecz preparatów niezawierających tego metalu oraz ograniczenie stosowania preparatów witaminy D w przypadku hiperkalcemii. W przypadku wystąpienia zwapnień w układzie sercowo-naczyniowym i w adynamicznej postaci choroby kości i/lub przy utrzymujących się niskich stężeniach PTH, nie powinno się stosować wapniowych preparatów wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym. Leki wiążące fosforany zawierające glin nie powinny być stosowane u chorych na PChN, za wyjątkiem doraźnego, krótkotrwałego leczenia znacznej hiperfosfatemii, odpornej na inne metody leczenia. http://wple.net/nefrologia/nef2010/1-2010/1-5.pdf
	Zalecenia Zespołu Krajowego Konsultanta Medycznego w Dziedzinie Nefrologii 2008	W przypadku zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej zalecany sposób postępowania polega na stosowaniu doustnie preparatów wiążących fosfor w przewodzie pokarmowym, kalcymimetyku oraz doustnie lub dożylnie nowej generacji analogów witaminy D. Kryteria doboru pacjentów: - PChN w stadium 3.-5, - w przypadku leczenia preparatami wiążącymi fosfor w przewodzie pokarmowym (np. sewelamerem): hiperfosfatemia - stężenie fosforu nieorganicznego w surowicy w okresie 3. i 4. przewlekłej choroby nerek >4,6 mg/dl (1,5 mmol/l a w okresie 5. PChN >5,5 mg/dl (1,8 mmol/l), - w przypadku kwalifikacji do leczenia cynakalcetem lub analogami witaminy D nowej generacji: stężenie parathormonu w surowicy powyżej lub poniżej zakresu docelowego (w okresie 3. PChN 35-70 pg/ml (3,85-7,7 pmol/l), w okresie 4. 70-150 pg/ml (7,7-16,5 pmol/l), a w okresie 5. 150-300 pg/ml (16,5-33 pmol/l). http://wple.net/nefrologia/nef_numery-2008/a-nefro-1-2008/1-3-nowicki-zalecenia-2008.pdf
Europa	Kidney Disease Improving Global Outcomes ,KDIGO 2009	U pacjentów w stadium 5 PChN zaleca się podanie leków obniżających poziom fosforu w celu leczenia hiperfosfatemii. Wybór leku uzależniony jest od zaawansowania choroby, obecności dodatkowych zaburzeń oraz profilu bezpieczeństwa leku. Badania krótkoterminowe pokazują, że podawanie związków niewapniowych, w tym lantanu i sewelameru, nie powoduje niepożądanych zmian kostnych. Wydaje się, że związki te są skuteczniejsze niż związki wapnia w zapobieganiu adynamicznej chorobie kości. Badania porównawcze leków obniżających poziom fosforu wskazują, że mogą one wpływać w różny sposób na parametry biochemiczne. Sole wapnia podwyższają poziom wapnia (mogą częściej powodować hiperkalcemię) oraz obniżają poziom PTH w porównaniu do związków sewelameru i lantanu . Jednakże brak dostatecznych danych (zwłaszcza dla twardych punktów końcowych), żeby rekomendować konkretne leki. Nie ma badań oceniających skuteczność lantanu w twardych punktach końcowych (<i>on patient level outcomes: mortality ect.</i>). Nie ma dowodów naukowych (poza dowodami dla sewelameru), że leki obniżające poziom fosforu mają tym samym wpływ na progresję wapnienia naczyń. Co więcej, nie jest jasne, czy spowolnienie tego procesu przekłada się na poprawę efektywności w twardych punktach końcowych. Badania porównujące węglan wapnia z sewelamerem i lantanem nie wskazują na większe różnice w skuteczności wpływu tych leków na mineralizację tkanki kostnej. http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)00489-0/abstract
Anglia	NICE 2013	NICE zaleca , iż wśród leków wiążących fosforany w celu kontroli fosforanów w surowicy, lekiem pierwszej linii powinien być octan wapnia. Jeśli octan wapnia jest nietolerowany bądź nie smakuje pacjentom można rozważyć podanie węglanu wapnia. U pacjentów w 5 stadium PChN, poddawanych dializom oraz pozostających w hiperfosfatemii pomimo przyjmowania maksymalnych bądź zalecanych dawek leków wiążących fosforany na bazie wapnia, należy rozważyć przyłączenie lub przejście na leki wiążące fosforany o podstawie innej niż wapno. Jeżeli u pacjentów w 5 stadium PChN poddawanych dializom oraz przyjmujących leki wiążące fosforany o podstawie wapnia, pomimo kontrolowania stężenia fosforanów w surowicy krwi przez dietę i przyjmowanie leków, stwierdza się: stężenie wapnia w surowicy przekraczające górną granicę normy lub niskie stężenie parathormonu , należy rozważyć leczenie skojarzone albo przejście na chlorowodorek sewelameru bądź węglanu lantanu [biorąc pod uwagę inne przyczyny podniesionego wapnia]. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14092/63034/63034.pdf
USA	AHRQ 2009	U pacjentów w 3-5 stadium PChN z hiperfosfatemią Grupa Robocza zaleca ograniczenie dawek wapniowych wiążaczy fosforanów i/lub dawki kalcytriolu lub analogów witaminy D w obecności trwałej bądź powracającej hiperkalcemii.
		U pacjentów w 3-5 stadium PChN, Grupa Robocza proponuje ograniczenie dawek wapniowych wiążaczy fosforanów w przypadku wystąpienia zwapnienia tętnic i/lub w adynamicznej chorobie kości i/lub przy niskim stężeniu PTH.
		U pacjentów w 3-5 stadium PChN, Grupa Robocza zaleca unikanie długotrwałego stosowania wiążaczy fosforanów zawierających aluminium, a u pacjentów w stadium 5D PChN zaleca unkanie zanieczyszczenia dializatu aluminium aby zapobiec zatruciu glinem. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38242&search=Bone+Mineral+Density+Test+

W tabeli poniżej zaprezentowano **interwencje stosowane** w praktyce klinicznej we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr. hab. n. med. Marian Klinger, Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu [nie zgłoszono konfliktu interesów]	„Nie ma w Polsce dostępnej żadnej metody, której efekty biochemiczne można ocenić jako korzystne dla przebiegu adynamicznej choroby kości. Stosowane dla wiązania fosforu, węglan wapnia i octan wapnia mogą w adynamicznej chorobie kości podnosić stężenie wapnia i zwiększać nasilenie zwapnień wewnątrznaczyniowych”.	„Węglan i octan wapnia w przypadku adynamicznej choroby kości, w których wywołują wzrost stężenia wapnia w surowicy lub nie są skuteczne w obniżaniu stężenia fosforu”.	„Nie ma w Polsce dostępnej żadnej metody, której efekty biochemiczne można ocenić jako korzystne dla przebiegu adynamicznej choroby kości. Stosowane dla wiązania fosforu, węglan wapnia i octan wapnia mogą w adynamicznej chorobie kości podnosić stężenie wapnia i zwiększać nasilenie zwapnień wewnątrznaczyniowych”.	„Nie ma w Polsce dostępnej żadnej metody, której efekty biochemiczne można ocenić jako korzystne dla przebiegu adynamicznej choroby kości. Stosowane dla wiązania fosforu, węglan wapnia i octan wapnia mogą w adynamicznej chorobie kości podnosić stężenie wapnia i zwiększać nasilenie zwapnień wewnątrznaczyniowych”.	„Wytyczne opublikowane w organie International Society of Nephrology, Kidney Int. Vol. 76 [Suplement 113] August 2009, zalecają w punkcie 4.1.5 str. 57 ograniczenie stosowania wiązaczy wapniowych w adynamicznej chorobie kości.”
Dr. hab. n. med. Prof nadzw. Magdalena Krajewska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii, Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu [nie zgłoszono konfliktu interesów]	„Stosowanie preparatów zawierających wapń może doprowadzić do podniesienia jego stężenia we krwi i nasilenia wewnątrznaczyniowych zwapnień. Należy więc stwierdzić, że nie ma innego sposobu leczenia, który w przypadku adynamicznej choroby kości powodowałby korzystny efekt terapeutyczny.”	„Zastąpione zostaną preparaty zawierające wapń (węglan i octan). U części chorych leki te nie są skuteczne lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, ponieważ mogą prowadzić do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy krwi”.	„Dotychczas stosowane preparaty z wapniem nie są skuteczne w leczeniu adynamicznej choroby kości, wręcz przeciwnie podnosząc stężenia wapnia przyspieszają tworzenie się zwapnień wewnątrznaczyniowych. Innych metod nie ma.”	„W Polsce nie jest stosowana żadna skuteczna metoda leczenia adynamicznej choroby kości.”	„Zalecenia ograniczenia stosowania preparatów zawierających wapń w adynamicznej chorobie kości wg. wytycznych ISN-opublikowane w Kidney International Vol. 10, suppl.113; 08.2009.”
	„Dotychczas w Polsce stosowane są następujące wiązacze fosforanów u chorych z PNN: węglan wapnia, octan wapnia, sewelamer. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych: - „u chorych dializowanych z PNN wykazujących objawy	„W trakcie badań klinicznych jest kilka związków wiążących fosforany spośród, których żaden nie ma nieograniczonego zatwierdzenia przez kompetentne gremia międzynarodowe w leczeniu chorych z PNN”.	„Stosowanie węglanu wapnia”	„Najskuteczniejszym lekiem wiążącym fosforany jest wodorotlenek glinu, który ze względu na dużą toksyczność (przy stosowaniu przewlekłym) używany jest tylko w leczeniu ratunkowym przez kilka tygodni.”	„W mojej opinii stosowanie węglanu wapnia należy ograniczyć do chorych z adynamiczną osteopatią występującą u 20-30% chorych dializowanych.”

 	<p>adynamicznej choroby kości, - u chorych z nietolerancją wapniowych (octan lub węglan wapnia) lub niewapniowych (sewelamer) wiążaczy fosforanów”.</p> <p>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych:</p> <p>- „u chorych dializowanych dobrze tolerujących wapniowe wiążacze fosforanów (octan lub węglan wapnia) lub sewelamer. Pierwsze z nich są bardzo tanie”.</p> <p>- „uwzględniając fakt, że wapniowe wiążacze fosforanów sprzyjają rozwojowi zmian miażdżycowych naczyń, jestem za stosowaniem węglanu lantanu (o ile na to pozwala sytuacja finansowa MZ) u większości chorych dializowanych”.</p>				
--	--	--	--	--	--

Interwencje stosowane:

Obecnie brak jest leków refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego



-



3.2 Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy AKL wnioskodawcy przeszukali następujące bazy danych i strony instytucji zajmujących się oceną technologii medycznych celem zidentyfikowania badań wtórnych:



- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR),
 - Centre of Reviews and Dissemination (CRD),
 - Embase,
 - European Medicines Agency (EMA),
 - Health Canada,
 - International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
 - Medline – dostęp przez Pubmed,
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- 
- 

Tabela 13. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną węglanu lantanu w hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

3.2. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.2.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

AKL wnioskodawcy zawiera analizę skuteczności klinicznej, ocenę profilu bezpieczeństwa oraz poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach: analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, ocena wiarygodności badań, ekstrakcja danych, analiza kliniczna i statystyczna badań włączonych do przeglądu, ocena profilu bezpieczeństwa (wyniki inne niż pochodzące z badań przeprowadzonych w warunkach klinicznych), przedstawienie wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE, dyskusja, wnioski końcowe oraz streszczenie analizy. Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych). Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, została określona na podstawie skali Jadad (randomizowane badania kliniczne), skali NOS (badania obserwacyjne z grupą kontrolną), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali GRADE. Analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, które oceniały: skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych, jak i badania o niższej wiarygodności pomocne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa węglanu lantanu. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny.

