



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Hydrocortisonum-SF
(hydrokortyzon)**

we wskazaniu:

**Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej
niewydolności kory nadnerczy**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-21/2015

Data ukończenia: 28 lipca 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (SUN-FARM Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (SUN-FARM Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: SUN-FARM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AE	analiza ekonomiczna
AI	niedoczynność kory nadnerczy (ang. <i>adrenal insufficiency</i>)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BMD	mineralna gęstość kości (ang. <i>bone mineral density</i>)
CAH	wrodzony przerost nadnerczy (ang. <i>congenital adrenal hyperplasia</i>)
CER	współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>cost-effectiveness ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESPE	Europejskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej (ang. <i>European Society for Paediatric Endocrinology</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
IS	istotnie statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271)
LWPES	<i>Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society</i>
m-c	miesiąc
mg	miligramy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	podanie doustne leku (łac. <i>per os</i>)
Prawo farmaceutyczne	Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. nr 45, poz. 271)
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
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)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEEN	Hiszpańskie Towarzystwo Endokrynologii i Odżywiania (hiszp. <i>Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición</i>)
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
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
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.4.2. Status rejestracyjny	13
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	14
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	19
3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne	20
3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	20
3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	20
3.4.1.1. Strategia wyszukiwania	20
3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	21
3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	22
3.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności	28
3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
3.4.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej.....	32
3.4.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego	32
3.4.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	32
4. Ocena analizy ekonomicznej	34
4.1. Podsumowanie analizy ekonomicznej	34
4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne	34
4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	34
4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	37
4.5. Ocena modelu wnioskodawcy.....	38
4.6. Wyniki analizy ekonomicznej	39
4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	39
4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	40
4.6.4. Obliczenia własne Agencji.....	42
5. Ocena analizy wpływu na budżet	43

5.1. Podsumowanie analizy wpływu na budżet.....	43
5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	49
5.4.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	49
5.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	51
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	52
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	52
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	52
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	53
9.1. Rekomendacje kliniczne	53
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	53
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	54
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	54
11. Opinie ekspertów.....	56
12. Kluczowe informacje i wnioski	57
13. Źródła.....	60
Piśmiennictwo.....	60
14. Załączniki	61

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) PLR.4600.1728.2015.BR z dnia 01.07.2015 r.

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: Hydrocortisonum-SF, hydrocortisonum, tabletki, 10 mg, 60 szt., kod EAN 5909991218140

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy”

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)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

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:

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

SUN-FARM Sp. z o.o.

ul. Dolna 21

05-092 Łomianki, Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Hydrocortisonum Jelfa - LABORATORIUM FARMACEUTYCZNE HOMEOFARM SP. Z O.O., POLSKA

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

DEXAMETHASONUM

- Pabi-Dexamethasonum - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

METHYLPREDNISOLONUM

- Medrol - PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
- Meprelon - SUN-FARM SP. Z O.O., POLSKA

PREDNISOLONUM

- Encortolon - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

PREDNISONUM

- Encorton - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

TRIAMCINOLONUM

- Polcortolon - PABIANICKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A., POLSKA

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF, hydrocortisonum, tabletki, 10 mg, kod EAN 5909991218140, we wskazaniu: leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, został przekazany do Agencji dnia 1 lipca 2015 r. pismem znak PLR.4600.1728.2015.BR w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m. in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████, *Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy*, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Kraków, kwiecień 2015;
- ██████████, *Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy*, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Kraków, kwiecień 2015;
- ██████████, *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy*, Analiza ekonomiczna, Kraków, kwiecień 2015;
- ██████████, *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy*, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, kwiecień 2015;
- ██████████, *Stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy w warunkach polskich*, Analiza racjonalizacyjna, Kraków, kwiecień 2015;

Pismem z dnia 22 lipca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-21/ML/2015, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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).

Pismem z dnia 24 lipca 2015 r., znak PLR.4600.1728.2015.1.BR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy SUN-FARM Sp. z o.o., z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności.

Dnia 6 sierpnia 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.1728.2015.2.BR, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z załącznikami w wersji elektronicznej:

- bibliografią;
- rozszerzonym modelem decyzyjnym.

Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich niespełnionych wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku. W związku z dopuszczeniem do obrotu w Polsce w kwietniu 2015 r. preparatu Hydrocortisonum-SF, import docelowy uwzględnionego w analizach preparatu Cortef nie jest możliwy.	NIE	Wnioskodawca wskazuje jako prawdopodobne zapewnienie okresu przejściowego, w którym możliwy będzie import docelowy preparatu Cortef w celu zapewnienia dostępności leku ratującego życie lub zdrowie pacjenta. Agencja zwraca jednak uwagę, iż wnioskodawca przedstawił dowód dostępności preparatu Hydrocortisonum-SF na terytorium Polski, a tym samym niezasadne jest wskazywanie na

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>konieczność zapewnienia dostępu do hydrokortyzonu w dawce 10 mg poprzez import docelowy.</p> <p>Ponadto wnioskodawca argumentuje: <i>teoretycznie możliwa jest sytuacja, w której przy negatywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia, Wnioskodawca wystąpi do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z wnioskiem o skrócenie okresu dopuszczenia do obrotu w warunkach polskich. Wynikiem takiej procedury może być ponowna inicjalizacja importu docelowego dla produktu Cortef®.</i></p> <p>Agencja nie przyjmuje tego rodzaju hipotetycznych rozważań jako podstawy założeń analizy.</p>
<p>Preparat Cortef nie spełnia definicji technologii opcjonalnej ze względu na jego niedostępność na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, że Prawo farmaceutyczne oddziela kwestię dopuszczenia do obrotu i dostępności na terytorium RP produktu leczniczego. Agencja przyjmuje przedstawioną argumentację, niemniej jednak tak rozumiana dostępność preparatu Cortef dobiegła końca (wraz z zarejestrowaniem i wprowadzeniem do obrotu preparatu Hydrocortisonum-SF na terytorium Polski), w związku z czym, brak jest możliwości importu docelowego tego preparatu, a tym samym uwzględnienie leku Cortef jako technologii opcjonalnej jest niezasadne.</p>
<p>AKL: Przegląd systematyczny nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną. Refundowane we wnioskowanym wskazaniu są następujące leki: prednizolon, prednizon, deksametazon, metyloprednizolon, betametazon i triamcynolon, które w opinii Agencji niezasadnie zostały wykluczone w analizach wnioskodawcy z porównania z hydrokortyzonem. Wnioskodawca wybrany przez siebie komparator zdefiniował jako hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek, co jest tożsame z wnioskowaną technologią.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje (na podstawie ankiety wśród 4 ekspertów klinicznych), iż istniejącą praktykę kliniczną w Polsce stanowi leczenie hydrokortyzonem, w związku z czym odrzucenie pozostałych refundowanych w tym wskazaniu substancji jest właściwe. Jednakże zarówno Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań, jak i Ustawa o refundacji, stawiają wymóg porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, jeśli takowa istnieje. Dlatego też Agencja podtrzymuje opinię, iż analiza przedstawiona przez wnioskodawcę nie spełnia minimalnych wymagań zawartych w Rozporządzeniu.</p> <p>Wnioskodawca nie przeprowadził modyfikacji założeń i wyników do części analizy klinicznej. Wyłącznie analiza ekonomiczna została uzupełniona o porównanie ze wszystkimi wskazanymi przez Agencję technologiami opcjonalnymi. W przypadku analizy wpływu na budżet, na podstawie otrzymanych opinii ekspertów można przyjąć założenie, że w ramach praktyki klinicznej w Polsce wnioskowany lek zastąpi tylko obecnie nier refundowany produkt hydrokortyzonu Jelfa i nie będzie przejmował udziałów w rynku od pozostałych komparatorów.</p>
<p>AKL: Badania pierwotne włączone do przeglądu systematycznego nie spełniają przyjętych kryteriów włączenia. Stwierdzono brak zgodności interwencji i/lub komparatora z kryteriami, tj. w części spośród badań nie stosowano hydrokortyzonu w postaci tabletek jako interwencji i/lub komparatora (Johannsson 2012 – tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu jako komparator, Gagliardi 2014 i Oksnes 2014 – hydrokortyzon w postaci wlewu jako komparator, Ekman 2012, Benson 2012, Riedel 1993 – hydrokortyzon w kapsułkach jako interwencja i komparator).</p>	?*	<p>Wnioskodawca w wyjaśnieniu podał, że przeprowadzony przegląd systematyczny miał na celu odnalezienie wszystkich badań, które ze względu na zastosowane interwencje w najwyższym stopniu byłyby zbliżone do porównania w warunkach polskich. Wyjaśniono, że w analizie wprowadzono skrócony opis oczekiwanego porównania, tj. <i>Nie odrzucano poszczególnych badań ze względu na postać farmaceutyczną hydrokortyzonu i nie różnicowano stałych postaci farmaceutycznych (np. tabletki vs. kapsułki). Dodatkowe kryteria włączenia do przeglądu nie zaważyły dostępnych badań wyłączonych do badań, w których podawano hydrokortyzon pod postacią jednostek o standardowym uwalnianiu w obydwu grupach.</i></p> <p>Należy jednak zauważyć, że takie kryteria włączenia prowadzą do uwzględnienia w analizie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo różnych postaci farmaceutycznych hydrokortyzonu, a zatem niezwiązanych z przedmiotem analizy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
BIA: Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej ani oszacowania liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że zostanie objęta refundacją. Oszacowano jedynie osobolata terapii, co nie jest tożsame z wielkością populacji.	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania populacji. Wyjaśnił jedynie, iż liczba osobolat terapii jest tożsama ze średnioroczną liczebnością populacji, choć jest niższa od liczebności populacji definiowanej, rozumianej jako liczba unikatowych numerów PESEL stosujących daną substancję w analizowanym roku. Wskazuje też, że rozporządzenie ws. minimalnych wymagań nie definiuje estymatora liczebności populacji, co sugerowałoby, że przedstawienie liczebności średniorocznej jest dopuszczalne.
BIA: Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań dotyczących utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.
Przedłożone analizy nie zawierają jednoznacznego wskazania wszystkich wykorzystanych źródeł informacji. Nie jest jasne, do jakiej opinii eksperta odnosi się referencja o numerze [63] w analizie problemu decyzyjnego. Opinia ta nie została dostarczona wraz z bibliografią analiz. Ponadto omówienie wielkości populacji docelowej w BIA (str. 23) zawiera odwołanie do wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów, mimo że dołączony do analiz kwestionariusz z tego badania nie zawiera pytań o wielkość tej populacji. W związku z tym przytoczone dane nie pochodzą ze wskazanej pozycji bibliograficznej.	TAK	Brak uwag. Wnioskodawca uzupełnił wskazane braki.

*uzupełniono informację o zastosowanych kryteriach, jednak nie są one zgodne z rozważanym problemem decyzyjnym

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

Produkt leczniczy Hydrocortisonum-SF nie stanowił jak dotąd przedmiotu oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu, jednak oceniany był preparat Cortef, sprowadzany w ramach importu docelowego zawierający hydrokortyzon w tej samej dawce i postaci, stosowany we wskazaniach leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki oraz leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli. Wskazania te wiążą się odpowiednio z wtórną i pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące technologii wnioskowanej

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki</p> <p>Rekomendacja nr 22/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki</p>	<p>Rada uważa za zasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) tabl.10 mg, we wskazaniu: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli oraz z wielohormonalną niedoczynnością przysadki powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabl. 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż dzieci z wielohormonalną niedoczynnością przysadki powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabletki zawierające 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie. Istotny jest też fakt, że nadmierne dawkowanie powoduje niepożądane następstwa, do których należą zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz ubytku masy kostnej.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli</p> <p>Rekomendacja nr 21/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli</p>	<p>Rada uważa za zasadne refundowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) tabl. 10 mg, we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Jest to lek standardowy i ratujący życie w ww. chorobie. Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabl. 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje uznanie za zasadne wydawanie zgód na refundację ze środków publicznych produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Prezes Agencji, podziela Stanowisko Rady Przejrzystości, iż Cortef jest lekiem standardowym i ratującym życie w ocenianym wskazaniu. Dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy z utratą soli powinny w okresie wzrastania otrzymywać leczenie substytucyjne w postaci najmniejszych dawek hydrokortyzonu, powtarzanych dwu lub trzykrotnie w ciągu doby, naśladując w ten sposób naturalny cykl wydzielania hormonów kory nadnerczy. W Polsce dostępne są jedynie tabletki zawierające 20 mg hydrokortyzonu, co u dzieci bardzo utrudnia właściwe dawkowanie. Istotny jest też fakt, że nadmierne dawkowanie powoduje niepożądane następstwa, do których należą zwiększone ryzyko chorób układu krążenia, zaburzeń metabolizmu węglowodanów oraz ubytku masy kostnej.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie odnaleziono stanowisk/rekomendacji/opinii Agencji dotyczących świadczeń alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Niedoczynność kory nadnerczy (AI, z ang. *adrenal insufficiency*) to zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, przede wszystkim kortyzolu. O pierwotnej AI mówi się w przypadku uszkodzenia nadnerczy, zaś o niedoczynności wtórnej, kiedy jest ona wynikiem uszkodzenia lub nieprawidłowej funkcji przysadki mózgowej.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie pierwotnej AI wynosi w Europie 93–144 przypadków na milion osób, zaś zapadalność szacuje się na 4,4–6 nowych przypadków na milion osób na rok. W przypadku wtórnej AI rozpowszechnienie wynosi 150–280 przypadków na milion osób, a zapadalność – 20 przypadków na milion osób na rok. Łącznie dla obu typów AI daje to maksymalne rozpowszechnienie 4,24 przypadki na 10 000 osób, co czyni z AI chorobę rzadką. Oba typy AI występują częściej u kobiet.

Nie odnaleziono danych na temat współczynnika śmiertelności wśród pacjentów z AI. Nie odnaleziono także danych epidemiologicznych dla populacji Polski. W przypadku uwzględnienia przedstawionych powyżej współczynników dla populacji polskiej chorobowość AI wyniosłaby od ok. 9 do ok. 16 tys. osób.