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z PNN poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Technologie opcjonalne wybrane przez wnioskodawcę jako komparatory to: chlorowoderek sewelameru oraz placebo.

Do analizy głównej autorzy AKL



3.2.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera dokładny opis wyszukiwania i selekcji badań wtórnych, badań pierwotnych i badań nieopublikowanych w ramach przeglądu systematycznego.


Wyszukiwanie przeprowadzono w medycznych bazach danych pod kątem identyfikacji danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu), stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości w porównaniu do wybranych komparatorów: chlorowodoru sewelameru oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie, adekwatnie do postawionego celu. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. Medical Subject Reading) oraz Emtree (ang. Elsevier's Life Science Thesaurus). Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Poniżej szczegółowo omówiono strategię wyszukiwania dla badań wtórnych, pierwotnych oraz nieopublikowanych.

Badania wtórne:

Przeszukiwaniem objęto podstawowe bazy danych: Medline via PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) oraz Database of Abstracts of Reviews, a ponadto bazy dodatkowe, m.in.: Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), European Medicines Agency (EMA), Health Canada (HC) celem identyfikacji danych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) stosowanego w hiperfosfatemii u pacjentów z PNN poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości (nie stosowano ograniczeń odnośnie komparatora).



Badania pierwotne:



**Badania niepublikowane:**

Autorzy AKL wnioskodawcy przeszukali również rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 9 nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania węgla lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. Wyszukane badania: 1 zakończona próba kliniczna (*completed*), 3 badania na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 2 próby kliniczne aktywne z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 badanie z jeszcze nierozpoczętą fazą rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 2 próby kliniczne przerwane (*terminated*).

3.2.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Predefiniowane kryteria włączenia badań do analizy głównej oraz kryteria wyłączenia z analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Kryterium	Opis kryterium	Kategoria	Opis kryterium
Kryterium	Opis kryterium		Opis kryterium
Kryterium	Opis kryterium		Opis kryterium
Kryterium	Opis kryterium		Opis kryterium
Kryterium	Opis kryterium	Kategoria	Opis kryterium
Kryterium	Opis kryterium	Kategoria	Opis kryterium

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

	<p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>	
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

3.2.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe włączone do AKL wnioskodawcy wyselekcjonowane i przeanalizowane zostały w oparciu o wytyczne AOTM. Zgodnie z nimi, włączone do analizy randomizowane badania kliniczne oceniono wg skali Jadad oraz GRADE. Nierandomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oceniano natomiast w skali NOS. Na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny.

Do podstawowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa substancji ocenianej we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano 8 wieloośrodkowych, randomizowanych prób klinicznych przeprowadzonych w schemacie crossover (2 badania porównujące węglan lantanu z chlorowodorkiem sewelameru) bądź w schemacie grup równoległych (6 badań porównujących węglan lantanu z placebo). Badania te oceniały skuteczność porównywanych terapii wśród pacjentów z hiperfosfatemią (definiowaną w różny sposób – przy poziomie fosforu w surowicy krwi pomiędzy [redacted] cierpiących na przewlekłą lub schyłkową niewydolność nerek, poddawanych hemodializie bądź ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej. W badaniach nie odniesiono się do występowania u chorych adynamicznej choroby kości.

W badaniach [redacted], porównujących [redacted], brak jest opisu metody

Dodatkowo, autorzy AKL podkreślają małą liczebność badanej próby w [redacted]

Wiarygodność wewnętrzna:

[Redacted]

Wiarygodność zewnętrzna:

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy:

[Redacted]

[Redacted]

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted text block]

Podsumowanie ograniczeń analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

1. [Redacted text block]

3.2.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przy przygotowywaniu analizy wnioskodawca korzystał z pakietu statystycznego StatsDirect oraz MS Excel 2007.

Synteza jakościowa i ilościowa wyników w AKL wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonych do analizy badań oraz ich metaanaliz (tam, gdzie możliwe było ich przeprowadzenie) prezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji odnośnie zmiennych dychotomicznych wyniki przedstawiono w postaci korzyści względnej (RB) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego (NNT) lub (NNH). Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (RR), parametru bezwzględnego (NNT) lub (NNH).

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiano za pomocą ilorazu szans (OR), obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawione zostały w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, natomiast porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (WMD) bądź średniej różnicy (MD).

Wszystkie wyniki (jeśli było to możliwe) przedstawiono z 95% przedziałem ufności (95% CI). Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $<0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $<0,05$).

Dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/MD/WMD/ oraz wartości p , wówczas gdy było to możliwe, jeżeli zaś nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wyszukiwano wtedy odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Nadmienić należy, iż o istotności klinicznej wyniku wnioskowano na podstawie parametru NNT/NNH. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p<0,05$).

Przeprowadzona została ocena heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do analizy. Badania oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, metodyki oraz punktów końcowych. Wyniki badań, które oceniono jako jednorodne, włączono do metaanalizy.

Analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, wówczas gdy w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była $\geq 0,1$. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p<0,1$), przeprowadzano kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. Zaś metodą *fixed effects* przeprowadzano kumulację wyników w innych przypadkach. Wyniki metaanalizy dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa przedstawiono w postaci tabelarycznej i wykresowej (*forest plot*).

W przypadku braku typowych danych umożliwiających przeprowadzenie meta-analizy dla punktów końcowych ciągłych (średnia, odchylenie standardowe) wyznaczano brakujące wartości z danych zagregowanych (wartości SE, 95% CI).

3.2.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności klinicznej węglanu lantanu we wnioskowanym wskazaniu

Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej:

W badaniu oceniano średnią zmianę poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowej. Ocenę przeprowadzono w populacjach: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę któregoś z badanych leków, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu), w populacji która ukończyła leczenie (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali 4-tygodniowe leczenie zarówno węglanem lantanu, jak i chlorowodorkiem sewelameru, i u których przeprowadzono przynajmniej jeden pomiar poziomu fosforu na koniec każdej fazy podania leków) oraz w populacji poszczególnych przypadków (populacja pacjentów ITT, u których wykonano pomiar poziomu fosforu w określonym punkcie czasowym). W populacji ITT oceniano poziom fosforu metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. Last-Observation-Carried-Forward, LOCF); metoda ta objęła wszystkich pacjentów uwzględnionych w populacji ITT, pomimo iż mogli oni zostać utraceni przed zakończeniem badania i polegała na ekstrapolacji ostatniej

dostępnej u nich obserwacji wartości poziomu fosforu na koniec okresu badania. W badaniu nie podano jakich metod użyto do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

Tabela 16. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej maksymalnej

Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi:

Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi pomiędzy okresami, w których podawano węglan lantanu i chlorowodorek sewelameru oceniona została w badaniu . W badaniu tym nie podano informacji odnośnie metod użytych do pomiaru poziomu fosforu w surowicy krwi.

Tabela 17. Średnia wartość poziomu fosforu w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w maksymalnej dawce w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej chlorowodorek sewelameru w maksymalnej dawce mg/dobę w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie

Średnia wartość poziomu fosforu w surowicy krwi w

Odsetek pacjentów z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi:

Odsetek pacjentów, z prawidłowym poziomem fosforu w surowicy krwi

Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których raportowano prawidłowy poziom fosforu w surowicy krwi,

Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych:

W badaniu oceniano średnią zmianę poziomu wapnia

Tabela 19. Średnia zmiana poziomu wapnia względem wartości początkowej w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu

Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej przez

wśród pacjentów leczonych węglanem lantanu

Średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi:

Badanie oceniało średnią wartość poziomu wapnia

Tabela 20. Średnia wartość poziomu wapnia w grupie badanej

--	--	--	--	--	--

W badaniu [redacted] średnia wartość poziomu wapnia w surowicy krwi [redacted]

Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego:

W badaniu [redacted] oceniano średnią wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego [redacted]

Tabela 21. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W badaniu [redacted] średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego w [redacted]

Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi:

W badaniach [redacted] (oraz [redacted]) oraz [redacted] oceniano średnią wartość poziomu natywnego parathormonu w surowicy krwi [redacted]

Tabela 22. Średnia wartość poziomu natywnego parathormonu w poszczególnych fazach badania w grupie badanej przyjmującej [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* wartości obliczone przez Autorów analizy. ** wartości podane w publikacjach Sprague 2009, <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00441545>, Kasai 2012.

[Redacted]

Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy:

W badaniu [Redacted] oceniano średnią wartość poziomu alkalicznej fosfatazy [Redacted]

Tabela 23. Średnia wartość poziomu alkalicznej fosfatazy w grupie badanej [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Po [Redacted] w badaniu [Redacted]

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*):

Autorzy badania [Redacted] podają, iż [Redacted]

Wyniki skuteczności klinicznej [Redacted]

Tabela 24

Oдноśnie średniej wartości poziomu fosforu w surowicy krwi w populacji ITT w badaniach (subpopulacja poddana ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej)

² Referencja odnosi się do badania Al.-Baaj 2005.

[Redacted text]

Średnia zmiana poziomu fosforu w surowicy krwi względem wartości początkowych:

W badaniach [Redacted] oraz [Redacted] podano średnie zmiany [Redacted]

Tabela 25. Średnia zmiana poziomu fosforu względem wartości początkowej w grupie badanej przyjmującej węglan lantanu w zakresie dawek od 750 mg/dobę do 3 000 mg/dobę w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej [AKL wnioskodawcy]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[redacted]
[redacted] przeprowadzona w badaniu [redacted] wykazała, iż w okresie [redacted]
[redacted]

Prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi:

W badaniu [redacted] chorzy, u których poziom fosforu nie przekraczał [redacted] zostali uznani za pacjentów z prawidłową kontrolą poziomu fosforu w surowicy krwi. W badaniu [redacted] uznany został za prawidłowy, w badaniu [redacted]
[redacted]

Tabela 26.

W badaniach [redacted] oraz na podstawie ich metaanalizy wykazano, że prawidłowa kontrola poziomu fosforu w surowicy krwi utrzymywała się [redacted]

W odniesieniu do prawidłowej kontroli poziomu fosforu w surowicy krwi [redacted] przewagę węglanu lantanu nad placebo obserwowaną w szerokim [redacted]

Odpowiedź na leczenie:

[Redacted]

Tabela 27

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Średnia wartość wapnia w surowicy krwi:

W badaniu

[Redacted]

Tabela 28. Średnia wartość poziomu wapnia w

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Wyniki przeprowadzonych analiz

Średnia zmiana poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych:

W badaniu oceniano średnią zmianę wartości poziomu wapnia w surowicy krwi względem wartości początkowych). W badaniu tym

Tabela 29. Średnia zmiana poziomu wapnia

Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforowego:

W badaniach

Tabela 30. Średnia wartość iloczynu wapniowo-fosforowego

Wartość iloczynu wapniowo-fosforanowego

Średnia zmiana iloczynu wapniowo-fosforanowego:

W badaniu

Tabela 31. Średnia wartość zmiany iloczynu wapniowo-fosforanowego

[AKL]

Analiza wyników wykazała

Średnia wartość poziomu parathormonu w surowicy krwi:

W badaniu

Tabela 32. Średnia wartość poziomu parathormonu w

Jak podają autorzy badania [redacted] w czasie trwania badania poziom parathormonu był zbliżony w obu analizowanych grupach (węglan lantanu podawany w dawce [redacted])

Odnosząc się do poziomu parathormonu w czasie trwania badania, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami węglanu lantanu podawanego w zakresie dawek [redacted]

Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu w surowicy krwi:

Wartości średniej zmiany poziomu parathormonu w surowicy krwi [redacted]

Tabela 33. Średnia zmiana wartości poziomu parathormonu [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Stosowanie się do zaleceń lekarskich (ang. compliance):

Stosowanie się do zaleceń lekarskich [redacted]

3.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Fosrenol:

Częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych podczas stosowania węgla lantanu przedstawiono zgodnie z terminologią: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenie i zarażenia pasożytnicze: niezbyt często: zapalenie żołądka i jelit, zapalenie krtani.

Zaburzenie krwi i układu chłonnego: niezbyt często: eozynofilia.

Zaburzenia endokrynologiczne: niezbyt często: nadczynność przytarczyc.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niezbyt często: hiperkalcemia, hiperglikemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, zwiększony apetyt; często: hipokalcemia.

Zaburzenia układu nerwowego: niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zmiana smaku; bardzo często: ból głowy.

Zaburzenia ucha i błędnika: niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zaburzenie żołądka i jelit: niezbyt często: odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, niestrawność, zespół jelita nadpobudliwego, suchość w jamie ustnej, zapalenie przetyku, zapalenie błony śluzowej jamy

Hiperfosfatemia

ustnej, luźne stolce, zaburzenia dotyczące zębów, zaburzenia żołądkowe jelitowe; często: zaparcia, niestrawność, wzdęcia; bardzo często: ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: niezbyt często: łysienie, pocenie się.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: niezbyt często: ból stawów, ból mięśni, osteoporoza.

Zaburzenia ogólne: niezbyt często: astenia, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, pragnienie.

Badania diagnostyczne: niezbyt często: zwiększone stężenie aluminium we krwi, zwiększona aktywność GGT (gamma-glutamylotransferazy), zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała.



Tabela 34 . Wyniki analizy bezpieczeństwa – [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Hiperfosfatemia

	Sprague 2009					
Zastoinowa niewydolność serca						
Zawał mięśnia sercowego						
Choroba wieńcowa						
Niestabilna dusznicza bolesna						
Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego						
Ból brzucha						
Oslabienie						
Ból w klatce piersiowej						
Zapalenie okrężnicy wywołane Clostridium difficile						
Infekcje stóp						
Zapalenie szpiku i kości						
Zapalenie tkanki łącznej						
Zapalenie płuc						
Zapalenie pęcherza moczowego						

[redacted]		[redacted]		[redacted]		
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Na podstawie przeprowadzonych analiz, wykazano, iż [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Fosrenol:

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Fosrenol, poza bólem głowy i skórnymi reakcjami uczuleniowymi, należą działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, łagodzone przez przyjmowanie produktu leczniczego Fosrenol z pożywieniem i ulegające zmniejszeniu w miarę stosowania analizowanego produktu.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego Fosrenol na rynek: Podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol, po jego zarejestrowaniu obserwowano przypadki uczuleniowych reakcji skórnych (w tym: wysypki skórne, pokrzywki i świąd), które wykazywały ścisły związek czasowy z leczeniem węglanem lantanu. W badaniach klinicznych uczuleniowe reakcje skórne obserwowano zarówno u pacjentów leczonych produktem leczniczym Fosrenol, jak i u pacjentów otrzymujących placebo/lek porównawczy z substancją czynną. Takie reakcje występowały bardzo często ($\geq 1/10$).

Chociaż zgłaszano odosobnione przypadki innych działań niepożądanych, działań tych nie uważa się za nieoczekiwane w badanej populacji pacjentów. Obserwowano również przemijające zmiany odstępu QT, lecz nie wiązały się one ze zwiększonym występowaniem kardiologicznych działań niepożądanych.

Badania RCT niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

W celu rozszerzenia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w analizowanej populacji chorych, do analizy włączono dodatkowo wyniki randomizowanych badań klinicznych porównujących węglan lantan względem innych leków, których nie uwzględniono jako komparatory w analizie wnioskodawcy. Badania te oceniały efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) węglanu lantanu względem węglanu wapnia lub standardowej terapii. Ponadto dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania węglanu lantanu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddanych dializie została powiększona o włączenie randomizowanych badań klinicznych: Freemont 2005, Hutchison 2005, Shigematsu 2008, Spasovski 2006, Tourssaint 2011, Lee 2013 oraz Finn 2006 wraz z referencjami. W publikacjach dotyczących wymienionych badań nie odnaleziono istotnych informacji do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa jednak Autorzy AKL podkreślają fakt: „iż wyniki przedstawione w tych referencjach wskazują na poprawę stanu kości pacjentów leczonych węglanem lantanu w porównaniu do węglanu wapnia, mierzoną odsetkiem pacjentów z adynamiczną chorobą kości i nadczynnością przytarczyc. U pacjentów z osteodystrofią nerkową obserwowano wyższy poziom markerów obrotu kostnego w populacji przyjmującej węglan lantanu, podczas gdy węglan wapnia przyczyniał się do rozwoju osteodystrofii nerkowej”.

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia ze strony układu pokarmowego (biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty),
- alergiczne reakcje skórne,

- zaparcia, dyspepsja.

Informacje ze strony FDA

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

- Istnieją doniesienia o poważnych przypadkach niedrożności przewodu pokarmowego, niedrożność jelit oraz zatrzymania kału w odbycie, niektóre z tych zdarzeń wymagają interwencji chirurgicznej lub hospitalizacji,
- Produkt ma zdolność do wchłaniania promieni rentgenowskich, stąd może dawać obraz charakterystyczny dla czynników kontrastowych podczas prześwietleń rentgenowskich.

Działania niepożądane:

- zaparcia, alergiczne reakcje skórne, dyspepsja, hipofosfatemia i zaburzenia dotyczące zębów - zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, będące najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm254564.htm>

Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania produktu leczniczego Fosrenol wymienić należy: zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak nudności i wymioty, które ulegają zmniejszeniu w miarę stosowania produktu. W badaniach klinicznych, w których zrandomizowano pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (N=180, N=95) do przyjmowania produktu leczniczego Fosrenol i placebo przez okres 4-6 tygodni, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (występującymi z częstotliwością $\geq 5\%$) w grupie przyjmującej węglan lantanu były odpowiednio: nudności (11%), wymioty (9%), niedrożność dostępu naczyniowego (8%) oraz ból brzucha (5%). Bezpieczeństwo produktu leczniczego Fosrenol ocenione zostało dodatkowo w dwóch długoterminowych badaniach klinicznych obejmujących 1 215 chorych przyjmujących węglan lantanu oraz 943 leczonych alternatywną terapią (węglan lantanu lub standardowo stosowana terapia). Stwierdzono, że 14% chorych zrezygnowało z dalszego udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem Fosrenolu. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak: nudności, wymioty i biegunka należały do zdarzeń najczęściej prowadzących do rezygnacji pacjenta z dalszego uczestnictwa w badaniu.

Produkt leczniczy Fosrenol jest przeciwwskazany u pacjentów z niedrożnością jelit. Pacjenci z ostrą chorobą wrzodową żołądka, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, chorobą Crohna oraz niedrożnością jelit byli wykluczeni z badań klinicznych z zastosowaniem węglanu lantanu, stąd bezpieczeństwo stosowania leku w tej grupie chorych nie jest znane. Istnieje potencjalne ryzyko interakcji z innymi lekami zawierającymi: glin, magnez lub wapń, doustnymi antybiotykami z grupy chinolonów oraz lekami stosowanymi w schorzeniach tarczycy. Nie przeprowadzono badań klinicznych w grupie kobiet w ciąży i karmiących, jak również w grupie dzieci, stąd w powyższych populacjach produkt leczniczy Fosrenol nie jest wskazany.

W dokumencie FDA podkreślono również, iż czas trwania leczenia i obserwacji pacjentów poddanych terapii węglanem lantanu w badaniach klinicznych był zbyt krótki by jednoznacznie stwierdzić brak wpływu produktu leczniczego Fosrenol na ryzyko złamań kości lub śmiertelność pacjentów w okresie powyżej 3. lat.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego Fosrenol do obrotu raportowano uszkodzenia zębów występujące podczas stosowania tabletek węglanu lantanu. Było to związane ze zgłaszaniem przez pacjentów twardości tabletek i trudności w ich żuciu. Większość pacjentów raportujących uszkodzenia zębów podczas przeżuwania tabletek była w wieku ≥ 60 lat.

3.3. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano osiem pierwotnych badań z randomizacją dotyczących efektywności klinicznej ocenianego leku w leczeniu hiperfosfatemii u hemodializowanych pacjentów z niewydolnością nerek, w tym

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność kliniczna:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Profil bezpieczeństwa:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 35. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Metodyka	Podstawowe założenia	Wyniki *	Wnioski
T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Podstawowe założenia	Wyniki *	Wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Podstawowe założenia	Wyniki *	Wnioski
PBAC 2008	Finansowanie przez Shire Australia Pty Ltd; Kraj: Australia; Horyzont: brak danych; Dyskontowanie: brak danych; Interwencje: LC, SH; Wskazanie: II rzut leczenia hiperfosfatemii; Technika analityczna: CMA	Dodatkowe efekty LC vs. SH: brak; Uwzględniono koszt dializ: nie podano; Punkt początkowy analizy: nie podano	Różnica w LY (LC vs. SH): 0; Różnica w QALY (LC vs. SH): 0; Różnica w QALY (LC vs. PBO): - ICUR (LC vs. SH): brak	
CEDAC 2008	Finansowanie przez Shire Pharmaceuticals Group; Kraj: Kanada; Horyzont: brak danych; Dyskontowanie: brak danych; Interwencje: LC, SH; Wskazanie: II rzut leczenia hiperfosfatemii; Technika analityczna: CMA	Dodatkowe efekty LC vs. SH: brak; Uwzględniono koszt dializ: nie; Punkt początkowy analizy: rozpoczęcie leczenia II rzutu hiperfosfatemii;	Różnica w LY (LC vs. SH): 0; Różnica w QALY (LC vs. SH): 0; Różnica w QALY (LC vs. PBO): 0; ICUR (LC vs. SH): brak	
SMC 2006	Finansowanie przez Shire Pharmaceuticals Group; Kraj: Szkocja; Horyzont: brak danych; Dyskontowanie: brak danych; Interwencje: LC lub kontynuacje stosowania węglanu wapnia (placebo); Wskazanie: II rzut leczenia hiperfosfatemii; Technika analityczna: CUA, CMA	Dodatkowe efekty LC vs. PBO: tak; Uwzględniony punkt końcowy badań klinicznych: brak danych; Punkty skorelowane z punktem z badań: brak danych; Uwzględniono koszt dializ: nie; Punkt początkowy analizy: brak danych	Różnica w LY (LC vs. PBO): brak danych; Różnica w QALY (LC vs. PBO): brak danych; ICUR (LC vs. PBO): 6 741 GBP	

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy poszerzonej produktu leczniczego Fosrenol w ramach programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)” w warunkach polskich.