Etiologia i patogeneza

W większości (80–90%) przypadków przyczyną pierwotnej AI jest choroba Addisona, czyli przewlekłe, autoimmunologiczne zapalenie nadnerczy. Inne czynniki prowadzące do tego zaburzenia to m.in. gruźlica i inne choroby zakaźne, nowotwory (w przypadku zajęcia obu nadnerczy i zniszczenia ~90% tkanki kory nadnerczy), obustronna adrenaektomia, adrenoleukodystrofia, inne zaburzenia wrodzone, czy polekowe zmniejszenie syntezy hormonów.

Najczęstszą wrodzoną przyczyną pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy i najczęstszą przyczyną tego zaburzenia u dzieci jest wrodzony przerost nadnerczy (CAH, z ang. *congenital adrenal hyperplasia*). Ze względu na nieco inny obraz kliniczny (nadmiar androgenów towarzyszący niedoborowi kortyzolu i aldosteronu), CAH (kod ICD-10: E25.01) traktowany jest często odrębnie od AI wynikających z innych przyczyn.

Główne przyczyny wtórnej AI to hamowanie zwrotne hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, z ang. *adrenocorticotropic hormone*) w toku przewlekłej kortykoterapii, interwencji lecznicze w guzach przysadki i okołosiedziowych oraz autoimmunizacja.

Objawy i obraz kliniczny

Obraz kliniczny i objawy AI związane są z niedoborem hormonów kory nadnerczy, w tym przede wszystkim kortyzolu, który reguluje homeostazę metaboliczną i zapewnia przystosowanie do sytuacji stresowych. Wydzielanie kortyzolu ma charakter pulsów, których częstość i wielkość zależy od ACTH oraz podlega wahaniom dobowym (najwyższy poziom kortyzolu jest w godzinach rannych a najmniejszy w wieczornych). Kortyzol wpływa hamująco na wydzielanie hormonów przysadki mózgowej na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego względem ACTH. Metaboliczne działanie kortyzolu obejmuje gospodarkę węglowodanową, białkową i tłuszczową oraz wodno-elektrolitową.

Najczęstsze objawy zaburzenia wydzielania kortyzolu to stałe osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, hipotensja ortostatyczna i związana z tym skłonność do zasłabnięć, zła tolerancja wysiłku fizycznego i sytuacji stresowych, brak apetytu i chudnięcie, nudności, chęć spożywania słonych pokarmów (w pierwotnej AI), luźne stolce, ból mięśni i stawów, ból brzucha. Objawy często pojawiają się po zakażeniach, ciężkich urazach i w sytuacjach stresowych. W niedoczynności pierwotnej występuje też ciemnienie skóry, szczególnie w okolicach eksponowanych na światło słoneczne, natomiast dla niedoczynności wtórnej charakterystyczna jest blada skóra. U pacjentów z AI często występują też zaburzenia nastroju.

W ciężkich przypadkach rozwija się przełom nadnerczowy, będący stanem zagrożenia życia i wymagający szybkiego leczenia. Objawami rozwiniętego przełomu są: bardzo niskie ciśnienie tętnicze, zaburzenia świadomości aż do pełnej utraty przytomności i gorączka.

Ponadto wtórna AI może wiązać się z innymi objawami związanymi z niedoczynnością przysadki mózgowej wynikającymi z niedoboru hormonów wydzielanych przez gruczoły inne niż nadnerczowy. Do potencjalnych współistniejących zaburzeń należą wtórna niedoczynność tarczycy, zaburzenia rozwoju płciowego i funkcji płciowych (zaburzona funkcja gonad), niedobór wzrostu, hipoglikemia, podwyższone stężenie cholesterolu, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (niedobór hormonu wzrostu), brak wydzielania mleka po porodzie (niedobór prolaktyny), wzmożone pragnienie i wielomocz (niedobór wazopresyny).

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki AI są badania biochemiczne stężenia kortyzolu i ewentualnie ACTH we krwi rano. Pierwotną AI rozpoznaje się, jeśli obniżonemu stężeniu kortyzolu towarzyszy podwyższone stężenie ACTH. Wtórna AI stwierdza się, jeżeli zmniejszonemu stężeniu kortyzolu towarzyszy prawidłowe lub obniżone stężenie ACTH. Dodatkowo stosuje się też zwykle test stymulacyjny ACTH, w którym mierzy się poziom kortyzolu po podaniu dożylnym lub domięśniowym ACTH. Po zdiagnozowaniu AI wykonuje się dodatkowe testy w celu ustalenia jej przyczyny.

Leczenie i cele leczenia

Podstawą terapii jest leczenie substytucyjne wyrównujące niedobory hormonalne. Substytucję glikokortykosteroidową stosuje się zawsze zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej AI. Najczęściej podaje się w tym celu hydrokortyzon 2–3 razy dziennie w dawkach 20–30 mg/dobę w niewydolności pierwotnej lub 5–20 mg/dobę w niewydolności wtórnej, a w sytuacjach stresowych podaje się dodatkowe dawki. W niektórych przypadkach można też zastosować inne glikokortykosteroidy, np. prednizon lub prednizolon.

W niedoczynności pierwotnej zwykle konieczna jest też substytucja mineralokortykosteroidowa (fludrokortyzonem), a niekiedy także androgenowa (dehydroepiandrosteronem); w niedoczynności wtórnej taka konieczność występuje rzadko.

Prawidłowo prowadzona terapia substytucyjna zmniejsza objawy choroby, ale przedawkowanie leków może prowadzić do rozwoju osteoporozy, insulinooporności i chorób układu krążenia.

Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczona AI prowadzi do śmierci. W przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia substytucyjnego nie powinna ona wpływać na długość życia, jednak obserwowana jest większa śmiertelność wśród pacjentów z pierwotną AI w porównaniu z populacją ogólną. Związana jest ona z zakażeniami układu oddechowego i, szczególnie u pacjentów w wieku poniżej 40 lat, z kryzysem nadnerczowym i nagłą śmiercią.

Kryzys nadnerczowy (w przypadku choroby Addisona nazywany też kryzysem Addisona) stanowi poważne pogorszenie niewydolności nadnerczy i stanowi stan zagrożenia życia. W większości przypadków objawy niewydolności nadnerczy są na tyle poważne, że ludzie szukają pomocy medycznej przed nastąpieniem

Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy

takiego kryzysu, lecz czasami objawy po raz pierwszy pojawiają się właśnie w okresie kryzysu nadnerczowego (nagły, silny ból w dolnej części pleców, brzucha i nóg; silne wymioty i biegunka; odwodnienie; niskie ciśnienie krwi; utrata przytomności). Śmierć w kryzysie nadnerczowym następuje w wyniku wstrząsu dystrybucyjnego, arytmii serca i hipoglikemii.

Źródła:

Szczekliak 2014; Bancos 2014

Ambroziak 2014 <http://www.mp.pl/pacjent/choroby/79807.niedoczynnosc-kory-nadnerczy> [dostęp: 11.08.2015 r.]Nicolas 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279083/> [dostęp: 11.08.2015 r.]NIH 2014 <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/endocrine/adrenal-insufficiency-addisons-disease/Pages/fact-sheet.aspx> [dostęp: 19.08.2015 r.]Papierska 2008 <http://www.czytelniamedyczna.pl/2811.pierwotna-autoimmunologiczna-niedoczynnosc-kory-nadnerczy.html> [dostęp: 19.08.2015 r.]

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Hydrocortisonum-SF, tabletki, 10 mg, kod EAN: 5909991218140
Substancja czynna	hydrokortyzon
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Hydrokortyzon jest farmaceutyczną postacią kortyzolu, hormonu wydzielanego przez korę nadnerczy należącego do grupy kortykosteroidów. Wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, wywierając szeroki wpływ na metabolizm, układ odpornościowy (działanie przeciwzapalne) i gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu.

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	narodowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	23.04.2015 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, nasilenia choroby i reakcji pacjenta na leczenie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawki powinny być wielokrotnością 10 mg (to znaczy 10 mg, 20 mg, 30 mg itd.). W przewlekłej niewydolności kory nadnerczy zwykle zalecana dawka wynosi 20 do 30 mg na dobę, czasami podawana razem z 4 do 6 g chlorku sodu lub 50 do 300 mikrogramów fludrokortyzonu na dobę.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, układowe zakażenia grzybicze.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
------------------	--

Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	nowa, odrębna grupa limitowa dla hydrokortyzonu
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca jako komparator wskazał hydrokortyzon w postaci tabletek, tj. komparator tożsamy z technologią wnioskowaną.

W zgłoszonych niezgodnościach analizy względem wymagań minimalnych Agencja zaznaczyła, że przeprowadzony przegląd systematyczny badań w analizie klinicznej nie zawiera porównania z refundowaną technologią opcjonalną (inne glikokortykosteroidy). Technologia podlegająca ocenie powinna zostać porównana z dostępnymi komparatorami, które znajdują się w wykazie leków refundowanych (tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon).

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnalazł tylko jedno badanie Benson 2012 (spośród 19 badań pierwotnych włączonych do przeglądu ogółem) odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu, którego wyniki nie zostały jednak w pełni przedstawione. W ramach kontrolnego wyszukiwania Agencja odnalazła 4 dodatkowe badania o niższej wiarygodności, porównujące hydrokortyzon względem prednizonu lub prednizolonu stosowanych w populacji z pierwotną i/lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy - Koetz 2012, Bleicken 2008, Jódar 2002, Valero 1994.

Odnalezione badania bezpośrednio porównujące hydrokortyzon z prednizonem i prednizolonem wskazują na przewagę hydrokortyzonu nad oboma komparatorami w niektórych punktach końcowych dotyczących jakości życia i gęstości mineralnej kości, jednak ze względu na niską jakość tych badań i ich liczne ograniczenia, wyniki te należy traktować z ostrożnością. W większości punktów końcowych nie wykazano IS różnic między interwencjami. W badaniach brak jest też wystarczającej oceny profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem technologii wnioskowanej.

W randomizowanym badaniu Benson 2012 wykazano wyższą jakość życia w grupie pacjentów otrzymujących hydrokortyzon 2 razy dziennie w schemacie 10-0-5-0 mg względem schematu 10-5-0-5 mg. Przy ocenie tego samego punktu końcowego wykazano także przewagę hydrokortyzonu w schemacie 10-0-5-0 mg względem prednizonu 5-0-0-0 mg. W ocenie samopoczucia w skali Bf-S wykazano, że pacjenci leczeni w schemacie 10-5-0-5 mg odczuwali większe zadowolenie z życia w porównaniu z pacjentami leczonymi w schemacie 10-0-5-0 mg oraz leczonymi prednizonem 5-0-0-0 mg.

W badaniu Bleicken 2008 wykazano IS wyższą wartość wskaźnik Z-score dla bólu ciała (wskazującą na mniejszy ból) w kwestionariuszu SF-36 w grupie chorych z pierwotną AI leczonych hydrokortyzonem w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizolonem.

Pacjenci leczeni hydrokortyzonem w badaniu Koetz 2012 w ocenie gęstości mineralnej kości (BMD) mieli IS wyższy Z-score (wskazujący na większą BMD) w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz szyjki kości udowej w porównaniu do pacjentów leczonych prednizolonem. W badaniu tym nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w zakresie występowania złamań.

W badaniu Jódar 2002 nie odnotowano IS różnic między pacjentami leczonymi hydrokortyzonem i prednizonem w zakresie BMD, natomiast zaobserwowano IS większy odsetek pacjentów z osteoporozą w grupie leczonej prednizonem.

Również w badaniu Valero 1994 nie wystąpiły IS różnice między osobami leczonymi hydrokortyzonem i prednizonem pod względem BMD. Choć wykazano, że długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami wiąże się z ryzykiem wystąpienia osteoporozy, różnice między grupami (19% pacjentów z osteoporozą w grupie hydrokortyzonu vs 33,3% w grupie prednizonu) nie były istotne statystycznie.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 23–24 lipca 2015 r. Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia substytucyjnego w pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Odnaleziono i przedstawiono w niniejszej analizie 6 rekomendacji, w tym 4 przedstawione w APD wnioskodawcy:

- 2 wytyczne międzynarodowe: Endocrine Society 2010, LWPES/ESPE 2002;
- 3 wytyczne europejskie: SEEN 2014, Husebye 2014, Society for Endocrinology 2011;
- 1 wytyczne australijskie: The Royal Children's Hospital Melbourne 2011.

Spośród nich 3 dotyczą pierwotnej, a 1 wtórnej AI, zaś 2 mówią o postępowaniu w AI obu typów. Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie doustnego hydrokortyzonu w substytucyjnym leczeniu glikokortykosteroidowym AI. Hydrokortyzon lub octan kortyzonu są jedynymi glikokortykosteroidami zalecanymi u pacjentów w okresie wzrostu. U pacjentów dorosłych, oprócz hydrokortyzonu, rekomendowane są też:

- octan kortyzonu: jako lek pierwszego wyboru (Husebye 2014, LWPES/ESPE 2002) lub pacjentów, którzy nie chcą przyjmować leku wielokrotnie w ciągu dnia (SEEN 2014);
- długodziałające glikokortykosteroidy (Endocrine Society 2010);
- prednizon, prednizolon lub deksametazon (LWPES/ESPE 2002);
- prednizolon u pacjentów, którzy nie chcą przyjmować leku wielokrotnie w ciągu dnia (SEEN 2014); lub u których występują duże dobowe wahania energii i samopoczucia (Husebye 2013).