Tabela 36. Zestawienie parametrów przyjętych przez autorów AE wnioskodawcy

<p>Populacja</p>	<p>Pacjenci [redacted] – spełniający kryteria włączenia do programu „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>W AE wnioskodawcy figuruje inna nazwa programu lekowego – „Leczenie opornej hiperfosfatemii za pomocą wiążaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości”, kryteria włączenia do powyższego programu odbiegają nieco od kryteriów włączenia do programu lekowego zaakceptowanego przez MZ, a mianowicie:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Fosrenol – lantan – w leczeniu II rzutu przy braku odpowiedzi na wapniowe wiążacze fosforu lub wystąpienie hiperkalcemii w trakcie ich stosowania.</p> <p>W wariantcie podstawowym AE wnioskodawcy dawkowanie przyjęto na poziomie [redacted]</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Program lekowy określa dawkowanie w granicach [redacted]</p>
<p>Komparator</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Należy mieć na uwadze, że ochrona patentowa produktu leczniczego [redacted] wygasa we wrześniu 2014 roku, co może spowodować obniżenie cen preparatów zawierających [redacted]. W wyniku obniżenia cen podstawowego komparatora wnioskowanie z analizy może ulec zmianie, gdyż zgodnie z Ustawą o refundacji z 12 maja 2011 roku, koszt leku generycznego nie może przekraczać 75% ceny produktu oryginalnego.</p>
<p>Technika analityczna</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Perspektywa</p>	<p>Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent).</p>
<p>Horyzont czasowy</p>	<p>[redacted]</p>

<p>Efekty zdrowotne</p>	<p>Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników analizy klinicznej wnioskodawcy. [redacted]</p> <p>W opracowaniu uwzględniono bezpośredni wpływ zastosowanych interwencji na poziom fosforu w surowicy. Otrzymane wartości w zakresie różnicy w poziomie fosforu w surowicy zostały przekształcone do parametrów określających wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite (prawdopodobieństwo zgonu) lub przeżycie bez incydentu choroby układu krążenia, zgodnie z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych – [redacted] Uwzględniono przeżycie na terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii ([redacted]) określone w ramach analizy przeżycia przedstawionej w publikacji [redacted]. Przeżycie na terapii w danym roku określono z wykorzystaniem funkcji przeżycia dla rozkładu Weibull'a.</p> <p>Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Na uwagę zasługuje, że przedstawione wnioski wyciągnięto na podstawie badań klinicznych uwzględniających pacjentów o szerszej charakterystyce niż wynika z proponowanego zakresu wskazań do stosowania Fosrenolu w ramach programu lekowego.”</p> <p>Nie uwzględniono różnic w poziomie wapnia, ponieważ według doniesień naukowych (Jean 2012), nie wpływa on istotnie statystycznie na przeżycie, jednak w opracowaniu uwzględniono zaparcia, nudności, wymioty i hipokalcemię jako działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem.</p> <p>Szczegółowe wartości poszczególnych parametrów przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli 38.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>[redacted]</p> <p>Dodatkowo należy mieć na uwadze (co stwierdzili sami autorzy AE wnioskodawcy), że brak jest doniesień naukowych stwierdzających istotny wpływ stosowania niewapniowych wiążaczy wapnia na przeżycie czy wystąpienie zdarzeń sercowych w rozpatrywanej populacji, a analiza opiera się na wnioskowaniu na podstawie zastępczego punktu końcowego – poziomu fosforu. Podejście takie jest jednak szeroko stosowane w opracowaniach dotyczących ekonomicznych aspektów stosowania lantanu.</p> <p>Należy również zauważyć, że wnioski wyciągnięte przez autorów analiz wnioskodawcy odnoszą się do szerszej populacji niż wynika z proponowanego zakresu wskazań do stosowania lantanu w ramach programu lekowego.</p>
<p>Użyteczność stanów zdrowia</p>	<p>W celu przypisania określonych użyteczności do konkretnych stanów zdrowia przeprowadzono przegląd systematyczny. Użyteczności dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie pochodzą z publikacji [redacted]. Spadki użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń sercowych przyjęto w oparciu o publikację [redacted] (publikacja opisuje wpływ tych zdarzeń na jakość życia; wyniki przekonwertowano na wartości użyteczności zgodnie z algorytmami opisanymi w publikacji [redacted]). Wpływ wymiotów przyjęto za analizami ekonomicznymi [redacted]. Założono brak wpływu wystąpienia zaparć i nudności na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, gdyż nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących tego aspektu.</p> <p>Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli 38.</p>

Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Uwzględnione kategorie kosztów	<p>W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów dializ, co jest zgodne z metodyką analiz ekonomicznych: <i>Brennan 2007, Goto 2011, Vegter 2011, Park 2011, Vegter 2012</i>. Dodatkowo uzasadniając takie podejście analityczne autorzy AE wnioskodawcy powołują się na publikację <i>Grima 2012</i>, w której przedstawiono aspekty przemawiające za pominięciem kosztu dializ w analizie ekonomicznej oceniającej interwencje stosowane w hiperfosfatemii.</p> <p>Przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy kluczowe wartości poszczególnych kosztów przedstawiono w tabeli 37.</p> <p>Uwzględnione wartości kosztów są aktualne na dzień składania analizy weryfikacyjnej Agencji.</p>
Kategoria dostępności	Produkt leczniczy Fosrenol ma być dostępny w ramach programu lekowego – bezpłatnie dla pacjenta.
Grupa limitowa	
Analiza wrażliwości	<p>Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry niepewne autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości. Przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.</p> <p>W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).</p> <p>W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszej analizy. Szczegóły przedstawiono w tabeli 43 w rozdziale „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.</p>

Tabela 37. Zestawienie kluczowych wartości kosztów przyjętych przez autorów analizy wnioskodawcy

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Model

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji. Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe leczenia hiperfosfatemii z wykorzystaniem porównywanych interwencji ([REDACTED]), przy ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli założenie, że różnica w poziomie fosforu osiąganym w końcowych fazach badań klinicznych będzie stała wśród pacjentów z analizowanej populacji w całym okresie stosowania danej interwencji. Modelowanie polegało przede wszystkim na konwersji surogatów klinicznych w istotne punkty końcowe (przełożenie poziomu fosforu na przeżycie i prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych) oraz określeniu prawdopodobieństwa bazowego wystąpienia analizowanych zdarzeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Zastosowane podejście obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym zdarzeniom kosztów w warunkach polskich, określenie długoterminowych konsekwencji stosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, konkretnych wartości użyteczności.

Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali zamknięty, kohortowy model Markowa z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca (czas trwania modelowanych zdarzeń klinicznych). Analiza podstawowa opiera się na modelu deterministycznym, ale w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną.

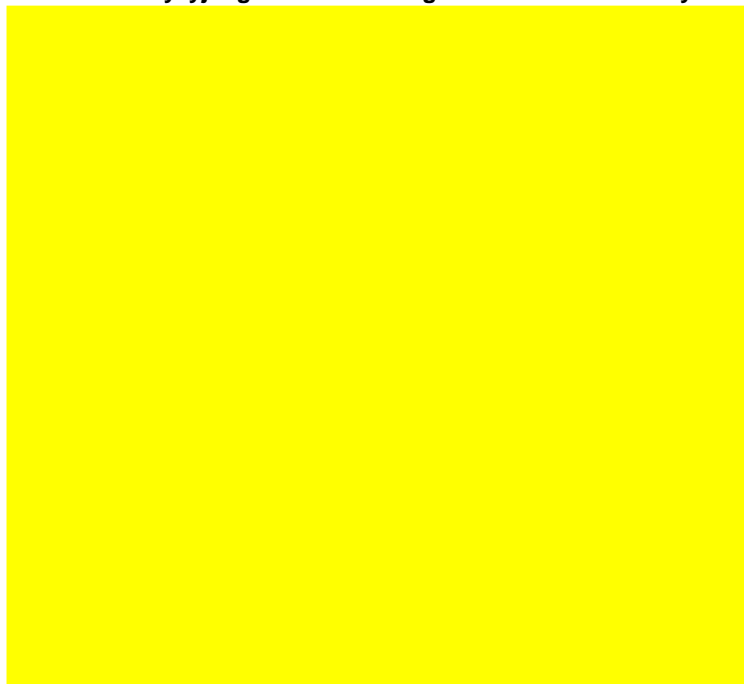
W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z trzech kohort różniących się schematem leczenia, [REDACTED]. Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie, a zastosowanymi interwencjami były: [REDACTED]. W zależności od zastosowanej interwencji pacjenci mogli uzyskać określony poziom fosforu, który następnie przekonwertowano na względne ryzyko wystąpienia zgonu lub względne ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Na rysunku 2 przedstawiono uproszczony schemat zastosowanego modelu decyzyjnego.

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan [REDACTED] lub stan „[REDACTED]”. W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na przejściowy stan kliniczny związany [REDACTED]), pozostać w obecnym stanie lub przejść do stanu „[REDACTED]”. Każdemu stanowi przypisano wagę użyteczności oraz koszt.

W podstawowym scenariuszu AE przyjęto podejście deterministyczne, natomiast w celu wykonania probabilistycznej analizy wrażliwości wykorzystano [REDACTED].

Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego zastosowanego w AE wnioskodawcy.



[redacted], P_1 , P_2 , P_3 , P_4 , P_s – prawdopodobieństwa przejść do poszczególnych stanów.

W poniższej tabeli zestawiono kluczowe parametry wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy.

■	[REDACTED]				[REDACTED]
■	[REDACTED]				[REDACTED]
[REDACTED]					
■	[REDACTED]				[REDACTED]
■	[REDACTED]				
[REDACTED]					
■		[REDACTED]			[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]			
■		[REDACTED]			
■		[REDACTED]			
■	[REDACTED]	[REDACTED]			
■		[REDACTED]			
■	[REDACTED]	[REDACTED]			
■		[REDACTED]			
■	[REDACTED]	[REDACTED]			

■						
	■					
	■					
■						
■						
■						
■						
■						
■						

■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						
■						

* 95% dolna granica CI lub minimum; **95% górna granica CI lub maksimum; *** - próg opłacalności na poziomie 105 801 PLN nie jest aktualny na dzień składnia analizy weryfikacyjnej Agencji, aktualny próg wynosi 111 381 PLN; **WMD** – ang. weight mean difference, różnica średnich ważonych

Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Należy mieć jednak na uwadze niewielkie różnice między proponowanym programem lekowym (na którym bazuje AE wnioskodawcy), a programem zatwierdzonym przez MZ – patrz tabela 36. Różnice te nie powinny mieć jednak kluczowego znaczenia dla wnioskowania z niniejszej analizy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	

Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Należy mieć na uwadze, że wnioski wyciągnięte przez autorów AE wnioskodawcy odnoszą się do szerszej populacji niż wynika z proponowanego zakresu wskazań do stosowania lantanu w ramach programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Najwłaściwszym komparatorem wydaje się być [REDACTED]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy nie przeprowadzili analizy z perspektywy społecznej, ze względu na brak niezbędnych danych wysokiej jakości umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnych oszacowań.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	[REDACTED]
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK / ?	Należy zwrócić uwagę, że na podstawie przeprowadzonego przez wnioskodawcę [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] W analizie podstawowej autorzy AE wnioskodawcy oparli się jednak na danych literaturowych (patrz tabela 36 – Komparator).

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji);

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model obliczeniowy AE wnioskodawcy wykorzystujący model Markowa sporządzono w aplikacji MS Excel z zastosowaniem języka VBA. Analitycy AOTM testowali model wprowadzając wartości zerowe, sprawdzając poprawność użytych formuł. **Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu.** Wartości wprowadzone do modelu pokrywały się z danymi prezentowanymi w AE wnioskodawcy. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości w celu sprawdzenia stabilności wnioskowania w zależności od niepewnych parametrów (jej wyniki znajdują się w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania w dożywotnim horyzoncie czasowym

Tabela 41. Zestawienie kosztów dla porównania w dożywotnim horyzoncie czasowym

* - jedynie koszty związane z wydaniem leku

Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przedstawione poniżej wartości odnoszą się do nieaktualnego na dzień przekazywania analizy weryfikacyjnej Agencji progu opłacalności (105 801 PLN). Wartości odnoszące się do aktualnego progu opłacalności (111 381 PLN) znajdują się w części „Obliczenia własne Agencji”. Poniższe oszacowania odnoszą się do perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

[Redacted text]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono rozpatrywane scenariusze analizy wrażliwości wykonanej przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 43. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili probabilistyczną analizę wrażliwości, uwzględniono w niej następujące rozkłady prawdopodobieństwa:



W tabeli poniżej zestawiono parametry, których zmiana, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, powoduje zmianę wnioskowania z analizy (w stosunku do analizy podstawowej), wraz z wartościami progowymi, przy których następuje zmiana wnioskowania.

Tabela 44. Progowa wartość parametrów, przy której następuje zmiana wnioskowania opartego na [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]		
[redacted]		[redacted]		
[redacted]		[redacted]		
[redacted]		[redacted]		

* - w „()” podano numer parametru z tabeli 38.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości świadczą, iż stosowanie lantanu będzie [redacted]

[redacted]

[redacted]
Wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii lekowej [redacted]
[redacted]

Wpływ na wnioskowanie z analizy ma [redacted]
[redacted]

Podczas przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości zmianę wnioskowania [redacted]
[redacted]

[redacted]
Zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i poszerzonej zaobserwowano w przypadku:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości sugerują, że prawdopodobieństwo, iż [redacted]
[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z powodu zmiany dotyczącej progu opłacalności analitycy AOTM przeprowadzili wyliczenia cen progowych odnoszących się do aktualnego na dzień składania analizy weryfikacyjnej wartości progu opłacalności – 111 381 PLN.
[redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) produktu leczniczego Fosrenol w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)” w warunkach polskich.

Rozpatrywaną populację docelową stanowią [redacted]

[redacted] – spełniający kryteria włączenia do programu „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników analizy klinicznej wnioskodawcy.

. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że analiza opiera się na wnioskowaniu na podstawie zastępczego punktu końcowego – poziomu fosforu. Podejście takie jest jednak szeroko stosowane w opracowaniach dotyczących ekonomicznych aspektów stosowania lantanu. Należy również zauważyć, że wnioski wyciągnięte przez autorów analizy wnioskodawcy odnoszą się do szerszej populacji niż wynika z proponowanego zakresu wskazań do stosowania lantanu w ramach programu lekowego.

Analizowaną interwencją jest produkt leczniczy Fosrenol (lantan) w leczeniu II rzutu przy braku odpowiedzi na wapniowe wiązacze fosforu lub wystąpienie hiperkalcemii w trakcie ich stosowania (w wariantcie podstawowym AE dawkowanie przyjęto na poziomie [redacted]). Jako komparatory rozważano [redacted]

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zestawienie kosztów konsekwencji oraz [redacted]

[redacted]). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent), w [redacted]. Uwzględniono następujące wartości stóp dyskontowych: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

[redacted]. Przyjęto założenie, że produkt leczniczy Fosrenol ma być dostępny w ramach programu lekowego – bezpłatnie dla pacjenta [redacted]

Autorzy AE wnioskodawcy wykorzystali zamknięty, kohortowy model Markowa z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca. Analiza podstawowa opiera się na modelu deterministycznym, ale w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną ([redacted]). Zastosowany model uwzględnia zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia rozpatrywanych zdarzeń. Model obliczeniowy AE wnioskodawcy sporządzono w aplikacji MS Excel z zastosowaniem języka VBA. Analitycy AOTM testowali model wprowadzając wartości zerowe, sprawdzając poprawność użytych formuł. Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu.

Należy mieć na uwadze, że wyniki w odniesieniu do [redacted]

Wyniki:



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”, stosowania produktu leczniczego Fosrenol w latach 2014 - 2015. Analiza odnosi się do leczenia II rzutu po niepowodzeniu lub wystąpieniu hiperkalcemii po zastosowaniu wapniowych wiążaczy fosforu.

W poniższej tabeli przedstawiono kluczowe założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy.

Tabela 45. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Populacja	<p>Pacjenci [redacted] – spełniający kryteria włączenia do programu „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”.</p> <p>Komentarz analityka AOTM:</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Wielkość populacji docelowej określono w oparciu [redacted]</p>
Interwencja	<p>Fosrenol – lantan – w leczeniu II rzutu przy braku odpowiedzi na wapniowe wiążacze fosforu lub wystąpienie hiperkalcemii w trakcie ich stosowania.</p> <p>W wariantcie podstawowym BIA wnioskodawcy dawkowanie przyjęto na poziomie [redacted]</p> <p>Obecnie produkt leczniczy Fosrenol, stosowany we wnioskowanym wskazaniu, nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych (aktualnie lantan rozliczany jest przez świadczeniodawcę w ramach świadczeń szpitalnych, w ramach JGP).</p> <p>Komentarz analityka AOTM:</p> <p>Program lekowy określa dawkowanie w granicach [redacted]</p>

Komparatory	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz analityka AOTM: Należy mieć na uwadze, że ochrona patentowa produktu leczniczego [Redacted] wygasa we wrześniu 2014 roku, co może spowodować obniżenie cen preparatów zawierających [Redacted]. W wyniku obniżenia cen podstawowego komparatora wnioskowanie z analizy może ulec zmianie, gdyż zgodnie z Ustawą o refundacji z 12 maja 2011 roku, koszt leku generycznego nie może przekraczać 75% ceny produktu oryginalnego.</p>
Założenia odnośnie rynku leków	<p>W scenariuszu istniejącym określono, [Redacted], stopień rozpowszechnienia poszczególnych technologii następująco [Redacted].</p> <p>Przyjęto założenie, że w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego lantan [Redacted]</p>
Perspektywa	<p>Podstawowa analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).</p> <p>[Redacted]</p> <p>Komentarz analityka AOTM: [Redacted]</p>
Horyzont czasowy	<p>2 lata (od stycznia 2014 do końca 2015 roku)</p>
Scenariusze analizy	<p>W ramach analizy porównywane są dwa scenariusze: istniejący i nowy.</p> <p>Scenariusz istniejący zakłada brak finansowania lantanu w ramach proponowanego programu lekowego. [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Scenariusz nowy zakłada [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

<p>Uwzględnione kategorie kosztów</p>	<p>[redacted]</p> <p>Uwzględniono następujące kategorie kosztów: [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W ramach analizy podstawowej [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W celu oszacowania kosztów wykorzystano aktualne Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczące Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (wchodzące w życie z dniem 1 maja 2013 roku) oraz informacje z portalu „Medycyna Praktyczna”.</p> <p>Przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy kluczowe wartości poszczególnych kosztów przedstawiono w tabeli 37.</p> <p>Uwzględnione wartości kosztów są aktualne na dzień składania analizy weryfikacyjnej Agencji.</p>
<p>Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej</p>	<p>Produkt leczniczy Fosrenol ma być dostępny w ramach programu lekowego – bezpłatnie dla pacjenta.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>
<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p>

Analiza wrażliwości	<p>Autorzy BIA wnioskodawcy wykonali analizę scenariuszy skrajnych, podczas ich oceny uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu minimum - maksimum) parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej oraz stopień wykorzystania poszczególnych interwencji. Przedstawione scenariusze (scenariusz minimalny - generujący minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego; scenariusz maksymalny - generujący maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego) uwzględniają skrajne wartości parametrów oceny wielkości populacji docelowej dopasowane celem maksymalizacji obserwowanego zakresu wyników analizy wpływu na budżet.</p> <p>Oprócz analizy scenariuszy skrajnych testowano wpływ następujących założeń na wyniki analizy:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
	<p>Wartości poszczególnych parametrów zebrano w tabeli 46, natomiast wyniki zaprezentowano w części „Wyniki analizy wnioskodawcy”.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u></p> <p>Przedstawienie wariantu uwzględniającego [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Należy zauważyć, że zgodnie z autorami BIA wnioskodawcy:



W tabeli poniżej zaprezentowano wartości poszczególnych parametrów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy, wraz z krótkim opisem oraz źródłem na podstawie, którego ustalono wartość danego parametru.