W niniejszym opracowaniu pominięto publikację ORPHAN 2012, przedstawioną w APD wnioskodawcy, jako że publikacja ta nie przedstawiała wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy

Organizacja, rok Kraj / region	Obszar i metodyka rekomendacji	Rekomendowane interwencje
SEEN 2014 Hiszpania <u>Źródła finansowania:</u> ViroPharma Inc.	Diagnostyka i leczenia niedoczynności kory nadnerczy u osób dorosłych Przegląd literatury naukowej	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> Gl kokortykoidem stosowanym z wyboru w terapii substytucyjnej jest hydrokortyzon : <ul style="list-style-type: none"> • w 2–3 dawkach na dzień: 20–25 mg/dobę w pierwotnej AI, • 15–20 mg/dobę we wtórnej AI. Możliwe jest stosowanie octanu kortyzonu lub prednizolonu (w pojedynczej dawce rano), lecz powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie przestrzegają przyjmowania dawek leku wielokrotnie w ciągu dnia. Dobowa dawka prednizolonu to 3–5 mg. Dopuszczalną opcją jest też zastosowanie hydrokortyzonu w tabletkach o zmodyfikowanym uwalnianiu w jednej dobowej dawce, jednak ze względu na brak dostatecznych badań dotyczących tej technologii, nie jest to zalecana I linia leczenia. Nie jest zalecane stosowanie deksametazonu.
Husebye 2014 - , konsensus ekspertów Europa <u>Źródła finansowania:</u> Journal of Internal Medicine, Euradrenal	Diagnostyka, leczenie i monitorowanie pacjentów z pierwotną niedoczynnością kory nadnerczy Synteza wyników badań Euradrenal, przegląd literatury, konsensus ekspertów	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> W terapii substytucyjnej gl kokortykosteroidowej w pierwotnej AI rekomendowane jest stosowanie hydrokortyzonu (15–25 mg/dobę) lub octanu kortyzonu w 2–3 dawkach dziennie, przy czym należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną u danego pacjenta. Dawkę u dzieci dobiera się do powierzchni ciała. U pacjentów, którzy doświadczają dużych fluktuacji energii i samopoczucia w ciągu dnia, zastosowanie ma prednizolon (4–5 mg/dobę) w 1–2 dawkach dziennie.
Society for Endocrinology 2011 Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Leczenie pacjentów z apopleksją przysadki Przegląd literatury naukowej i opinie ekspertów	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> Pacjentom z apopleksją przysadki, u których wystąpiła ostra wtórna AI , należy podawać dożylnie hydrokortyzon . Po osiągnięciu stabilizacji zalecana jest podtrzymująca terapia substytucyjna doustnym hydrokortyzonem w dobowych dawkach 20–30 mg, zwykle podawanym trzy razy dziennie.
The Royal Children's Hospital Melbourne 2011 Melbourne <u>Źródła finansowania:</u> Nie podano	Substytucyjna terapia steroidowa u dzieci z AI przed i po operacji lub innej procedurze wymagającej znieczulenia ogólnego Przegląd literatury	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> W terapii podtrzymującej po zabiegu u dzieci z AI zaleca się stosowanie doustne hydrokortyzonu : <ul style="list-style-type: none"> • w dawkach: 10–15 mg/m²/dzień przy niedoczynności pierwotnej, • 5–8 mg/m²/dzień przy niedoczynności wtórnej.
Endocrine Society 2010 Międzynarodowe <u>Źródła finansowania:</u> American Academy of Pediatrics, Androgen Excess and PCOS Society, CARES Foundation, European Society of Endocrinology, European Society for Pediatric Endocrinology, Pediatric Endocrine Society, Society of Pediatric Urology	Diagnostyka i leczenie pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy steroidowej Przegląd systematyczny literatury naukowej i konsensus ekspertów	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> U dorosłych pacjentów zaleca się leczenie substytucyjne hydrokortyzonem lub długodziałającymi glikokortykosteroidami, natomiast u pacjentów w okresie wzrostu rekomenduje się wyłącznie hydrokortyzon .
LWPES/ESPE 2002 Międzynarodowe <u>Źródła finansowania:</u> Aventis Pharmaceuticals	Diagnostyka i leczenie pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy spowodowanym niedoborem 21-hydroksylazy steroidowej Konsensus ekspertów	<u>Wytyczne rekomendują stosowanie wnioskowanej technologii</u> U dzieci (w okresie wzrostu) zalecane jest stosowanie hydrokortyzonu jako leku pierwszego wyboru, można też zastosować octan hydrokortyzonu. U dorosłych można też zastosować długodziałające glikokortykoidy: prednizon, prednizolon lub deksametazon.

W poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów klinicznych otrzymane przez Agencję w toku prac nad opracowaniem. 1 ekspert () nie odpowiedział na żadne z zawartych w niej pytań.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnej oraz wtórnej niewydolności kory nadnerczy 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
	<i>Dotychczas jedyne dostępne w Polsce tabletki Hydrokortyzonu po 20 mg są trudno podzielne na dwie lub cztery części, podczas gdy lek ten powinien być podawany zależnie od potrzeby w dwóch albo trzech dawkach dziennie po 15, 10, 5 i ew. 2,5 mg</i>	<i>Tabletki po 10 mg będą bardziej użyteczne w codziennej praktyce, natomiast dostępne teraz tabletki po 20 mg będą zapewne stosowane rzadziej np.: w konieczności okresowego zwiększenia dwu-trzykrotnie dobowej dawki leku.</i>	<i>Nie ma tańszej technologii</i>	<i>Będzie skuteczniejszy bo dawka będzie lepiej dostosowana do potrzeb pacjenta (zbyt mała dawka zmniejszy komfort życia zaś zbyt wysoka może mieć niekorzystny efekt metaboliczny)</i>	<i>J. Clin. Endocr. Metabol 2010, 95 (11), 4855-4863 J. of Internal Medicine 2014, 275, 104-115 J. Clin. Endocr. Metabol 2009, 94, 1059-1067 Endokrynologia (red. W. Zglicyński Wielka Interna TOM 12 część II, wyd. Med. Tribune 2011) Endokrynologia Kliniczna (red. A. Milewicz) TOM 2 wyd. PTE 2011</i>
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<i>W chwili obecnej nie ma w Polsce preparatów czystego hydrokortyzonu, których stosowanie byłoby refundowane ze środków publicznych.</i>	Jak w poprzednim punkcie.	Jak w poprzednim punkcie.	Jak w poprzednim punkcie.	<i>Substytucyjne stosowanie preparatu Hydrocortisonum jest rekomendowaną formą terapii we wskazaniu</i>
Dr hab. Elwira Przybulik-Mazurek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	<i>Leczenie Hydrocortisonem stosowane jest w Polsce od wielu lat w przypadku niedoczynności kory nadnerczy o różnej etiologii. Dotychczas najczęściej stosowaną dawką były tabletki 20 mg. Szersze zastosowanie dawki 10 mg pozwoli dokładniej dozować lek bez konieczności dzielenia tabletek.</i>	<i>Wdrożenie dawki Hydrocortizonu tab. à 10 mg pozwoli częściowo zastąpić dawkę tab. 20 mg.</i>	<i>Hydrocortizon tab. à 20 mg – niestety pełnopłatny dla pacjenta</i>	<i>Hydrocortizon tab. à 20 mg oraz 10 mg – aktualnie nie są dostępne w Polsce tabletki o przedłużonym uwalnianiu.</i>	<i>Celowe byłoby wprowadzenie na polski rynek tabl. Hydrocortizonu o przedłużonym uwalnianiu, aby uzyskać lepsze wyrównanie stężenia hormonu u pacjenta.</i>

Obecnie w Polsce w leczeniu w pierwotnej i/lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy finansowane ze środków publicznych są: deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon i triamcinolon.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu – leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym								
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	12,15	11,50	ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	22,99	22,99	ryczałt

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności
Methylprednisolonum	Medrol, tabl. 4 mg	30 tabl. (blister.)	5909990683123	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,50	9,26	8,03	ryczałt
	Medrol, tabl. 16 mg	50 tabl. (blister.)	5909990683215	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	33,48	43,94	43,94	ryczałt
	Meprelon, tabl. 8 mg	30 szt.	5909990834464	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	10,80	15,41	15,41	ryczałt
	Meprelon, tabl. 4 mg	30 tabl.	5909990834501	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,51	8,22	8,03	ryczałt
	Meprelon, tabl. 16 mg	30 tabl.	5909990835539	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	22,03	29,49	29,49	ryczałt
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	13,75	13,75	ryczałt
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,56	8,32	1,18	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,72	12,10	5,92	ryczałt
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	22,46	29,62	29,62	ryczałt
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	16,20	20,34	11,85	ryczałt
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	21,60	27,95	23,70	ryczałt
Triamcinolonum	Polcortolon, tabl., 4 mg	20 tabl.	5909990171316	82.6, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon	15,66	21,23	21,23	30%

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek) wybrał hydrokortyzon w postaci tabletek. Opis wybranego komparatora i kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek	Komparator został wybrany przede wszystkim na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród 4 ekspertów klinicznych, w którym wskazali oni, że większość pacjentów w analizowanym wskazaniu stosuje obecnie preparaty hydrokortyzonu (średnia: 98,8%; zakres: 95%–100%), a także że stosuje je większość pacjentów, u których możliwe byłoby stosowanie wnioskowanej technologii (średnia: 94,3%; zakres: 80%–100%).	Komparator niewłaściwy dla rozważanego problemu zdrowotnego. Szczegółowy komentarz pod tabelą.

Komentarz Agencji

Agencja uważa, że wnioskodawca przy wyborze komparatorów nie spełnił wymogów Ustawy o refundacji. Art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze tejże ustawy mówi, że analiza kliniczna musi zawierać porównanie z refundowanymi procedurami medycznymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym, o ile takowe istnieją. Wymóg ten zawarty jest także w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych (par. 4 ust. 3. pkt 1), wskazującym na konieczność porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, jeśli takowa istnieje.

Istnieje szereg leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu, spośród których wnioskodawca zasadnie odrzucił Celestone (betametazon) ze względu na dożylną drogę podania, a także związane z tym inne zastosowanie leku (*w krótkotrwałym leczeniu objawowym różnych ciężkich schorzeń w celu złagodzenia ich przebiegu, m.in. pierwotna i wtórna niedoczynność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy*). Nie wykazał natomiast, aby niemożliwe było zastosowanie we wnioskowanym wskazaniu pozostałych refundowanych substancji (prednizonu, prednizolonu, deksametazonu, metyloprednizolonu). Jako argumenty na rzecz ich odrzucenia wymienia gorszy profil bezpieczeństwa i profil farmakokinetyczny w porównaniu z hydrokortyzonem, wskazując, iż hydrokortyzon jest od nich skuteczniejszy i bezpieczniejszy. Jednakże w takim wypadku wykazanie klinicznej przewagi wnioskowanej technologii względem komparatorów powinno stanowić przedmiot analizy klinicznej, a nie stanowić o ich wykluczeniu z grona potencjalnych komparatorów przed jej przeprowadzeniem.

W argumentach podanych przez wnioskodawcę w uzupełnieniach względem wymagań minimalnych podkreślono, że: „*pomimo braku refundacji lekarze preferują przypisywanie pacjentom nierefundowanego preparatu hydrokortyzonu niż refundowanych syntetycznych glikokortykosteroidów*”. Wnioskodawca sam zaznaczył, że istnieje możliwość zastosowania w tej grupie pacjentów innych leków niż hydrokortyzon, a tym samym nie ma podstaw do odrzucenia i nieuwzględnienia w AKL badań porównujących technologię wnioskowaną z innymi glikokortykosteroidami. O takiej możliwości mogą też świadczyć wyniki międzynarodowego badania przekrojowego Forss 2012, wskazujące na zastosowanie prednizonu i prednizolonu u znaczącej liczby pacjentów (11%) z AI. Również uzyskane przez Agencję dane NFZ dotyczące leków refundowanych u pacjentów z populacji, której dotyczy wniosek, wskazują, że u ok. 15% z nich stosowane były glikokortykosteroidy objęte refundacją (w największym stopniu metyloprednizon i prednizon).

Sposób zdefiniowania wskazanego komparatora uniemożliwia *de facto* przeprowadzenie jakiegokolwiek porównania, jako że taka definicja (*hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek*) obejmuje także wnioskowaną technologię. Interwencja oceniania jest w różnych miejscach analizy wnioskodawcy definiowana jako *hydrokortyzon podawany doustnie w postaci tabletek lub hydrokortyzon w postaci tabletek* (APD, str. 24 oraz AKL str. 21; wówczas definicje te są równoznaczne z definicją komparatora), albo też *stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon, tabletki)* (schemat PICO w AKL, str. 20). W tym ostatnim przypadku można uznać taką definicję interwencji za węższą, jednak wciąż zawierającą się w definicji komparatora. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazują jednak na szerokie rozumienie ocenianej interwencji i brak różnicy między interwencją a komparatorem. Prowadzi to do sytuacji, w której przedmiot oceny jest oceniany względem samego siebie. Oznacza to próbę porównania w analizie klinicznej wnioskowanej technologii z samą sobą, jednakże, ze względu na brak tak zaprojektowanych badań klinicznych (z oczywistych względów metodologicznych), wnioskodawca

przeprowadził porównanie hydrokortyzonu stosowanego doustnie względem hydrokortyzonu w jakiegokolwiek innej postaci czy schemacie dawkowania, zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi, tj. porównywano hydrokortyzon w tabletkach w różnych zakresach dawek jako interwencję względem hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (Johannsson 2012), hydrokortyzonu w postaci wlewu (Gagliardi 2014 i Oksnes 2014) oraz hydrokortyzon w kapsułkach stosowany zarówno jako interwencja i komparator (Ekman 2012, Benson 2012, Riedel 1993).

W związku z powyższym przedstawione w analizie klinicznej badania nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu, a leki stosowane w nich jako komparatory nie odpowiadają warunkom polskiej praktyki klinicznej (hydrokortyzon w postaci kapsułek lub w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu jest niedostępny w Polsce, a hydrokortyzon w postaci wlewu nie stanowi komparatora ze względu na brak stosowania takiej drogi podania w przewlekłym leczeniu substytucyjnym).

W uzupełnieniach do wymagań minimalnych wnioskodawca podkreślił, że hydrokortyzon do tej pory stosowany we wnioskowanym wskazaniu, sprowadzany w ramach importu docelowego, posiada taką samą postać farmaceutyczną i taką samą moc tabletek jak wnioskowana technologia. W opinii Agencji lek ten jest tożsamy pod względem farmakologicznym z technologią ocenianą, co ze względów prawnych uniemożliwia jego dalszy import docelowy, jak również oznacza, że nie może zostać uznany za komparator dla technologii wnioskowanej.

Podsumowując, zdaniem Agencji technologia wnioskowana powinna zostać porównana z komparatorami, które obecnie znajdują się w Wykazie leków refundowanych i zostały wymienione w wytycznych praktyki klinicznej, zaś wskazany w analizie wnioskodawcy komparator jest tożsamy z ocenianą interwencją. Tym samym przedstawiona przez wnioskodawcę analiza kliniczna nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu, w związku z czym w świetle obowiązujących wytycznych HTA nie może stanowić podstawy do wnioskowania w zakresie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, a także wydania decyzji refundacyjnej.