Tabela 46. Wartości poszczególnych parametrów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* - numeracja jest kontynuacją numeracji parametrów modelu z tabeli 38;

** - kryteria kwalifikacji do programu lekowego: [redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Wielkość populacji docelowej określono w oparciu [redacted]. Jednak autorzy BIA wnioskodawcy, w ramach analizy wrażliwości, rozważali również inne metody [redacted]. [redacted] szacowania wielkości populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, że [redacted].
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK / ?	Koszty poszczególnych świadczeń oraz leków uwzględnionych w analizie są aktualne na dzień przekazywania analizy weryfikacyjnej Agencji. Aktualnie, [redacted] finansowane są w ramach JGP L81. Ze względu na taki sposób finansowania trudno precyzyjnie oszacować wydatki związane z finansowaniem poszczególnych produktów leczniczych, a co za tym idzie trudno oszacować wydatki w scenariuszu istniejącym.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	<p>Według analityków AOTM oszacowanie autorów wnioskodawcy odnośnie ilości świadczeń JGP [redacted] generowanych przez pacjentów [redacted] w ramach scenariusza istniejącego [redacted] budzi pewne wątpliwości [redacted]. Oszacowanie to jest podstawą do obliczenia wydatków w scenariuszu istniejącym, więc ma kluczowe znaczenie dla wyznaczenia kosztów inkrementalnych. W przypadku zawyżenia kosztów scenariusza istniejącego wydatki inkrementalne ulegają zaniżeniu.</p> <p>Dane NFZ (https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=479) świadczą, że ilość rozliczanych świadczeń w ramach JGP L81 wynosiła odpowiednio dla lat 2009, 2010, 2011 i 2012: 16 551, 9 189, 7 001 i 6 319. Można zauważyć ewidentny trend spadkowy pod względem ilości rozliczonych świadczeń. W roku 2012 rozliczono „tylko” 6 319 świadczeń, [redacted]</p> <p>Dodatkowo dane otrzymane z NFZ (pismem znak: NFZ/CF/DSOZ/2013/076/1397/W/31415/GKU) świadczą, że w latach 2010, 2011 i 2012 świadczeń udzielono odpowiednio 5 369, 4 223 i 3 953 pacjentom (unikalne numery PESEL). Przytaczając tylko dane z 2012 roku: 6 319 świadczeń wygenerowało 3 953 pacjentów. W porównaniu do tych informacji [redacted]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Lek dostępny w ramach programu lekowego.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Wątpliwości analityków AOTM budzi wiarygodność szacowania (patrz przypis do tabeli 49) kosztu świadczeń szpitalnych JGP w ramach scenariusza istniejącego - patrz wyżej: „Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?”
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki scenariusza podstawowego analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

*
[Redacted content]

W ramach analizy podstawowej oszacowano wyniki analizy wpływu na budżet jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) – patrz tabela 45 „Perspektywa”.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa płatnika publicznego

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa płatnika publicznego

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa płatnika publicznego

W wyniku realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, w wariantie najbardziej prawdopodobnym, [redacted].

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne, perspektywa płatnika publicznego

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N.18)”, stosowania produktu leczniczego Fosrenol w latach 2014 - 2015. Analiza odnosi się do leczenia II rzutu po niepowodzeniu lub wystąpieniu hiperkalcemii po zastosowaniu wapniowych wiązaczy fosforu.

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy Fosrenol – obecnie stosowany we wnioskowanym wskazaniu, nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych (aktualnie lantan rozliczany jest przez świadczeniodawcę w ramach świadczeń szpitalnych, w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów). Jako komparatory uwzględniono:

Podstawowa analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015).

Rozpatrywano następujące scenariusze: scenariusz istniejący –

scenariusz nowy –

Wielkość populacji docelowej określono w oparciu

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje

Produkt leczniczy Fosrenol ma być dostępny w ramach programu lekowego – bezpłatnie dla pacjenta.

Wątpliwości analityków AOTM budzi wiarygodność szacowania wydatków płatnika publicznego w ramach scenariusza istniejącego (

W wyniku realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, w **wariacie najbardziej prawdopodobnym**, w wariacie minimalnym wydatki , natomiast w wariacie maksymalnym powyższe wydatki

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania węglanu lantanu stosowanego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
CADTH 2008	Węglan lantanu	Na podstawie badań klinicznych	Zalecenie: CEDAC nie rekomenduje węglanu lantanu. Uzasadnienie: Nie wykazano poprawy jakości życia (nie zmniejszono częstości złamań kości, powkłań sercowo-naczyniowych). Lantan może być tak skuteczny, jak środki wiążące fosforany na bazie wapnia w zmniejszaniu stężenia fosforanów w surowicy krwi, ale w największych badaniach klinicznych znaczny był odsetek

			pacjentów wycofanych z badań, co wpływa na ograniczenie w interpretacji wyników. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12497
Canadian Society of Nephrology, 2009	Ocena i leczenie PNN oraz zaburzeń mineralnych kości	Komentarz do rekomendacji Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2009	Zalecenie: Nie zaleca ani nie zabrania stosowania lantanu. Uzasadnienie: Istnieją niewyjaśnione kwestie odnośnie skuteczności niewapniowych związków obniżających poziom fosforu (min. sewelamer i lantan) w zakresie twardych punktów końcowych (zdarzeń sercowo-naczyniowych, śmiertelności i hospitalizacji) - brak badań klinicznych oceniających te leki w tych punktach końcowych lub niska jakość przeprowadzonych dotychczas badań. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CSN%20CKD-MBD%20commentary.pdf
Scottish Medicines Consortium, SMC 2012, Szkocja	Węglan lantanu	Na podstawie badań klinicznych	Zalecenie: SMC akceptuje lek Fosrenol w postaci PROSZKU DOUSTNEGO w ograniczonym zastosowaniu. Uzasadnienie: Lantan może być stosowany jako środek wiążący fosforany w drugiej linii leczenia hiperfosfatemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jeżeli konieczne jest zastosowanie wiązacza fosforu nieopartego o wapno lub aluminium. W redukcji fosforanów do poziomów docelowych węglan lantanu jest tak skuteczny jak węglan wapnia. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lanthanum_carbonate_Fosrenol_Abbreviated_F.NAL_November_2012_for_website.pdf
Prescrire 2006, Francja	Zastosowanie lantanu wśród pacjentów dializowanych	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Zalecenie: Prescrire nie rekomenduje węglanu lantanu w hiperfosfatemii u pacjentów dializowanych. Uzasadnienie: Lantan nie ma przewagi nad innymi lekami wiążącymi fosfor. Zwiększa jednak ryzyko działań niepożądanych i są obawy dotyczące jego skutków długoterminowych [zwiększona śmiertelność: wg analizy FDA, po 44 miesiącach 23,8% pacjentów przyjmujących lantanum zmarło, w porównaniu z 20,4% pacjentów leczonych innymi lekami wiążącymi fosfor]. Wyniki z różnych źródeł są sprzeczne ale wskazują na możliwość, iż lantan związany jest ze zwiększoną śmiertelnością gdy leczenie trwa dłużej niż 3,5 roku. http://www.prescrire.org/Fr/2D4179015EE03AC3E45CF004DABC2350/Download.aspx
Prescrire 2011, Francja	Zastosowanie lantanu wśród pacjentów dializowanych	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych	Zalecenie: Prescrire nie rekomenduje Fosrenolu w hiperfosfatemii u pacjentów dializowanych z przewlekłą niewydolnością nerek. Uzasadnienie: W dalszym ciągu nie wykazano, iż węglan lantanu przynosi kliniczne korzyści w porównaniu z innymi substancjami wiążącymi fosforany. Aktualne pozostają wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania leku. Wg stanu na 2011 r. nie ma badań, które określałyby śmiertelność i komplikacje kliniczne w związku z leczeniem Fosrenolem. Agencja powołuje się również na przeprowadzone w 2006 r. testy efektywności, w których Fosrenol w porównaniu z innymi lekami wiążącymi fosforany (węglan wapnia i węglan sewelameru) wypadł niekorzystnie (m.in. odnośnie obniżenia poziomu fosforu, hiperkalcemii). Jeśli w praktyce konieczne jest podanie substancji wiążącej fosforany, Prescrire uważa, że lepiej pozostać przy węglanie wapnia bądź przy sewelamerze. http://www.prescrire.org/Fr/ACF81701B5D1128738413C326F6C790C/Download.aspx http://www.prescrire.org/Fr/47040C55FC14DD9F5CFC1501B08BE47E/Download.aspx

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji odnośnie refundacji węglanu lantanu stosowanego u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante HAS, Francja, 2012	Fosrenol (lantan)	Zalecenie: HAS rekomenduje umieszczenie lantanu na liście leków refundowanych oraz na liście leków dopuszczonych do użytku w szpitalach (w placówkach publicznych) we wskazaniach i dawkach określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Fosrenol może być stosowany jako lek drugiego rzutu u pacjentów z PNN poddawanych dializie bądź dializie otrzewnowej. Poziom refundacji: 65%. (W roku 2006 organizacja HAS rekomendowała stosowanie fosrenolu jako leku pierwszego rzutu obok sewelameru oraz węglanów soli.) Uzasadnienie: Ze względu na nie do końca zbadany profil bezpieczeństwa oraz trwające badania (np. SPD 405-404) zalecane jest ograniczenie stosowania lantanu jako leku drugiego rzutu ze względu na potencjalne działania niepożądane. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2164_fosrenol_ang.pdf

		http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/fosrenol_18012012_avis_ct11076.pdf
Greater Manchester Medicines Management Group, Wielka Brytania, 2011	Fosrenol (lantan)	Zalecenie: Grupa GMMMG zaleca stosowanie Fosrenolu w leczeniu hiperfosfatemii, wśród pacjentów poddawanych hemodializie wyłącznie po uprzedniej próbie zastosowania wapniowych wiążaczy fosforu (przy rozważeniu zastosowania octanu wapnia) . Uzasadnienie: Po osiągnięciu dobowej dawki 4,8 mg sewelameru, lantan staje się technologią kosztowo efektywną w porównaniu do powyższego leku. <a fosrenol"="" href="http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/NTS%20recom_mendation%20-%20Lanthanum%20Carbonate%200711.pdf#search=">http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMMG/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/NTS%20recom_mendation%20-%20Lanthanum%20Carbonate%200711.pdf#search="fosrenol"
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH, Kanada, 2008	Fosrenol (lantan)	Zalecenie: CADTH nie zaleca stosowania lantanu. Uzasadnienie: Nie wykazano poprawy jakości życia (nie zmniejszono częstości złamań kości, powikłań sercowo-naczyniowych). Lantan może być tak skuteczny, jak środki wiążące fosforany na bazie wapnia w zmniejszeniu stężenia fosforanów w surowicy krwi, ale w największych badaniach klinicznych znaczny był odsetek pacjentów wycofanych z badań, co wpływa na ograniczenie w interpretacji wyników. Dzienna dawka lantanu od 1500 do 3000 mg, kosztuje \$6,18 do \$12,23 - koszt jest podobny do kosztu sewelameru, \$7,87 do \$ 11,99 w dawkach w zakresie od 4,2 do 6,4 g. Producent przedłożył koszty obu produktów, chcąc wykazać kosztową efektywność lantanu względem sewelameru, jednak jedyne badania RCT porównujące oba leki, trwało 8 tygodni z liczbą pacjentów N=55, co sprawia trudności w określeniu względnego kosztu dziennego stosowania tych środków. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12497
Scottish Medicines Consortium SMC, Szkocja 2010	Fosrenol (lantan)	Zalecenie: SMC nie rekomenduje leku Fosrenol - TABLETKI DO ŻUCIA jako środka wiążącego fosforany w kontroli hiperfosfatemii, u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek niepoddawanych dializie . Uzasadnienie: Producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy klinicznej i ekonomicznej. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lanthanum_carbonate_Fosrenol.pdf

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Fosrenolu w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej - podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Kanada	CADTH 2008			+	W największych badaniach klinicznych znaczny był odsetek pacjentów wycofanych z badań, co wpływa na ograniczenie w interpretacji wyników.
		Canadian Society of Nephrology 2009		+		Brak badań klinicznych oceniających lek w twardych punktach końcowych lub niska jakość przeprowadzonych dotychczas badań.
	Szkocja	SMC 2012,	+			Lantan może być stosowany jako środek wiążący fosforany w drugiej linii leczenia hiperfosfatemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jeżeli konieczne jest zastosowanie wiążacza fosforu nieopartego o wapno lub aluminium.
	Francja	Prescrire 2011, 2006			+	W dalszym ciągu nie wykazano, iż węglan lantanu przynosi klinicznie istotne korzyści w porównaniu z innymi substancjami wiążącymi fosforany, wątpliwości budzi też profil bezpieczeństwa.
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2012	+			Lek zalecany w drugiej linii leczenia. Poziom refundacji 65%.
	Wielka Brytania	GMMMG 2011		+		Lek zalecany po uprzedniej próbie zastosowania wapniowych wiążaczy fosforu.
	Kanada	CADTH 2008			+	Ograniczenia w interpretacji ważnych wyników klinicznych i wyników analiz ekonomicznych.
	Szkocja	SMC 2010			+	Odnosnie Fosrenol w postaci tabletki do żucia stosowanego u pacjentów niedializowanych - producent nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy klinicznej i ekonomicznej.

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania Fosrenolu (lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Negatywna jest rekomendacja kanadyjskiego CADTH 2008, która zwraca uwagę na brak wykazania poprawy jakości życia u osób stosujących lantan oraz wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania. Negatywne są również opinie francuskiego Prescrire z 2011 i 2006 r., które wskazują wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem ocenianego leczenia.

Pozytywna rekomendacja SMC z 2012 r. odnosi się wyłącznie do Fosrenolu w postaci proszku doustnego, rekomendowanego do stosowania jako środek wiążący fosforany w drugiej linii leczenia hiperfosfatemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jeżeli konieczne jest zastosowanie wiązacza fosforu nieopartego o wapno lub aluminium.

W sposób neutralny opowiedziało się CSN 2009 w swoim komentarzu do rekomendacji Kidney Disease Improving Global Outcomes, która zaznaczyła, iż istnieją niewyjaśnione kwestie dotyczące skuteczności niewapniowych wiązaczy fosforu (min. sewelamer i lantan).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 4 instytucji. Pozytywna jest rekomendacja francuskiego HAS 2012 (odnosi się do lantanu jako kosztowo-efektywnej technologii). Pozytywnie z ograniczeniami wypowiedziało się również GMMMG 2011, które zaleca stosowanie lantanu po uprzedniej próbie zastosowania wapniowych wiązaczy fosforu. Pozostałe dwie rekomendacje są negatywne: kanadyjskiej CADTH 2008 oraz szkockiej SMC 2010, tym niemniej rekomendacja SMC odnosi się do stosowania Fosrenolu **u pacjentów niedializowanych**.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]


³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na luty 2013 r.

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ocenianego leku w rozpatrywanym wskazaniu

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr. hab. n. med. Marian Klinger, Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii, [nie zgłoszono konfliktu interesów]</p>	<p>„Program poprzez kryteria włączenia nakierowany jest na pacjentów dotkniętych adynamiczną chorobą kości. Udział tej patologii w zaburzeniach mineralnych i kostnych przewlekłej choroby nerek jest rosnący i według dostępnych statystyk obejmuje 30-40% dializowanych. Obniżenie stężenia fosforu jest u tej kategorii chorych jedyną drogą zahamowania postępu zwapnień wewnątrznaczyniowych, a przez to zmniejszenia śmiertelności sercowonaczyniowej. Węglan lantanu wyróżnia się na tle innych wiązaczy fosforu korzystnym dla hamowania adynamicznej choroby kości profilem biochemicznym w postaci wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej i obniżenia stężenia wapnia”.</p>	<p>„Brak długoletnich obserwacji wskazujących, że poprawa biochemiczna obserwowana podczas leczenia węglanem lantanu przekłada się na zmniejszenie śmiertelności ogólnej i sercowo–naczyniowej”.</p>	<p>„Ze względu na niedostępność w Polsce jakiegokolwiek metody leczenia adynamicznej choroby kości popieram wprowadzenie programu leczenia węglanem lantanu, mimo wspomnianego braku długookresowych obserwacji”.</p>
<p>Dr. hab. n. med. Prof. nadzw. Magdalena Krajewska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii, [nie zgłoszono konfliktu interesów]</p>	<p>„Hiperfosfatemia pojawia się jako konsekwencja utraty możliwości wydalania fosforanów przez nerki. Występuje często (około 70%) u pacjentów w schyłkowym stadium przewlekłej choroby nerek. Jest nie tylko elementem inicjującym i wpływającym na progresję wtórnej nadczynności przytarczyc, ale uczestniczy w patogenezie osteodystrofii nerkowej, a także zwapnień wewnątrznaczyniowych - istotnego czynnika powikłań sercowo-naczyniowych i związanej z tym wysokiej śmiertelności chorych dializowanych. Jest niezależnym czynnikiem chorobowości i śmiertelności w tej grupie chorych. Specjalną kategorią zaburzeń gospodarki fosforanowo-wapniowej w PChN jest adynamiczną chorobą kości. Dotyczy ona, wg dostępnych danych, około 30-40% chorych. Obniżenie stężenia fosforu w tej grupie jest jedynym sposobem zwolnienia postępu wewnątrznaczyniowych zwapnień, a więc jedyną drogą do obniżenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Rekomendowany wg zaleceń KDOQI zakres stężeń fosforanów w</p>	<p>„Ocena skuteczności terapeutycznej (poprawa biochemiczna), a także jej wpływu na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych wymaga długoletnich badań, dodatkowo nie wszystkie dostępne badania dowodzące skuteczności leczenia są analizami typu „<i>intention -to-treat</i>”.</p>	<p>„Skuteczność wapniowych „wiązaczy” fosforu jest porównywalna, przy niższych kosztach. Jednak u dużej grupy chorych są to leki nieskuteczne, a dodatkowo istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania. Leczenie węglanem lantanu jest jedynym sposobem leczenia adynamicznej choroby kości, dlatego popieram wprowadzenie programu leczenia węglanem lantanu”.</p>

	<p>surowicy krwi wynosi od 3,5 do 5,5 mg/Dl u pacjentów w piątym stadium PChN. Restrykcje dietetyczne, a także usuwanie podczas dializy nie jest wystarczające i większość (90%) dializowanych chorych wymaga stosowania doustnych preparatów wiążących fosfor i zmniejszających jego wchłanianie w przewodzie pokarmowym. Węglan lantanu jest dobrze tolerowanym, efektywnym preparatem wiążącym fosfor (nie zawierającym wapnia ani aluminium, a tym samym pozbawionym działań niepożądanych z tym związanych). Jest on także, jak podają dane literaturowe, skuteczny w hamowaniu zwapnień wewnątrznaczyniowych”.</p>		
	<p>„U chorych dializowanych z PNN wykazujących objawy adynamicznej choroby kości, u chorych z nietolerancją wapniowych (octan lub węglan wapnia) lub niewapniowych (sewelamer) wiążaczy fosforanów”.</p>	<p>„U chorych dializowanych dobrze tolerujących wapniowe wiążacze fosforanów (octan lub węglan wapnia) lub sewelamer. Pierwsze z nich są bardzo tanie”.</p>	<p>„Uwzględniając fakt, że wapniowe wiążacze fosforanów sprzyjają rozwojowi zmian miażdżycowych naczyń, jestem za stosowaniem węglanu lantanu (o ile na to pozwala sytuacja finansowa MZ) u większości chorych dializowanych”.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 500 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031832 oraz
- Fosrenol (lantan), tabletki do rozgryzania i żucia, 750 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990031856

w ramach programu lekowego: „**Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)**”, zostały przekazane do AOTM dnia 26 września 2013 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosków dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych oraz projekt uzgodnionego programu lekowego „Leczenie hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ICD-10 N18)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) wg wytycznych KDIGO 2012 to utrzymująca się >3 miesięcy nieprawidłowość budowy lub czynności nerek mająca znaczenie dla zdrowia. Obecnie coraz rzadziej używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) które odnosi się do kategorii G3-G5; kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią istotny problem kliniczny u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Jednym z najczęstszych zaburzeń występujących w przebiegu PChN jest hiperfosfatemia, która definiowana jest jako zwiększenie stężenia fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy >1,6 mmol/l. Hiperfosfatemia jest wynikiem upośledzonego wydalania fosforanów przez nerki oraz zwiększonego ich uwalniania z kości pod wpływem PTH.

Alternatywne technologie medyczne

Najwłaściwszym komparatorem dla węglanu lantanu we wnioskowanym wskazaniu jest obecnie

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wyniku realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego, w **wariancie najbardziej prawdopodobnym**, [Redacted] w wariantcie minimalnym wydatki [Redacted], natomiast w wariantcie maksymalnym powyższe wydatki [Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania Fosrenolu (lantanu) w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej.

Negatywna jest rekomendacja kanadyjskiego CADTH 2008, która zwraca uwagę na brak wykazania poprawy jakości życia u osób stosujących lantan oraz wysoki odsetek pacjentów utraconych z badania.

Negatywne są również opinie francuskiego Prescrire z 2011 i 2006 r., które wskazują wysokie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem ocenianego leczenia.

Pozytywna rekomendacja SMC z 2012 r. odnosi się wyłącznie do Fosrenolu w postaci proszku doustnego, rekomendowanego do stosowania jako środek wiążący fosforany w drugiej linii leczenia hiperfosfatemii u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej jeżeli konieczne jest zastosowanie wiążacza fosforu nieopartego o wapno lub aluminium.