3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę zidentyfikowano 3 badania wtórne, w tym 1 raport HTA (odpowiednio: Quinkler 2013, Lennernäs 2008 i NSC 2010). Celem tych opracowań było przedstawienie nowoczesnych metod leczenia chorych z niewydolnością kory nadnerczy, ocena profilu farmakokinetycznego hydrokortyzonu oraz, w przypadku raportu HTA, ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa hydrokortyzonu w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w leczeniu niewydolności kory nadnerczy.

Dwa z powyższych opracowań wtórnych (Quinkler 2013, Lennernäs 2008) w opinii Agencji nie spełniały kryteriów przeglądu systematycznego, tj.: nie odnaleziono w nich informacji o kryteriach włączenia, jak i informacji o badaniach włączonych do przeglądu. Ponadto z uwagi na fakt, że cele wszystkich odnalezionych przez wnioskodawcę opracowań wtórnych odbiegały od rozważanego problemu decyzyjnego, w niniejszym opracowaniu nie przedstawiono wyników i wniosków tych badań (ich szczegółowy opis został przedstawiony na str. 109–110 AKL wnioskodawcy).

Agencja nie odnalazła innych niż wskazane przez wnioskodawcę opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia.

3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.4.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań pierwotnych i wtórnych przeprowadzone zostało systematyczne wyszukiwanie publikacji medycznych.

Stopień zgodności między analitykami przeprowadzającymi selekcję badań klinicznych wyniósł ok. 98%. W przypadku niezgodności opinii, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu przy udziale trzeciego analityka.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w następujących bazach:

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE,

- Cochrane Library,

oraz w medycznych serwisach internetowych w celu odnalezienia doniesień i streszczeń konferencyjnych.

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań opublikowanych jak i nieopublikowanych oraz badań będących w toku (w rejestrze badań www.clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach od 01.04. do 12.04.2015 roku.

Proces weryfikacji badań klinicznych został przeprowadzony prawidłowo, a wyniki wskazują na przestrzeganie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono:

- 4 badania z randomizacją; w tym 3 dotyczące chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (Johannsson 2012 (wyniki z badania także w zidentyfikowanej publikacji Nilsson 2014 oraz w dwóch rejestrach [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)); Ekman 2012; Riedel 1993) oraz 1 badanie dotyczące wtórnej niewydolności kory nadnerczy (Benson 2012),
- 9 badań nRCT: 2 badania kohortowe (Mah 2004 i Barbeta 2005); 3 badania prospektywne bez grupy kontrolnej (Ekman 2014, Alonso 2004 i Simon 2010); 1 badanie przekrojowe (Bleicken 2010); 1 retrospektywne (Howlett 1994) oraz 2 opisy przypadków (Sugiyama 1996 i Zhou 2009).

Dodatkowo w ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono 4 badania nieopublikowane (w rejestrze [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), a także 5 opracowań uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa (ChPL; EPAR; EMA; Ur 1992 i Sarafoglou 2014).

Ze względu na błędnie zdefiniowany w przeglądzie wnioskodawcy komparator, w niniejszej analizie zdecydowano się przedstawić tylko jedno badanie RCT włączone do analizy wnioskodawcy (Benson 2012), które w opinii Agencji odpowiada celowi analizy i analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Dodatkowo Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 9 lipca 2015 r.) oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo hydrokortyzonu w tabletkach we wnioskowanym wskazaniu w bazach: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono i włączono do analizy 3 dodatkowe badania pierwotne, porównujące hydrokortyzon z technologią opcjonalną, która może być stosowana we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto włączono też 1 badanie odnalezione wśród pozycji bibliograficznych jednej z publikacji.

Szczegółowe omówienie zakresu włączonych niniejszej do analizy badań przedstawiono w rozdziale 3.3.1.3.

3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla hydrokortyzonu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	chorzy z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy	-
Interwencja	Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki)	-
Komparatory	hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek	-
Punkty końcowe	skuteczność kliniczna (profil farmakokinetyczny, w tym: wyrównanie dobowego stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, zmiana stężenia parametrów metabolicznych i kostnych)	-
Typ badań	Badania z randomizacją i bez randomizacji dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.	-
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Pozostałe kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi, • badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek względem wybranego komparatora – hydrokortyzonu w postaci tabletek, • w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek względem wybranego komparatora (nierefundowanej technologii opcjonalnej) do analizy planowano włączyć badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej z wykorzystaniem wspólnego komparatora w analizowanym wskazaniu, • w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego lub pośredniego (poprzez wspólny komparator) hydrokortyzonu w postaci tabletek z wybranym komparatorem (nierefundowaną technologią opcjonalną), planowano uwzględnić badania umożliwiające porównanie hydrokortyzonu w postaci tabletek i wybranego komparatora z naturalnym przebiegiem choroby, • ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych badań z randomizacją wynosiła co najmniej 2 punkty w skali Jadad. 	

Uwagi Agencji

Na etapie wstępnej weryfikacji analizy klinicznej wnioskodawcy Agencja zwróciła uwagę na założenia przyjęte w schemacie PICOS dot. interwencji oraz wybranego komparatora. Wnioskodawca jako komparator wskazał hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek. Tak zdefiniowana technologia opcjonalna jest tożsama z technologią wnioskowaną.

Kryteria włączenia badań dot. komparatorów zawierały ograniczenie do hydrokortyzonu stosowanego doustnie w postaci tabletek z pominięciem innego aktywnego leczenia, tj. prednizonu, prednizolonu lub innych glikokortykosteroidów.

Przedstawione kryteria selekcji badań klinicznych nie pozwoliły na wiarygodną ocenę ani na przeprowadzenie porównania względem wszystkich możliwych (w tym refundowanych) komparatorów.

W celu identyfikacji badań uwzględniających porównanie hydrokortyzonu względem właściwie zdefiniowanych komparatorów, Agencja przy kontrolnym wyszukiwaniu uwzględniła badania porównujące wnioskowaną technologię z jakimkolwiek spośród opcjonalnych glikokortykosteroidów stosowanych w omawianym wskazaniu.

3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej uwzględnił badania, w których porównywano hydrokortyzon podawany doustnie względem hydrokortyzonu w różnych schematach terapeutycznych i/lub postaciach farmaceutycznych. Badania przedstawione przez wnioskodawcę nie odpowiadają analizowanemu problemowi decyzyjnemu i nie wnoszą informacji istotnych dla podjęcia decyzji o refundacji preparatu (brak porównania hydrokortyzonu z prawidłowo zdefiniowanym komparatorem). W związku z powyższym, Agencja uznała za niezasadne przedstawienie wyników tych badań w AWA.

Szczegółowe wyniki wraz z opisem wszystkich badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy znajdują się w AKL.

W opracowaniu Agencji uwzględniono 1 badanie RCT włączone do przeglądu wnioskodawcy, porównujące hydrokortyzon m.in. z prednizonem wśród chorych z pierwotną i/lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy (wyniki tego porównania nie zostały przez wnioskodawcę omówione) oraz 4 dodatkowe badania odnalezione przez Agencję, w których porównywano hydrokortyzon z refundowanymi w Polsce komparatorami.

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz i charakterystykę badań uwzględnionych w AWA.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Benson 2012 Źródło finansowania: Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> badanie z randomizacją (zastosowano metodę losowego przydziału do schematów leczenia), podwójnie zamaskowane, grupy naprzemienne (ang. <i>crossover assignment</i>), hipoteza nie została określona (badania typu superiority lub non-inferiority), ocena w skali Jadad: 3/5, ocena w skali Grade: wysoka. 	<p>Okres obserwacji: 12 tygodni. Okres leczenia: 4 tygodnie (dla każdego schematu leczenia wynoszącego po 4 tygodnie)</p> <p>Leki lub placebo podawano w 4 porach dnia (07:00, 12:00, 15:00, 18:00 h) w następujących schematach: Schemat I: hydrokortyzon 10 mg – placebo – hydrokortyzon 5 mg – placebo; Schemat II: hydrokortyzon 10 mg – hydrokortyzon 5 mg – placebo – hydrokortyzon 5 mg; Schemat III: prednizon 5 mg – placebo – placebo – placebo.</p> <p>Wszystkie substancje podawano w identycznych kapsułkach.</p>	<p>Chorzy z wtórną niewydolnością kory nadnerczy po operacji przysadki.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18–75 lat, pacjenci, u których przez 3 miesiące (jeśli było to konieczne) stosowana była stabilna terapia zastępcza wszystkich osi przysadki, świadoma zgoda na udział. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci, u których w skali depresji Becka wykazano od umiarkowanych do ciężkich objawów depresji, ciąża, występujący/wcześniej występujący hiperkortyzolizm, pacjenci ze szczytowym poziomem kortyzolu pomiędzy 450 i 500 nmol/l. <p><u>Liczebność grup:</u> Populacja PP: 18 osób w grupie chorych z AI, 20 osób w grupie kontrolnej złożonej z pacjentów po operacji przysadki bez AI oraz 21 osób w grupie kontrolnej złożonej ze zdrowych ochotników. Wyniki w niniejszej analizie przedstawiono dla grupy chorych z AI i otrzymujących leczenie glikokortykosteroidami n=18.</p> <p>3 pacjentów nie stawilo się na leczenie, a 2 pacjentów zostało wykluczonych z badania po rozpoczęciu przyjmowania hydrokortyzonu z powodu nieprzestrzegania zaleceń dotyczących leczenia (ang. <i>noncompliance</i>)</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: nie zostały zdefiniowane</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena jakości życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey Questionnaire), uczucie przygnębienia przy wykorzystaniu kwestionariusza BSI (ang. Brief Symptom Inventory), czujność przy wykorzystaniu Stanfordzkiej Skali Senności (ang. Stanford Sleepiness Scale; SSS), samopoczucie przy zastosowaniu skali Bf-S. zadowolenie z leczenia przy wykorzystaniu wizualnej skali analogowej (ang. Visual Analog Scale; VAS).
Koetz 2012 Źródło finansowania: Brak szczegółowych danych: podano tylko informację, że środki finansowe na badanie nie pochodziły z grantów jakiegokolwiek podmiotu	<ul style="list-style-type: none"> Badanie prospektywne, przekrojowe, jednoosrodkowe (ang. <i>prospective, cross-sectional study</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> Hydrokortyzon (zakres dawek: 10–30 mg, średnia \pm SD: 20,6 \pm 4,9 mg) Prednizon (średnia dawka \pm SD: 5,45 \pm 0,95 mg) <p>Cele badania, ocena: 1. redukcji mineralnej gęstości kości po zastosowaniu niższych dawek glikokortykoidów u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy i wrodzonym przerostem nadnerczy 2. wpływu terapii kortykosteroidami na</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy oraz wrodzonym przerostem nadnerczy <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek < 18 r.ż, przerzuty nowotworowe do kości niewydolność nadnerczy wynikająca z wcześniejszego długoterminowego leczenia kortykosteroidami rak korowonadnerczowy pacjenci, u których czas od rozpoznania choroby był krótszy niż 12 m-cy pacjenci, u których czas trwania choroby był < 8 lat – dodatkowe kryterium przy ocenie BMD pomiędzy różnymi schematami leczenia kortykosteroidami, 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: nie zostały zdefiniowane</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mineralną gęstość kości (BMD)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
publicznego, komercyjnego czy organizacji non-profit.		<p>mineralną gęstość kości u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy</p> <p>3. wpływ terapii dehydroepiandrosteronem na mineralną gęstość kości u kobiet z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (nieuwzględnione w AWA)</p>	<p><u>Liczebność grup*</u>:</p> <p>Do badania włączono 81 pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy, w tym 18 kobiet w okresie przedmenopauzalny, 40 w okresie pomenopauzalnym oraz 23 mężczyzn. Oceny wpływu terapii kortykosteroidami dokonano u 52 pacjentów (64,2%), którzy spełnili dodatkowe kryterium czasu trwania choroby < 8 lat.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=27 osób w grupie hydrokortyzonu oraz N=25 osób leczonych prednizolonem.</p> <p>Pacjenci w obu grupach byli homogeniczni pod względem wieku, BMI, czasu występowania choroby, dawek kortykosteroidów w przeliczeniu na powierzchnię skóry, dziennych dawek glikokortykosteroidów przyjmowanych od momentu postawienia diagnozy.</p> <p>Czas trwania choroby w grupie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokortyzonu 19,6 ± 9,4 lata • prednizonu 22,6 ± 9,7 lata <p>Podłoże pierwotnej niewydolności kory nadnerczy w populacji badanej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izolowana autoimmunologiczna niewydolność nadnerczy (46,9%) • Autoimmunologiczne zespoły wielogruczołowe typu II (25,9%) • Obustronne usunięcie nadnerczy (17,3%) • Jednostronne usunięcie nadnerczy (2,5%) 	
<p>Bleicken 2008</p> <p><i>Źródło finansowania:</i></p> <p>Podano informację, że środki finansowe na badanie nie pochodziły z grantów jakiegokolwiek podmiotu publicznego, komercyjnego czy organizacji non-profit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie prospektywne, przekrojowe jednoosobkowe (ang. <i>prospective, cross-sectional study</i>) 	<p>Celem badania było wskazanie różnic w subiektywnej ocenie stanu zdrowia w zależności od terapii kortykosteroidami u pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p><u>Terapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Hydrokortyzon •Prednizolon •Octan kortyzonu 	<p>Chorzy z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.</p> <p>Kryteria włączenia: Brak danych.</p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niewydolność kory nadnerczy spowodowana długotrwałym przyjmowaniem kortykosteroidów, • przyjmowanie prednizonu w dawce > 7,5 mg z innych przyczyn niż niewydolność kory nadnerczy, • rak kory nadnerczy, • wrodzony przerost nadnerczy, • pacjenci, u których czas trwania choroby jest < 12 miesięcy <p>Z 883 pacjentów z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy, z którymi nawiązano listowny kontakt, 526 zgodziło się na udział w badaniu. Ostatecznej analizie poddano dane uzyskane od 427 chorych.</p> <p><u>Liczebność grup</u> Grupa I: N=232** (174 K; 58 M) z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokortyzon: n=200 	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: nie zostały zdefiniowane</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia mierzona przy pomocy kwestionariusza SF-36 (ang. Short Form 36 Health Survey Questionnaire),

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • octan hydrokortyzonu: n=12 • prednizon: n=21 <p>Grupa II: N=195 (116 K; 79 M) z wtórną niewydolnością kory nadnerczy</p> <ul style="list-style-type: none"> • hydrokortyzon: n=148 • octan hydrokortyzonu: n=7 • prednizon: n=40 <p>Średni wiek pacjentów w obu grupach chorych (z pierwotną i wtórną AI) była zbliżony (ok. 50 lat)</p> <p>Czas trwania choroby w grupie:</p> <p>Pacjenci z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy</p> <p style="padding-left: 20px;">a) Leczeni hydrokortyzonem</p> <p>K: 12 ± 0,8 lat, M: 10 ± 1,3 lat</p> <p style="padding-left: 20px;">b) Leczeni octanem kortyzonu</p> <p>K: 18 ± 6,4 lat, M: 25 ± 6,4 lat</p> <p style="padding-left: 20px;">c) Leczeni prednizolonem</p> <p>K: 9 ± 1,0 lat, M: 20 ± 4,6 lat</p> <p>Pacjenci z wtórną niewydolnością kory nadnerczy</p> <p style="padding-left: 20px;">a) Leczeni hydrokortyzonem</p> <p>K: 12 ± 1,0 lat, M: 9 ± 1,0 lat</p> <p style="padding-left: 20px;">b) Leczeni octanem kortyzonu</p> <p>K: 15 ± 7,6 lat, M: 26 ± 15,0 lat</p> <p style="padding-left: 20px;">c) Leczeni prednizolonem</p> <p>K: 21 ± 2,3 lat, M: 19 ± 2,1 lat</p>	
<p>Jódar 2002</p> <p>Źródło finansowania:</p> <p>Grant od Fundación para la Investigación de Osteoporosis y Enfermedades Endocrinas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przekrojowe 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrokortyzon (30 mg/dzień) • Prednizon (7,5 mg/dzień) 	<p>Pacjenci z chorobą Addisona (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy).</p> <p>Kryteria włączenia: Brak danych.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Brak danych.</p> <p><u>Liczebność grup</u> N=25 (19 K; 6 M) 84,2% kobiet stanowiły osoby w okresie pomenopauzalnym Hydrokortyzon: n=17 Prednizon: n=8 Obie grupy były porównywalne pod względem wieku***, płci oraz czasu trwania leczenia.</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: nie zostały zdefiniowane</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mineralna gęstość kości (BMD) • poziom markerów biochemicznych metabolizmu kości

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Valero 1994</p> <p>Źródło finansowania: Grant od Spanish Science and Technology Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie przekrojowe 	<ul style="list-style-type: none"> •Hydrokortyzon (30 mg/dzień) •Prednizon (7,5 mg/dzień) 	<p>Pacjenci z chorobą Addisona (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy).</p> <p>Kryteria włączenia: Brak danych.</p> <p>Kryteria wykluczenia: Brak danych.</p> <p><u>Liczebność grup</u> N=30 (22 K; 8 M) 62% kobiet stanowiły osoby w okresie pomenopauzalnym Grupa I N=21 hydrokortyzon w dawce 30 mg/dzień Grupa II N=9 prednizon w dawce 7,5 mg/dzień Obie grupy były porównywalne pod względem wieku, płci oraz czasu trwania leczenia. Grupę kontrolną stanowiło 673 kobiety (231 w okresie przedmenopauzalnym oraz 442 pomenopauzalnym) nieleczone estrogenem oraz 568 mężczyzn.</p> <p>Czas trwania leczenia pierwotnej niewydolności kory nadnerczy u pacjentów w momencie włączenia do badania: 17,3 ± 13,4 lat (zakres 1-44).</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: nie zostały zdefiniowane</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •mineralna gęstość kości (BMD)

* W badaniu uwzględniono dwie populacje: z przerostem nadnerczy oraz z pierwotną AI. Z uwagi na to, że populacja pacjentów z wrodzonym przerostem nadnerczy nie stanowiła przedmiotu oceny, w analizie przedstawiono charakterystykę pacjentów zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, tj. pierwotną AI.

**Prawdopodobnie jest to wartość błędna; liczba pacjentów biorących poszczególne substancje sumuje się do 233.

***W publikacji wystąpiła jednak niespójność między podanym średnim wiekiem wszystkich pacjentów a średnim wiekiem w poszczególnych grupach (dla każdej z grup był on wyższy niż średnia wszystkich pacjentów).

W poniższej tabeli przedstawiono definicje i metody pomiaru punktów końcowych we włączonych do analizy badaniach oraz opis wykorzystanych w nich skal pomiaru. Wszystkie punkty końcowe oceniane przy użyciu wskazanych kwestionariuszy były istotne klinicznie, tj. istotne dla pacjenta (z ang. *clinically important outcomes/ patient-important outcomes*).

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych

Metody pomiaru	Opis
Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form 36 Health Survey Questionnaire</i>)	Skala pozwalająca na ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem. Stosuje się go zwykle do porównywania różnych metod leczenia. Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 domen: - funkcjonowanie fizyczne, - ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, - dolegliwości bólowe, - ogólne poczucie zdrowia, - vitalność, - funkcjonowanie społeczne, - ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, - poczucie zdrowia psychicznego. Wskaźnik można sumować w dwie skale – fizyczną i psychiczną. Wyższa wartość uzyskana w kwestionariuszu wskazuje na wyższą jakość życia.
Kwestionariusz BSI (ang. <i>Brief Symptom Inventory</i>)	Krótki inwentarz objawów składa się z 53 punktów, w których pacjent sam dokonuje oceny. Wypełnienie kwestionariusza zajmuje około 10 minut. Kwestionariusz ocenia zaburzenia psychiczne w następujących dziewięciu domenach: somatyzacja, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zdolność wchodzenia w relacje z innymi osobami (empatia), zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe uogólnione i fobiczne, odczuwanie wrogości, interpretacje urojeniowe i psychotyczność. Całościowy wynik uwzględniający wszystkie domeny oznaczany jest jako globalny wskaźnik natężenia objawów (GSI, z ang. <i>Global Severity Index</i>); wyższa wartość punktowa wskaźnika oznacza większe natężenie objawów.
Stanfordzka Skala Senności SSS (ang. <i>Stanford Sleepiness Scale</i>)	7-punktowa skala mierząca subiektywnie odczuwane trudności w utrzymywaniu stanu czuwania. Wyższy wynik oznacza większe uczucie senności.
Skala Bf-S	Skala od 0 do 56 służąca do pomiaru samopoczucia. Zawiera zestaw par przymiotników odnoszących się do stanu psychicznego o przeciwstawnym znaczeniu. Pacjent wybiera ten przymiotnik z pary, który lepiej oddaje jego stan, lub zaznacza, że żaden przymiotnik nie jest adekwatny. Wyższy wynik punktowy oznacza gorsze samopoczucie.
Wizualna skala analogowa VAS (ang. <i>Visual Analog Scale</i>)	Sposób pomiaru subiektywnych punktów końcowych, w której pacjent zaznacza na ciągłej linii siłę swoich odczuć, np. bólu. Wynikiem takiego pomiaru jest odległość od końców linii oznaczających wartości skrajne. W przypadku punktów końcowych uwzględnionych w analizie skala ta służyła pomiarowi zadowolenia z leczeniem.
Skala GBB-24 (ang. <i>Giessen Complaint List</i>)	Skrócony formularz służący do oceny dyskomfortu pacjenta, zawierający 24 pozycje, zebrane w 4 podskalach (tendencja do wzrostu wyczerpania, objawy żołądkowo-jelitowe, ból kończyn, dolegliwości sercowe). Wyższy wynik wskazuje na wyższą utratę zadowolenia z życia.
Skala HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression</i>)	Skala Lęku i Depresji (HADS), jest krótkim, składającym się z 14 pozycji, narzędziem służącym do samooceny osoby badanej w zakresie objawów lęku (7 pozycji) i depresji (7 pozycji). Wynik powyżej 7 punktów przyjmuje się jako wskazujący na obecność objawów depresji lub zaburzeń lękowych.

3.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę do analizy klinicznej włączono 6 badań RCT oraz 13 badań o niższej wiarygodności lub niepublikowanych. W toku weryfikacji Agencja zdecydowała o włączeniu do niniejszej analizy 1 badania RCT (Benson 2012) odnalezionego przez wnioskodawcę oraz 4 badań o niższej wiarygodności (Jódar 2002, Valero 1994, Bleicken 2008, Koetz 2012), odnalezionych przez Agencję. Odnalezione badanie RCT charakteryzowało się umiarkowaną jakością i zostało ocenione na 3/5 pkt w skali Jadad (nie podano metody zaślepienia). Populacja biorąca udział we włączonych badaniach była zgodna z populacją docelową, tj. byli to pacjenci z pierwotną i/lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez wnioskodawcę odnoszące się do uwzględnionych w niniejszej analizie badań:

- W badaniu Benson 2012 podawano hydrokortyzon w postaci tradycyjnych tabletek w dawkach 5 mg i 10 mg. *Dodatkowo należy zaznaczyć, że we wszystkich badaniach uczestnikom podawano hydrokortyzon doustnie w łącznej dziennej dawce wynoszącej około 30 mg. Biorąc pod uwagę charakterystykę zastosowanych schematów leczenia (stosowanie różnych dawek leków o różnych*

porach dnia) nie ma możliwości dokonania oszacowania pełnej skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej technologii wnioskowanej.

- W badaniu Benson 2012 pomiędzy wdrożonymi schematami leczenia, u pacjentów nie zastosowano okresu wymywania leku (ang. washout period), między ocenianymi schematami przed zmianą grup (badania z grupami naprzemiennymi; ang. crossover study), co mogło wpłynąć na ocenę punktów końcowych.
- Wyniki analizy są oparte na badaniach klinicznych z udziałem niewielkiej liczby pacjentów (poniżej 100 osób). Postępowanie takie może się niekorzystnie odbić na poziomie obliczeń statystycznych i w efekcie może doprowadzić do niepełnego lub zafałszowanego wnioskowania z otrzymanych danych. Ograniczenie to wynika z charakteru analizowanego schorzenia ponieważ niewydolność kory nadnerczy zaliczana jest do chorób rzadkich i dotyczy średnio 5 na 10 000 osób.
- w badaniu Benson 2012 nie podano informacji z zakresu podejścia do testowanej hipotezy (badania typu superiority lub non-inferiority).

Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez Agencję:

- Odnaleziono tylko jedno badanie RCT (Benson 2012) porównujące hydrokortyzon względem innej technologii opcjonalnej – prednizonu.
- Mała liczba pacjentów (N=18) i krótki czas obserwacji (4 tygodnie dla każdego z ocenianych schematów) w jedynym włączonym do analizy badaniu randomizowanym (Benson 2012).
- Brak badań najwyższej jakości oceniających profil bezpieczeństwa hydrokortyzonu względem technologii opcjonalnych (w badaniu Benson 2012 nie przeprowadzono oceny wystąpienia działań niepożądanych).
- W Benson 2012 zastosowano dwie różne dobowe dawki hydrokortyzonu: 15 mg i 20 mg, przy jednej dawce prednizonu – 5 mg. Zgodnie z badaniem Liu 2013 (wykorzystanym w AE), 5 mg prednizonu stanowi dawkę równoważną 20 mg hydrokortyzonu. Z tego względu porównanie wyników przy zastosowaniu 15 mg hydrokortyzonu z wynikami uzyskanymi dla 5 mg prednizonu należy traktować z ostrożnością, jako że nie są to dawki równoważne.
- Pacjentom w badaniu Benson 2012 leki podawano w postaci kapsułek, co nie odpowiada postaci farmaceutycznej wnioskowanej technologii.
- Brak badań randomizowanych pozwalających na porównanie hydrokortyzonu z innymi technologiami opcjonalnymi, takimi jak prednizolon czy deksametazon.
- Liczba pacjentów uczestniczących w badaniach Jódar 2002 (25 pacjentów z czego 17 otrzymujących hydrokortyzon oraz 8 prednizon) i Valero 1994 (30 pacjentów z czego 21 otrzymujących hydrokortyzon, 9 - prednizon) jest niewystarczająca do rzetelnej oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej terapii względem komparatorów.
- Populację w badaniach dotyczących bezpieczeństwa porównywanych interwencji stanowili wyłącznie pacjenci z pierwotną AI.

3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Agencja zwróciła uwagę na istotne różnice pomiędzy badaniami włączonymi do analizy, dotyczące m.in. charakterystyki pacjentów, stosowanego dawkowania leków (od 15 do 30 mg na dobę), schematów terapeutycznych (badanie Benson 2012) oraz analizowanych punktów końcowych. Różnice te uniemożliwiły przeprowadzenie metaanalizy wyników badań dla porównania hydrokortyzonu z technologiami opcjonalnymi.

3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wszystkie wyniki dla punktów końcowych w analizowanych badaniach. Ze względu na ich heterogeniczność, zdecydowano o przedstawieniu wyników poszczególnych badań w osobnych tabelach.

Ocena punktów końcowych za pomocą kwestionariuszy

W badaniu Benson 2012 oceniano skuteczność kliniczną terapii hydrokortyzonem podawanym doustnie w postaci kapsułek w leczeniu chorych z wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

Pacjentów z wtórną AI (N=18) poddano w losowej kolejności trzem, następującym po sobie schematom dawkowania (trwającym po 4 tygodnie każdy), w których w 4 określonych porach dnia podawano leki lub placebo:

schemat I – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo;

schemat II – hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg;

schemat III – prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo.

W badaniu zastosowano dwie różne dawki leku (5 i 10 mg), ale tylko większa dawka jest zgodna z ChPL Hydrocortisonum-SF, wg której dawki powinny być wielokrotnością 10 mg (z drugiej strony należy zauważyć, że zgodnie z ChPL tabletki można dzielić na dwie części, co wg. ekspertów klinicznych w Polsce było głównym powodem importu docelowego hydrokortyzonu w tabletkach 10 mg, ze względu na trudność podziału na 4 części dostępnych w Polsce tabletek hydrokortyzonu 20 mg). Dla prednizonu zastosowana dawka 5mg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Encorton.