W sposób neutralny opowiedziało się CSN 2009 w swoim komentarzu do rekomendacji Kidney Disease Improving Global Outcomes, która zaznaczyła, iż istnieją niewyjaśnione kwestie dotyczące skuteczności niewapniowych wiążaczy fosforu (min. sewelamer i lantan).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 4 instytucji. Pozytywna jest rekomendacja francuskiego HAS 2012 (odnosi się do lantanu jako kosztowo-efektywnej technologii). Pozytywnie z ograniczeniami wypowiedziało się również GMMMG 2011, które zaleca stosowanie lantanu po uprzedniej próbie zastosowania wapniowych wiążaczy fosforu. Pozostałe dwie rekomendacje są negatywne: kanadyjskiej CADTH 2008 oraz szkockiej SMC 2010, tym niemniej rekomendacja SMC odnosi się do stosowania Fosrenolu **u pacjentów niedializowanych**.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

13. Źródła

Piśmiennictwo:

- AHRQ 2009** <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38242&search=Bone+Mineral+Density+Test+>
- Al-Baaj 2005** Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(4):775-782.
- Arenas 2012** Arenas MD, Rebollo P, Malek T i wsp. A comparative study of 2 new phosphate binders (sevelamer and lanthanum carbonate) in routine clinical practice. *J Nephrol*. 2010; 23(6):683-692
- Brunner Ziegler 2001** Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C i wsp. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58(4):315-319
- CADTH 2008** <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=12497>
- Chiang 2005** Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2005; 63(6):461-470
- ChPL Fosrenol** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol®
- ChPL Renagel** Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel®
- Curran 2009** Robinson DM. Lanthanum carbonate: a review of its use in lowering serum in patients with end-stage renal disease. *Drugs*. 2009; 69(16):2329-2349
- FDA Fosrenol** <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm254564.htm>
- Filiopoulos 2011** Filiopoulos V, Koutis I, Trompouki S i wsp. Lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride improvement of metabolic acidosis and hyperkalemia in hemodialysis patients *Ther Apher Dial*. 2011; 15(1):20-27
- Finn 2004** Finn WF, Joy MS and Webster I. Efficacy and tolerability of lanthanum carbonate, a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia [abstract] *Nephrol Nurs J*. 2003; 30(2):150
- Finn 2006** Finn WF, on behalf of the SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006; 65(3):191-202
- Freemont 2005** Freemont AJ, Hoyland JA, Denton J; Lanthanum Carbonate SPD405-303 Study Group. The effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on bone abnormalities in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2005; 64(6):428-437
- Fröschl 2009** Fröschl B, Brunner-Ziegler S, Hiebinger C. Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis *GMS. Health Technol Assess*. 2009; 5:Doc08
- GMMM2011** http://www.nyrdtc.nhs.uk/GMMM/Groups/Publications/IPNTS_docs/IPNTS_recom_2/NTS%20recommendation%20-%20Lanthanum%20Carbonate%200711.pdf#search=fosrenol
- Grupa Robocza KKM 2008** <http://wple.net/nefrologia/nef2010/1-2010/1-5.pdf>
- Grupa Robocza HAS 2012** http://wple.net/nefrologia/nef_numery-2008/a-nefro-1-2008/1-3-nowicki-zalecenia-2008.pdf
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2164_fosrenol_ang.pdf
- Hutchison 2005** Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J i wsp. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephrol Clin Pract*. 2005; 100(1):c8-c19
- Joy 2003** Joy MS, Finn WF on behalf of the LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(1):96-107
- Joy 2006** Joy MS, Kshirsagar A, Candiani C i wsp. Lanthanum carbonate. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(2):234-240
- Kasai 2012** Kasai S, Sato K, Murata Y i wsp. Randomized Crossover Study of the Efficacy and Safety of Sevelamer Hydrochloride and Lanthanum Carbonate in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(4):341-349
- KDIGO 2009** [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(10\)00489-0/abstract](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(10)00489-0/abstract)
- Kozłowski Manitus 2005** <http://czasopisma.viamedica.pl/chsin/article/view/12206/0>
- Lee 2013** Lee YK, Choi HY, Shin SK, i wsp.. Effect of lanthanum carbonate on phosphate control in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Korea: a randomized prospective study. *Clin Nephrol*. 2013;79(2):136-42
- Navaneethan 2009** Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC i wsp. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54(4):619-637
- Navaneethan 2011** Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M i wsp. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2:CD006023.

- NICE 2013** <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14092/63034/63034.pdf>
- Nowak** http://lekarzwojskowy.pl/arch/04_09.htm
- Wańkiewicz 2009**
- Prescrire 2006** <http://www.prescrire.org/Fr/47040C55FC14DD9F5CFC1501B08BE47E/Download.aspx>
- Prescrire 2011** <http://www.prescrire.org/Fr/ACF81701B5D1128738413C326F6C790C/Download.aspx>
- Shigematsu 2008** Shigematsu T, Sakai T, Iwasaki M i wsp. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial.* 2008; 12(1):55-61
- Shigematsu 2008** Shigematsu T, Sakai T, Kono T i wsp. Multicenter prospective randomized, double-blind comparative study between lanthanum carbonate and calcium carbonate as phosphate binders in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol.* 2008; 70(5):404-410
- SMC 2010** http://www.scottishmedicines.org.uk/files//advice/lanthanum_carbonate_Fosrenol.pdf
- SMC2012** http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lanthanum_carbonate_Fosrenol_Abbreviated_FINAL_November_2012_for_website.pdf
- Spasovski 2006** Spasovski GB, Sikole A, Gelev S i wsp. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(8):2217-2224
- Sprague 2007** Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12):3167-3175
- Sprague 2009** Sprague SM, Ross EA, Nath SD i wsp. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. *Clin Nephrol.* 2009; 72(4):252-258
- Szczeklik 2013** Szczeklik A (red). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2013.* Kraków 2013
- Tourssaint 2011** Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR i wsp. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton).* 2011; 16(3):290-298
- Wanic-Kossowska 2009** <http://www.termedia.pl/Hiperfosfatemia-jako-aktualny-problem-terapeutyczny,8,13282,0,0.html>
- Xu 2013** Xu J, Zhang YX, Yu XQ i wsp. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD 5D: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland China. *BMC Nephrol.* 2013

Analiza ekonomiczna:

- Abramowitz 2010** Abramowitz M, Muntner P, Coco M, Southern W, Lotwin I, Hostetter TH, Melamed ML. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1064-71. doi: 10.2215/CJN.08621209. Epub 2010 Apr 8.
- Al-Baaj 2005** Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(4):775-782.
- Brennan 2007** Brennan A, Akehurst R, Davis S, Sakai H, Abbott V. The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Value Health.* 2007 Jan-Feb;10(1):32-41.
- Brennan 2007 (b)** Brennan, Alan; Wilson, Rosamund; Davis, Sarah; et al. Economic evaluation of the use of lanthanum carbonate from an Australian perspective. *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION* Volume: 22 Supplement: 6 Pages: 186-186,2007.
- Brunner-Ziegler 2009** Brunner-Ziegler S; Fröschl B; Hiebinger C; Wimmer A; Zsifkovits J. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse; Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. *Schriftenreihe Health Technology Assessment VOL: 87 (1. Auflage) /2009/.* http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf
- CEDAC 2008** Final Recommendation and reasons. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fosrenol_February-29-2008.pdf
- Chiang 2005** Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005; 63(6):461-470.
- Finn 2004** Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2004; 62(3):193-201.
- Goto 2011** Goto S, Komaba H, Moriwaki K, Fujimori A, Shibuya K, Nishioka M, Kim JI, Yoshiya K, Shin J, Hasegawa H, Taniguchi M, Fujii H, Nishi S, Kamae I, Fukagawa M. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;6(6):1375-84. doi: 10.2215/CJN.08841010. Epub 2011 May 5.

- Grima 2012** Grima DT, Bernard LM, Dunn ES, McFarlane PA, Mendelssohn DC. Cost-effectiveness analysis of therapies for chronic kidney disease patients on dialysis: a case for excluding dialysis costs. *Pharmacoeconomics*. 2012 Nov 1;30(11):981-9. doi: 10.2165/11599390-000000000-00000.
- Jean 2012** Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, Fouque D; au nom des investigateurs de l'étude ARNOS. [Higher dialysate calcium is not associated with mortality in hemodialysis patients: Results from the French ARNOS study.] *Nephrol Ther*. 2012 Sep 27. pii: S1769-7255(12)00503-2. doi: 10.1016/j.nephro.2012.08.003.
- Joy 2003** Joy MS, Finn WF on behalf of the LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(1):96-107.
- Kasai 2012** Kasai S, Sato K, Murata Y i wsp. Randomized Crossover Study of the Efficacy and Safety of Sevelamer Hydrochloride and Lanthanum Carbonate in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(4):341-349.
- Kestenbaum 2004** Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):520-8. Epub 2004 Dec 22.
- Kimata 2007** Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Pisoni RL, Port FK. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int*. 2007 Jul;11(3):340-8.
- Ling-Hsiang 2011** Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- Nowak 2010** Nowak Zbigniew, Baczyński Daniel, Kade Grzegorz, Saracyn Marek, Wesołowski Piotr, Konieczna Maria, Wańkiewicz Zofia. Węglan lantanu w hiperfosfatemii u chorych dializowanych - doświadczenia własne. *Lek. Wojsk*. 2010; 88 (4) s.367-372.
- Pagels 2012** Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes*. 2012 Jun 18;10:71. doi: 10.1186/1477-7525-10-71.
- Park 2011** Park H, Rascati KL, Keith MS, Hodgkins P, Smyth M, Goldsmith D, Akehurst R. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride for the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease: a US payer perspective. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1002-9. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.043. Epub 2011 Jul 28.
- PBAC 2008** Lanthanum carbonate hydrate, chewable tablet, 500 mg, 750 mg and 1000 mg. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT
<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-lanthanum-carbonate-nov08>
- Rennenberg 2009** Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):185-97. Epub 2009 Apr 8.
- Rutkowski 2012** Rutkowski B. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009. *Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego*. Gdańsk, 2012 rok.
- Shigematsu 2008** Shigematsu T, Sakai T, Iwasaki M i wsp. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2008; 12(1):55-61.
- SMC 2006** Lanthanum carbonate 500, 750, 1000mg No. (286/06) Scottish Medicines Consortium.
http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lanthanum_carbonate_Fosrenol_FINAL_Amended_April_2007_for_website.pdf
- Tentori 2008** Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020. Epub 2008 Jun 2.
- Vegter 2012** Vegter S, Tolley K, Keith MS, Lok CE, Soroka SD, Morton AR. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients: a Canadian payer perspective. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1531-43. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.006. Epub 2012 Jun 27.
- Vegter 2011** Vegter S, Tolley K, Keith MS, Postma MJ. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease before and during dialysis. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):852-8. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.005. Epub 2011 Jun 23.
- Wyld 2012** Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012 Sep;9(9):e1001307. doi: 10.1371/journal.pmed.1001307. Epub 2012 Sep 11.
- Xu 2013** Xu J, Zhang YX, Yu XQ i wsp. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD 5D: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland China. *BMC Nephrol*. 2013; 14:29.

Analiza wpływu na budżet

- Hutchison 2005** Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, Backs W, Jamar R, Voskuhler A. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1):c8-19. Epub 2005 Apr 4.
- Jaroszyński 2011** Jaroszyński A i Jaroszyńska A. Kalcyfikacja naczyń wieńcowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. *Choroby Serca i Naczyń* 2011, 8 (3), 139–143.
- Navaneethan 2011** Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub2.
- Rutkowski 2009** Rutkowski B. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. *Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.* Gdańsk, 2009 rok.
- Rutkowski 2012** Rutkowski B. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009. *Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego.* Gdańsk, 2012 rok.

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości) [redacted] [redacted]

Załącznik 2. Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru sevelameru i placebo [redacted] [redacted]

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich [redacted] [redacted] 2013;

Załącznik 4. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Fosrenol w leczeniu opornej hiperfosfatemii w ramach programu lekowego wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości w warunkach polskich, [redacted] [redacted]