W badaniu tym porównywano też wyniki chorych z AI z wynikami zdrowych ochotników i chorych bez AI. Wyników tego porównania nie przedstawiono w niniejszej analizie, nie dotyczą one bowiem analizowanego problemu.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla porównania hydrokortyzon (w 2 schematach) vs prednizon – Benson 2012

Schematy leczenia			Porównanie	Wartość p	IS/NS
Hydrokortyzon		Prednizon			
Schemat I N=18 Średnia (SD)	Schemat II N=18 Średnia (SD)	Schemat III N=18 Średnia (SD)			
Jakość życia w skali SF-36 – funkcjonowanie fizyczne					
43,90 (10,50)	40,70 (13,40)	42,80 (12,20)	schemat I vs schemat II	<0,05	IS
			schemat I vs schemat III	<0,05*	IS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Jakość życia w skali SF-36 - poczucie zdrowia psychicznego					
46,30 (8,70)	46,40 (12,80)	46,50 (12,70)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Globalny wskaźnik natężenia objawów (GSI) w skali BSI					
57,90 (11,40)	58,10 (12,90)	58,20 (13,50)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Samopoczucie w skali Bf-S (godzina 18:00)**					
bd.***	bd.***	bd.***	schemat I vs schemat II	<0,05	IS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	<0,05	IS
Czujność w skali SSS (godzina 7:00)					
2,50 (0,35)	2,30 (0,32)	2,40 (0,33)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Czujność w skali SSS (godzina 12:00)					
1,70 (0,24)	1,70 (0,29)	1,70 (0,19)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Czujność w skali SSS (godzina 15:00)					
1,80 (0,27)	1,80 (0,24)	2,00 (0,39)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Czujność w skali SSS (godzina 18:00)					
1,70 (0,21)	2,10 (0,30)	1,80 (0,27)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Czujność w skali SSS (godzina 22:00)					
2,70 (0,39)	3,40 (0,50)	3,30 (0,48)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS
Zadowolenie z leczenia w skali VAS					
51,20 (33,10)	56,60 (27,30)	62,10 (28,50)	schemat I vs schemat II	>0,05	NS
			schemat I vs schemat III	>0,05	NS
			schemat II vs schemat III	>0,05	NS

bd - brak danych

* korekta wprowadzona przez Agencję w porównaniu z AKL wnioskodawcy

** analiza post-hoc dla punktów czasowych: 7h, 12h, 15h, 18h, 22h; dla pozostałych punktów czasowych nie wykazano IS różnic między analizowanymi grupami.

*** wyn ki zostały przedstawione na wykresie, co uniemożliwiło ekstrakcję wartości liczbowych, jednak pozwoliło na ocenę kierunku zmian i wyższości terapeutycznej ocenianej technologii

W badaniu Benson 2012 wykazano IS różnicę w zakresie 2 punktów końcowych:

- Jakość życia w skali SF-36 – funkcjonowanie fizyczne
 - na korzyść hydrokortyzonu w schemacie I (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo) vs hydrokortyzonu w schemacie II (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg)
 - na korzyść hydrokortyzonu w schemacie I (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo) vs prednizonu w schemacie III (prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo).
- Samopoczucie w skali Bf-S (godzina 18:00)
 - na korzyść hydrokortyzonu w schemacie II (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg) vs hydrokortyzonu w schemacie I (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo),
 - na korzyść hydrokortyzonu w schemacie II (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg) vs prednizonu w schemacie III (prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo).

W badaniu Bleicken 2008 pacjenci z pierwotną oraz wtórną niewydolnością kory nadnerczy dokonali subiektywnej oceny stanu zdrowia za pomocą 3 kwestionariuszy. Wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania hydrokortyzon vs prednizon – Bleicken 2008*

Punkt końcowy	Hydrokortyzon (N=347)	Prednizon (N=61)	p	IS/NS
	Srednia ± SEM	Srednia ± SEM		
Kwestionariusz SF-36				
Funkcjonowanie fizyczne	bd**	bd**	>0,05	NS
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	bd**	bd**	>0,05	NS
Ból ciała	bd**	bd**	<0,05	IS
Ogólne poczucie zdrowia	bd**	bd**	>0,05	NS
Witalność	bd**	bd**	>0,05	NS
Funkcjonowanie społeczne	bd**	bd**	>0,05	NS
Ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych	bd**	bd**	>0,05	NS
Poczucie zdrowia psychicznego	bd**	bd**	>0,05	NS
Kwestionariusz HADS				
Wynik w skali HADS	bd**	bd**	>0,05	NS
Kwestionariusz GBB-24				
Wynik ogólny	bd**	bd**	>0,05	NS
Dolegliwości serca	bd**	bd**	>0,05	NS
Ból w kończynach	bd**	bd**	>0,05	NS
Objawy żołądkowe	bd**	bd**	>0,05	NS
Zmęczenie	bd**	bd**	>0,05	NS

* pominięto wyniki otrzymane u pacjentów leczonych octanem kortyzonu ponieważ lek ten nie stanowi komparatora w warunkach polskich

** wyniki zostały przedstawione na wykresie, uniemożliwiło to wyekstrahowanie danych z badania

W badaniu tym wykazano, że pacjenci leczeni hydrokortyzonem mieli wyższy wskaźnik Z-score (wynik standaryzowany, wyrażony jako liczba odchyłeń standardowych od średniego wyniku dla danego wieku i płci w zdrowej populacji) dla oceny bólu ciała (przy niższej wartości Z-score oznaczającej większy ból) mierzonego za pomocą kwestionariusza SF-36 w porównaniu do grupy pacjentów leczonych prednizonem; wynik był IS (różnica na korzyść hydrokortyzonu). Analiza pacjentów w podgrupach wykazała IS różnicę w tym punkcie końcowym wśród chorych z pierwotną AI (p=0,006, wynik na niekorzyść prednizonu), ale nie u chorych z wtórną AI.

Nie odnotowano IS różnic w ocenie lęku i depresji za pomocą skali HADS oraz w ocenie dolegliwości fizycznych (GBB-24) pomiędzy hydrokortyzonem i prednizonem.

3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W zakresie analizy bezpieczeństwa odnaleziono badania porównujące interwencję wnioskowaną z komparatorem wyłącznie w zakresie wpływu terapii na gęstość mineralną kości oraz występowanie osteoporozy u pacjentów z pierwotną AI.

Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) oraz złamań

Tabela 15. Wyniki analizy bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy dla porównania hydrokortyzon vs prednizolon – wskaźnik Z-score dla BMD

Punkt końcowy	Hydrokortyzon		Prednizolon		p
	N	Średnia ± SD	N	Średnia ± SD	
Koetz 2012					
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) kręgosłupa lędźwiowego w odcinku L1-L2 [Z-score*]	27	-0,29 ± 1,22	25	-0,88 ± 0,71	<0,05
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) kręgosłupa lędźwiowego w odcinku L1-L4 [Z-score*]	27	-0,04 ± 1,38	25	-0,65 ± 0,96	>0,05
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) szyjki kości udowej [Z-score*]	27	0,32 ± 1,04	25	-0,50 ± 0,73	<0,001
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) trójkąta Warda kości udowej [Z-score*]	27	0,05 ± 0,94	25	-0,88 ± 0,70	<0,001
Poziom osteokalcyn** (norma 4-12 ng/ml)	27	7,1 ± 2,5	25	5,6 ± 2,2	<0,05
Poziom CTX** (<0,600 ng/ml)	27	0,31 ± 0,18	25	0,19 ± 0,12	<0,05
Poziom NTX** (26,5 – 65,4 nmol/g)	27	53,2 ± 15,9	25	54,1 ± 18,7	NS
Złamania odnotowane po 50 r.ż.	18	n=6 (33,3%)	19	n=3 (15,8%)	NS
Złamania odnotowane w odcinku lędźwiowym	27	n=2 (7,4%)	25	n=1 (4%)	NS

* Sposób oceny masy kostnej, w którym punkt odniesienia stanowi równowiekowa grupa kontrolna danej płci. Wyrażany jako liczba odchyłeń standardowych od średniej masy kostnej dla danego wieku i płci w zdrowej populacji. Niższy wynik oznacza niższą BMD.

**markery metabolizmu tkanki kostnej

W badaniu Koetz 2012 wykazano, że w ocenie gęstości mineralnej kości wartości wskaźnika Z-score kręgosłupa lędźwiowego w odcinku L1-L2, szyjki kości udowej oraz trójkąta Warda kości udowej były IS wyższe w grupie pacjentów otrzymujących hydrokortyzon w porównaniu z grupą leczoną prednizolonem. W zakresie ocenianych markerów metabolizmu kości wykazano istotnie statystycznie wyższy poziom osteokalcyny oraz wskaźnika CTX w grupie hydrokortyzonu vs prednizolonu, jednak brak różnic między grupami dla poziomu wskaźnika NTX.

W badaniu tym oceniano też złamania odnotowywane w grupie pacjentów powyżej 50 r.ż. oraz złamania w odcinku lędźwiowym. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

BMD mierzono także w badaniach Jódar 2002 (za pomocą wskaźnika Z-score) i Valero 1994 (jako wartości bezwzględne), przeprowadzonych wśród chorych z pierwotną AI leczonych hydrokortyzonem (30 mg/dzień) lub prednizolonem (7,5 mg/dzień). Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy dla porównania hydrokortyzon vs prednizolon – BMD

Punkt końcowy	Hydrokortyzon		Prednizolon		p
	N	Średnia ± SD	N	Średnia ± SD	
Jódar 2002					
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa [Z-score*]	17	bd**	8	bd*	>0,05
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) części proksymalnej kości udowej [Z-score*]	17	bd**	8	bd*	>0,05
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) w części dystalnej kości promieniowej [Z-score*]	17	bd**	8	bd*	>0,05
Valero 1994					
Średnia gęstość masy kostnej (BMD) [g/cm ²]	21	0,850 ± 0,160	9	0,781 ± 0,195	=0,32***

* Sposób oceny masy kostnej, w którym punkt odniesienia stanowi równowiekowa grupa kontrolna danej płci. Wyrażany jako liczba odchyłeń standardowych od średniej masy kostnej dla danego wieku i płci w zdrowej populacji. Niższy wynik oznacza niższą BMD.

** Wyniki zostały przedstawione na wykresie, uniemożliwiło to wyekstrahowanie danych z badania.

*** Wartość obliczona przez Agencję.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zależności od stosowanego leku w ocenianych punktach końcowych.

Występowanie osteoporozy**Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy dla porównania hydrokortyzon vs prednizon – osteoporoza**

Punkt końcowy	Hydrokortyzon			Prednizon			p	IS/NS
	N	n	%	N	n	%		
Jódar 2002								
Osteoporoza	17	8	47	8	6	75	0,046	IS
Valero 1994								
Osteoporoza	21	4	19	9	3	33,3	>0,05	NS

W badaniu Valero 1994 nie wykazano IS różnicy w odsetku chorych, u których wystąpiła osteoporoza, między grupami leczonymi hydrokortyzonem i prednizonem (19% vs 33,3%, NS), natomiast w Jódar 2002 różnica między grupami osiągnęła poziom istotności statystycznej (47% vs. 75%, p=0,046), wskazując na większy odsetek pacjentów z osteoporozą w grupie leczonej prednizonem.

3.4.4. Wyniki analizy skuteczności praktycznej

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną hydrokortyzonu u pacjentów ze zdiagnozowaną pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

3.4.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa praktycznego

Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo praktyczne hydrokortyzonu u pacjentów chorych ze zdiagnozowaną pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy.

3.4.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**ChPL Hydrocortisonum-SF**

W ChPL wymieniono działania niepożądane, jakie mogą wystąpić w trakcie leczenia glikokortykosterodami. W opisie podano, że ich występowanie znacząco zależy od dawki oraz czasu trwania leczenia, w związku z czym nie określono częstości wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w zakresie bardzo często, często, itd. Poniżej wymieniono wszystkie działania niepożądane wskazane w ChPL Hydrocortisonum-SF.

Działania niepożądane, zaburzenia:

- a) krwi i układu chłonnego: leukocytoza,
- b) układu immunologicznego: nadwrażliwość,
- c) endokrynologiczne: zwiększenie lub zmniejszenie ruchliwości i liczby plemników, nieregularne miesiączki, objawy zespołu Cushinga, zahamowanie wzrostu u dzieci, wtórny brak czynności kory nadnerczy i przysadki, zmniejszona tolerancja węglowodanów, ujawnienie się utajonej cukrzycy, hiperglikemia, zwiększenie zapotrzebowania na insulinę lub doustne środki hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą, hirsutyzm,
- d) metabolizmu i odżywiania: retencja sodu i płynów, utrata potasu, zasadowica hipokalemiczna, zwiększenie wydalania wapnia, ujemny bilans azotowy spowodowany katabolizmem białek, zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt,
- e) psychiczne: uzależnienie psychiczne i bezsenność, zaburzenia afektywne (obejmujące objawy takie jak rozdrażnienie, euforia, obniżony lub zmienny nastrój i myśli samobójcze), zaburzenia psychotyczne (w tym mania, omamy, zaostrzenie schizofrenii), zaburzenia osobowości, drażliwość, lęk, zaburzenia snu, zaburzenia poznawcze, w tym dezorientacja i zaburzenia pamięci,
- f) układu nerwowego: napady drgawek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (rzekomy guz mózgu) występujące zazwyczaj po zakończeniu leczenia, zawroty głowy, bóle głowy, złe samopoczucie,
- g) oka: zaćma podtorebkowa tylna, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, tarcza zastoinowa, ścieńczenie rogówki lub twardówki, zaostrzenie zakażeń wirusowych w obrębie oka, jaskra, wytrzeszcz,
- h) serca: pęknięcie serca po niedawno przebyłym zawale serca, zastoinowa niewydolność serca u osób z czynnikami ryzyka,
- i) naczyń: zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze,
- j) zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: czkawka,

- k) żołądka i jelit: wrzód trawienny z możliwością perforacji i krwotoku, perforacja jelita cienkiego i grubego (szczególnie u pacjentów z zapalną chorobą jelit), zapalenie trzustki, wzdęcie brzucha, wrzodziejące zapalenie przełyku, niestrawność, kandydoza przełyku, nudności,
- l) skóry i tkanki podskórnej: opóźnienie gojenia się ran, cienka, delikatna skóra, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstęp, teleangiektazje, trądzik, nadmierne pocenie się, zmniejszenie reakcji w testach skórnych, inne reakcje skórne, takie jak alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy,
- m) mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: osłabienie mięśni, miopatia posteroïdowa, utrata masy mięśniowej, osteoporoza (szczególnie u kobiet w okresie pomenopauzalnym), kompresyjne złamania kręgosłupa, jałowa martwica głowy kości udowej i ramiennej, patologiczne złamania kości długich, zerwanie ścięgna.

Inne: nadwrażliwość, leukocytoza, zwiększenie masy ciała, zwiększony apetyt, nudności, złe samopoczucie.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania raportów dotyczących działań niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa leków:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Agencja ds. Żywności i Leków USA (FDA).

URPL

Na stronach URPL nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem hydrokortyzonu w postaci tabletek.

EMA

Na stronie EMA nie odnaleziono informacji dotyczących technologii wnioskowanej, tj. Hydrocortisonum-SF w postaci tabletek 10 mg.

Odnaleziono jedynie informacje odnoszące się do niedostępnego w Polsce produktu leczniczego Plenadren (hydrokortyzon) w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu (5 mg i 20 mg). Zmęczenie było najczęstszym (obserwowanym u więcej niż 1 pacjenta na 10) raportowanym działaniem niepożądanym podczas stosowania tego leku. Nie powinien on być stosowany przez osoby, u których może występować nadwrażliwość (alergia) na hydrokortyzon lub którykolwiek składnik leku.

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 5 (18-64 lata) chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania leku Plenadren. Odnotowano wystąpienie 23 działań niepożądanych, w tym zaburzenia: sercowe, endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe, układu immunologicznego, układu nerwowego, psychiczne, skóry, mięśni oraz ogólne, także związane z miejscem podania leku (*EudraVigilance 2015*).

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002185/WC500117640.pdf [dostęp: 17.08.2015 r.]

FDA

Na stronach FDA nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem hydrokortyzonu.

Dodatkowe badania kliniczne włączone przez wnioskodawcę

Wnioskodawca w ramach AKL do oceny profilu bezpieczeństwa włączył 1 opis przypadku, Ur 2012, dot. stosowania technologii wnioskowanej w pierwotnej niewydolności kory nadnerczy (nie przedstawiono w AWA), oraz 1 badanie kohortowe, Sarafoglou 2014, dotyczące zastosowania hydrokortyzonu w postaci tabletek u dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy (CAH).

Sarafoglou 2014

Badanie objęło 104 chorych z CAH leczonych hydrokortyzonem. Dokonano w nim pomiarów wzrostu w określonych okresach rozwoju: wczesnym dzieciństwie (0–5 lat), połowie dzieciństwa (5–10 lat) i okresie dorastania (10–15 lat). Przewidywany wzrost dzieci w wieku dorosłym wg wskaźnika Z-score wyniósł -0,7 i był podobny dla obu płci. Średnia dawka w okresie wzrostu wyniosła $18,9 \pm 5,6$ mg/m²/dobę. Wykazano IS negatywną korelację między średnią dawką hydrokortyzonu a przewidywanym wzrostem w wieku dorosłym (co oznacza, że wraz ze wzrostem przyjmowanej dawki hydrokortyzonu obserwowano niższy wzrost chorych).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Podsumowanie analizy ekonomicznej

Z uwagi na brak dostatecznych dowodów naukowych wykazujących, że efekty zdrowotne dla technologii wnioskowanej są wyższe względem komparatorów oraz przyjętym w związku z tym założeniem o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, dla porównania hydrokortyzonu z innymi glikokortykosteroidami refundowanymi w Polsce w omawianym wskazaniu przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż z perspektywy NFZ koszty stosowania wnioskowanej technologii są mniejsze niż preparatu Cortef (hydrokortyzon), deksametazonu i triamcynolonu; większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu. Natomiast z perspektywy wspólnej koszty wnioskowanej technologii są: mniejsze niż preparatów Hydrocortisonum Jelfa i Cortef, deksametazonu i triamcynolonu; większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Ceny progowe wyznaczone przy zrównaniu kosztów/wskaźników CER wskazują na opłacalność wnioskowanej technologii z względem preparatu Cortef, deksametazonu i triamcynolonu z perspektywy NFZ i wspólnej, a także na jej opłacalność względem Hydrocortisonum Jelfa z perspektywy wspólnej. Równocześnie proponowana cena progowa zbytu netto () znajduje się powyżej wartości progowej względem prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Analiza wrażliwości wykazała, że do zmiany wnioskowania prowadzi przyjęcie alternatywnych wartości dwóch parametrów: ceny Hydrocortisonum Jelfa (względem tego leku z perspektywy wspólnej) i dawki równoważnej triamcynolonu (względem tego leku z perspektywy NFZ i wspólnej). W obu przypadkach zmiana taka prowadzi do uzyskania ceny progowej niższej niż proponowana cena zbytu netto Hydrocortisonum-SF.

Dodatkowo Agencja przeprowadziła obliczenia własne jako wariant analizy wrażliwości, w których uwzględnione zostały minimalne ceny jednostkowe refundowanych komparatorów (tzn. uwzględniono tylko ten preparat danej substancji, który cechuje najniższa cena jednostkowa). Uzyskane w ten sposób wyniki zmieniły wnioskowanie na temat opłacalności wnioskowanej technologii tylko względem deksametazonu z perspektywy wspólnej.

4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania hydrokortyzonu w leczeniu pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteriów włączenia do analizy. Agencja również nie odnalazła żadnych dodatkowych publikacji w tym zakresie.

4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF (10 mg hydrokortyzonu, 60 tabl.) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Technika analityczna

- zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych,
- analiza minimalizacji kosztów,
- analiza ilorazu kosztu i efektu,
- jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości.

Porównywane interwencje

Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon, tabl. 10 mg) vs:

- Hydrocortisonum Jelfa (hydrokortyzon, tabl. 20 mg),
- Cortef (hydrokortyzon, tabl. 10 mg),
- prednizon,

- prednizolon,
- metyloprednizolon,
- deksametazon,
- triamcynolon.

Perspektywa

Analiza została wykonana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analiza przeprowadzona została w horyzoncie dożywnym, tj. 30,8794 lat, co odpowiada oczekiwanej długości życia pacjenta w analizowanej populacji od momentu zdiagnozowania choroby.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów (bezpośrednie koszty medyczne):

- koszt stosowania porównywanych leków,
- koszt opieki wspomagającej lub dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji, w tym koszt rutynowych wizyt pacjenta w poradni, związanych z przepisywaniem leków lub oceną ich skuteczności.

Zużycie zasobów

Koszty stosowania porównywanych leków:

- uwzględniono cenę leku Hydrocortisonum-SF zaproponowaną przez producenta, a także włączenie go do nowej, odrębnej grupy limitowej, w której wyznaczałby podstawę limitu. Przyjęto 30% odpłatność świadczeniobiorcy,
- ceny pozostałych preparatów hydrokortyzonu określono na podstawie baz danych: KS-BLOS w przypadku Cortef, KS-BLOS, Pharmindex i portal mp.pl w przypadku Hydrocortisonum Jelfa. W analizie podstawowej uwzględniono średnią cenę uzyskaną z wymienionych źródeł. Odpłatność za preparat Cortef, jako sprowadzany w ramach importu docelowego, ustalona jest na poziomie ryczałtu za opakowanie do 30 DDD. Jako że opakowanie Cortef zawiera 33,3(3) DDD leku, odpłatność świadczeniobiorcy za nie wynosi 3,56 PLN.

Dawkowanie hydrokortyzonu określono na podstawie badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych.

Ceny pozostałych leków i odpłatność za nie ustalono na podstawie Obwieszczenia MZ (wnioskodawca nie określił na podstawie którego Obwieszczenia MZ przeprowadzone zostało to oszacowanie). Dla każdej substancji obliczono cenę jednostkową jako średnią ważoną wielkością sprzedaży poszczególnych preparatów na podstawie informacji NFZ o kwotach refundacji. Przyjęto dawki leków zapewniające równoważne efekty przeciwzapalne do hydrokortyzonu na podstawie publikacji Liu 2013, zakładając, że zapewnią one takie same efekty w analizowanym wskazaniu.

Wycenę punktu rozliczeniowego świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z zakresu endokrynologii dokonano w oparciu o informator o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2015 roku. W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej kwocie kontraktu na dany zakres świadczeń obejmujący analizowane świadczenia. Cenę punktu obliczono jako średnią ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Uwzględniono świadczenia wskazane przez ekspertów klinicznych w badaniu kwestionariuszowym.

Lata życia

W celu ustalenia horyzontu czasowego analizy i uzyskania wskaźnika CER dla ocenianych technologii przeprowadzono modelowanie średniej długości życia pacjentów z analizowanej populacji od momentu zdiagnozowania choroby. W tym celu wykorzystano prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej Polski (dane GUS), standaryzowane współczynniki umieralności (SMR) pacjentów z pierwotną i wtórną AI,

a także dane na temat odsetka pacjentów z pierwotną i wtórną AI, odsetka kobiet wśród chorych oraz wieku diagnozy z badania przekrojowego przeprowadzonego we Francji. Obliczono wypadkowe prawdopodobieństwo zgonu dla ogólnej populacji polskiej o strukturze płci takiej jak wśród chorych z AI, a także wypadkowy wskaźnik SMR dla struktury chorych z pierwotną i wtórną AI uzyskaną w badaniu przekrojowym. Prawdopodobieństwo zgonów wśród chorych w Polsce stanowiło funkcję tak uzyskanego wypadkowego prawdopodobieństwa populacji ogólnej i wypadkowego wskaźnika SMR dla osób powyżej średniego wieku diagnozy choroby.

Tabela 18. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Zródło	
Horyzont czasowy [lata]		30,8794	Założenie wnioskodawcy	
Średnia dobową dawką hydrokortyzonu [mg]		23,3333	Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych	
Dawka równoważna 20 mg hydrokortyzonu [mg]	prednizon	5,00	Liu 2013	
	prednizolon	5,00		
	metyprednizolon	4,00		
	deksametazon	0,75		
	triamcynolon	4,00		
Parametry modelowania okresu przeżycia pacjenta z analizowanej populacji	Wiek diagnozy AI [lata]	39,2	na podstawie wyników badania przekrojowego z Francji	
	Odsetek pacjentów z pierwotną AI [%]	39,3		
	Odsetek kobiet wśród chorych [%]	54,2		
	SMR pacjentów z pierwotną AI	2,7	Johannsson 2015; Tomlinson 2001	
	SMR pacjentów z wtórną AI	1,87		
Dane kosztowe [PLN]				
Cena detaliczna opakowania Hydrocortisonum-SF (60 tabl.)			Deklaracja wnioskodawcy	
Cena detaliczna opakowania Hydrocortisonum Jelfa (20 tabl.)		16,23	Bazy PHARMINDEX, KS-BLOS, MP.PL	
Cena detaliczna opakowania Cortef (100 tabl.)		94,45	Baza KS-BLOS	
Koszt 1 mg prednizonu		Persp. NFZ: 0,04 Persp. wsp.: 0,04	Obwieszczenie MZ, dane NFZ na temat wie kości refundacji	
Koszt 1 mg prednizolonu		Persp. NFZ: 0,11 Persp. wsp.: 0,03		
Koszt 1 mg metyprednizolonu		Persp. NFZ: 0,04 Persp. wsp.: 0,03		
Koszt 1 mg deksametazonu		Persp. NFZ: 0,99 Persp. wsp.: 0,16		
Koszt 1 mg triamcynolonu		Persp. NFZ: 0,19 Persp. wsp.: 0,07		
Roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji		113,27		Badanie kwestionariuszowe wśród ekspertów klinicznych i informator NFZ

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Brak informacji umożliwiających ocenę różnic w efektach zdrowotnych ocenianych technologii.
- Brak wiarygodnych źródeł informacji na temat kosztów opieki, dobowej dawki hydrokortyzonu i średniej długości stosowania terapii substytucyjnej w warunkach polskich.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Hydrocortisonum-SF nad technologią opcjonalną w leczeniu substytucyjnym pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz 345).

Szczegółowy opis dowodów naukowych został przedstawiony w analizie klinicznej w rozdziale 3.2.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy i rozdziale 3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Schemat analizy został zmodyfikowany wraz z uzupełnieniem złożonym przez wnioskodawcę w ramach wymagań minimalnych – poszerzono komparatory o długodziałające glikokortykosteroidy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Pierwotnie analiza zawierała jedynie porównanie z preparatami Hydrocortisonum Jelfa i Cortef. W opinii Agencji preparat Cortef nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii [patrz 3.2.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy]. W uzupełnieniu do wymagań minimalnych, zgodnie z sugestią Agencji dołączono do porównania długodziałające glikokortykosteroidy refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon).
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Analiza minimalizacji kosztów i analiza ilorazu kosztu i efektu.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa NFZ i wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
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?	?	Analiza kliniczna przedstawiona przez wnioskodawcę nie zawiera porównania z technologiami opcjonalnymi. Nie uwzględniono w niej wyników badań, które odnosiłyby się do technologii porównywanych w AE. Przeprowadzona przez Agencję analiza kliniczna wskazuje na brak dostatecznych wyników dotyczących różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa hydrokortyzonu i technologii opcjonalnych (prednizon, prednizolon) ze względu na niską jakość odnalezionych dowodów naukowych (tj. 1 średniej jakości badanie RCT, badania obserwacyjne, mała populacja pacjentów uczestniczących w badaniach, krótki okres obserwacji, brak szczegółowych wyników uzyskanych w badaniach).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Przyjęto horyzont odpowiadający średniej długości życia pacjenta od momentu zdiagnozowania choroby.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Nie dotyczy.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Nie dotyczy.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag.

* - 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 AWA)

? - nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację

4.5. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca zaznaczył, iż przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu wprowadzając skrajne wartości wejściowe, a także testując powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Przeprowadzenie walidacji konwergencji nie było możliwe ze względu na brak odnalezionych badań ekonomicznych. Nie odnaleziono też informacji, które umożliwiłyby walidację zewnętrzną w warunkach polskich. Część informacji potwierdzono na podstawie wyników badań przekrojowych lub obserwacyjnych z innych krajów.

Agencja przeprowadziła weryfikację wewnętrzną modelu w otrzymanym skoroszycie kalkulacyjnym, polegającą na sprawdzeniu:

- zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem aktualnym na dzień analizy,
- poprawności formuł w elektronicznym pliku modelu.

W wyniku weryfikacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszycie kalkulacyjnym. Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane wystarczająco dokładnie, aby możliwe było zweryfikowanie ich wiarygodności. Pozostałe uwagi do ocenianego modelu przedstawiono poniżej.

Wybór komparatorów

W opinii Agencji preparat Cortef, jako niedostępny w Polsce, nie może stanowić komparatora dla wnioskowanej technologii. Produkt ten nie jest w Polsce zarejestrowany i do niedawna był sprowadzany w ramach importu docelowego, jednak taka opcja nie jest obecnie możliwa ze względu na wprowadzenie do obrotu identycznego preparatu Hydrocortisonum-SF, czyli wnioskowanej technologii. Kwestia wyboru komparatora została rozwinięta w rozdziale 3.2.2 Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Koszty komparatorów

Wnioskodawca ustalił jednostkowe koszty leczenia poszczególnymi refundowanymi komparatorami przy pomocy średniej ważonej wielkością refundacji dla poszczególnych preparatów zawierających daną substancję czynną. Nie budzi zastrzeżeń przyjęcie takiego podejścia w ramach analizy podstawowej, jednakże właściwym byłoby przeprowadzenie analizy wrażliwości z uwzględnieniem wartości skrajnej (najniższej) tego parametru, czyli wartości wyznaczonej przez preparat o najniższej cenie jednostkowej danej substancji czynnej. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych, przedstawionych w Rozdziale 4.6.4 Obliczenia własne Agencji.

Uwzględnienie dodatkowych kosztów opieki nad pacjentem

W analizie uwzględniono dodatkowe koszty opieki nad pacjentami. Jako że są one identyczne dla wszystkich porównywanych interwencji, nie stanowią kosztów różniących, a ich uwzględnienie nie wnosi niczego do analizy. Zarazem uwzględnienie ich sprawia, że Hydrocortisonum Jelfa generuje koszty z perspektywy NFZ, co wnioskodawca pominął w wyliczeniach (nie przedstawiając kosztów całkowitych dla Hydrocortisonum Jelfa z tej perspektywy). Błąd ten nie był jednak korygowany przez Agencję, jako że nie wpływa na uzyskane wyniki.

Przyjęcie założenia o braku różnic w efektach zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizę techniką minimalizacji kosztów przy założeniu braku różnic w efektach terapeutycznych między technologią wnioskowaną i komparatorami. Jednakże jedyne odnalezione badanie randomizowane porównujące hydrokortyzon z prednizonem wykazało różnicę w subiektywnej jakości życia między tymi interwencjami. Nie można zatem z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że interwencje są równoważne; takie założenie wynika przede wszystkim z braku właściwie zaprojektowanych badań, które pozwoliłyby rozstrzygnąć tę kwestię.

Potencjalne różnice w zakresie *compliance* pomiędzy interwencjami

W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do potencjalnych różnic między interwencjami w zakresie stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich związanych z terapią (ang. *compliance*) w sytuacji, w której istnieje konieczność przyjmowania dostępnych w Polsce preparatów hydrokortyzonu (w tym

Hydrocortisonum-SF kilka razy w ciągu dnia, natomiast długodziałające glikokortykosteroidy (np. prednizon) przyjmowane są tylko raz dziennie.

Z uwagi na brak wystarczających danych w zakresie *compliance* dla wnioskowanego leku Hydrocortisonum-SF oraz terapii alternatywnych, a także wpływu tego parametru na efekty zdrowotne interwencji i koszty leczenia, odstąpiono od wykonania obliczeń własnych w tym zakresie.

4.6. Wyniki analizy ekonomicznej

4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Efekt zdrowotny wyrażony w latach życia dla wszystkich porównywanych interwencji jest identyczny i wynosi po zdyskontowaniu 19,35 lat w wariantcie podstawowym analizy. W tabelach poniżej zestawiono koszty porównywanych interwencji oraz wyniki różnicy kosztów i wartości wskaźnika CER.

Tabela 20. Zestawienie kosztów porównywanych interwencji [PLN]

Technologia	Perspektywa NFZ			Perspektywa świadczeniobiorcy		Perspektywa wspólna
	Koszt porównywanych interwencji	Pozostałe kategorie kosztu	Koszt całkowity	Koszt porównywanych interwencji	Pozostałe kategorie kosztu	Koszt całkowity
Hydrocortisonum-SF		1 851,41			0,00	
Hydrocortisonum Jelfa	nie dotyczy*	1 851,41	nie dotyczy*	5 652,34	0,00	7 503,75
Cortef	12 661,28	1 851,41	14 512,69	1 485,83	0,00	15 998,52
Prednizon	1 522,17	1 851,41	3 373,58	1 458,58	0,00	4 832,16
Prednizolon	3 673,94	1 851,41	5 525,36	1 114,37	0,00	6 639,73
Metyloprednizolon	1 250,63	1 851,41	3 102,04	768,06	0,00	3 870,11
Deksametazon	5 151,02	1 851,41	7 002,43	860,82	0,00	7 863,25
Triamcynolon	5 174,86	1 851,41	7 026,28	2 218,30	0,00	9 244,57

* preparat nier refundowany – nie generuje kosztu z perspektywy płatnika publicznego

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Technologia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Różnica kosztu [PLN]	CER [PLN/LY]	Różnica kosztu [PLN]	CER [PLN/LY]
Hydrocortisonum-SF	-		-	
Hydrocortisonum Jelfa	nie dotyczy*	nie dotyczy*		388
Cortef		750		827
Prednizon		174		250
Prednizolon		286		343
Metyloprednizolon		160		200
Deksametazon		362		406
Triamcynolon		363		478

* preparat nier refundowany – nie generuje kosztu z perspektywy płatnika publicznego

Analiza wykazała, iż z perspektywy NFZ koszty stosowania wnioskowanej technologii są:

- mniejsze niż preparatu Cortef, deksametazonu i triamcynolonu;
- większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Natomiast z perspektywy wspólnej koszty wnioskowanej technologii są:

- mniejsze niż preparatów Hydrocortisonum Jelfa i Cortef, deksametazonu i triamcynolonu;
- większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabeli przedstawiono ceny progowe zbytu netto, przy których koszt i wartość CER wnioskowanej technologii są takie same jak komparatorów. Uzyskane wartości ceny przedstawiono w tabeli poniżej. Czcionką **bold** zaznaczono progowe wartości ceny niższe niż wnioskowana cena zbytu netto preparatów Hydrocortisonum SF ().

Tabela 22. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy [PLN]

Cena zbytu netto Hydrocortisonum SF vs komparator	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Hydrocortisonum Jelfa	nie dotyczy*	16,7891
Cortef	58,8500	45,2434

Cena zbytu netto Hydrocortisonum SF vs komparator	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Prednizon	6,0144	8,3710
Prednizolon	15,5108	14,0542
Metyloprednizolon	4,8810	5,5591
Deksametazon	22,3880	17,9397
Triamcynolon	22,5005	22,5021

* preparat nier refundowany – nie generuje kosztu z perspektywy płatnika publicznego

Wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od wartości progowej w odniesieniu do prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W przypadku pozostałych komparatorów nie przekracza ona wartości progowej. Przeprowadzona analiza progowa wykazała, że aby wnioskowana technologii mogła być opłacalna względem któregośkolwiek z uwzględnionych w analizie komparatorów z perspektywy płatnika publicznego, jej cena zbytu netto nie mogłaby przekroczyć wartości 4,88 PLN za opakowanie leku.

4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 5 kluczowych parametrów oraz analizę wielokierunkową uwzględniającą alternatywne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów. W analizie jednokierunkowej przetestowano m.in. przyjęcie ceny leków z tylko jednego/alternatywnego źródła, zmianę horyzontu czasowego analizy (1 rok, wartości skrajne z badania kwestionariuszowego wśród ekspertów klinicznych, wartość maksymalną długości przeżycia pacjentów od momentu diagnozy), wartości skrajne dawki hydrokortyzonu oraz dawkę wg DDD, a także skrajne wartości kosztów dodatkowej opieki nad pacjentem.

W AWA przedstawiono tylko wyniki zmian parametrów, które w jakimkolwiek stopniu wpływają na wartość ceny progowej (niezależnie od wpływu na wnioskowanie).

Czcionką **bold** zaznaczono wartości progowe powodujące zmianę wnioskowania.

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
		Różnica kosztów	Cena progowa zbytu netto [PLN/opakowanie]	Różnica kosztów	Cena progowa zbytu netto [PLN/opakowanie]
Hydrocortisonum-SF vs Hydrocortisonum Jelfa					
Wyniki analizy podstawowej	-	nie dotyczy*	nie dotyczy*		16,7891
Cena detaliczna Hydrocortisonum Jelfa (20 tabl.) [PLN]	17,22 (maksimum)	nie dotyczy*	nie dotyczy*		17,8897
	15,07	nie dotyczy*	nie dotyczy*		15,5093
	12,21 (minimum)	nie dotyczy*	nie dotyczy*		12,3567
	14,59	nie dotyczy*	nie dotyczy*		14,9838
	16,88	nie dotyczy*	nie dotyczy*		17,5044
Hydrocortisonum-SF vs Cortef					
Wyniki analizy podstawowej	-		58,8500		45,2434
Cena detaliczna Cortef (100 tabl.) [PLN]	110,94		70,1810		53,1715
	77,96		47,5190		37,3117
Hydrocortisonum-SF vs deksametazon					
Wyniki analizy podstawowej	-		22,3880		17,9397
Dawka deksametazonu równoważna 20 mg hydrokortyzonu [mg]	1,00		30,4896		24,5586
Hydrocortisonum-SF vs triamcynolon					
Wyniki analizy podstawowej	-		22,5005		22,5021
Dawka triamcynolonu równoważna 20 mg hydrokortyzonu [mg]	3,00		16,4478		16,4490

*preparat nierefundowany – nie generuje kosztu z perspektywy płatnika publicznego

Wnioskowana cena zbytu netto: []

W wyniku analizy wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę wykazano, że do zmiany wnioskowania na temat opłacalności wnioskowanej technologii prowadzi zmiana dwóch parametrów: ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa (przy 3 z 5 alternatywnych wartości; z perspektywy wspólnej względem tego leku) oraz przyjęcie alternatywnej dawki równoważnej triamcynolonu (względem tego leku z perspektywy NFZ i wspólnej). W obu przypadkach wyznaczony próg opłacalności znajduje się poniżej wnioskowanej ceny zbytu netto Hydrocortisonum-SF.

Zmiana pozostałych parametrów (szczegółowo przedstawionych w AE wnioskodawcy) nie wiązała się ze zmianą ceny progowej względem wartości określonych w ramach analizy podstawowej.

4.6.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na to, że wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości uwzględniającej warianty skrajne kosztów terapii refundowanymi komparatorami, Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Zgodnie z podejściem konserwatywnym uwzględnione w nich zostały najniższe ceny jednostkowe substancji (osobno z perspektyw NFZ i wspólnej) w przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat danej substancji. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zestawienie kosztów porównywanych interwencji [PLN]

Technologia	Perspektywa NFZ			Perspektywa świadczeniobiorcy		Perspektywa wspólna
	Koszt porównywanych interwencji	Pozostałe kategorie kosztu	Koszt całkowity	Koszt porównywanych interwencji	Pozostałe kategorie kosztu	Koszt całkowity
Hydrocortisonum-SF		1 851,41			0,00	
Prednizon	0*	1 851,41	1 851,41	371,23	0,00	2 222,64
Metyloprednizolon	1 121,34	1 851,41	2 972,75	395,83	0,00	3 368,58
Deksametazon	4 335,60	1 851,41	6 187,01	835,78	0,00	7 022,79

*preparat Encorton, tabl. 1 mg, jest refundowany przy ryczałtowej odpłatności świadczeniobiorcy i limicie finansowania niższym niż 3,20 PLN, co skutkuje pełną odpłatnością świadczeniobiorcy

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu najniższych cen refundowanych komparatorów

Technologia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Różnica kosztu [PLN]	CER [PLN/LY]	Różnica kosztu [PLN]	CER [PLN/LY]
Hydrocortisonum-SF				
Prednizon		96		115
Metyloprednizolon		154		174
Deksametazon		320		363

Tabela 26. Wyniki analizy progowej [PLN]

Cena zbytu netto Hydrocortisonum SF vs komparator	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Prednizon	0*	1,0072
Metyloprednizolon	4,3462	4,1163
Deksametazon	18,5404	15,2688

*preparat Encorton, tabl. 1 mg, jest refundowany przy ryczałtowej odpłatności świadczeniobiorcy i limicie finansowania niższym niż 3,20 PLN, co skutkuje pełną odpłatnością świadczeniobiorcy

Wnioskowanie na temat opłacalności Hydrocortisonum-SF względem technologii opcjonalnych przy przyjęciu najniższej ceny jednostkowej komparatorów zmienia się wyłącznie dla perspektywy wspólnej w przypadku porównania z deksametazonem – cena progowa jest wówczas niższa niż wnioskowana cena zbytu netto ().

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Podsumowanie analizy wpływu na budżet

Wielkość populacji docelowej (w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku Wielkość populacji docelowej (w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku) oszacowano na poziomie od 1 425 osobolat w pierwszym roku refundacji do 4 222 osobolat w trzecim roku refundacji. Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych wyliczenia te oparto na danych sprzedażowych hydrokortyzonu w Polsce.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ o ok. ████████ PLN w 1. roku (2015 r.), ████████ PLN w 2. roku (2016 r.) i ████████ PLN w 3. roku (2017 r.) refundacji. W perspektywie wspólnej decyzja ta wygeneruje oszczędności wynoszące odpowiednio ok. ████████ PLN, ████████ PLN i ████████ PLN w kolejnych latach.

W scenariuszu minimalnym wydatki NFZ będą mniejsze w 1 roku o ok. ████████ PLN, natomiast w kolejnych latach odpowiednio ok. ████████ PLN w 2. roku i ████████ PLN w 3. roku. W scenariuszu maksymalnym wzrost wydatków wyniesie odpowiednio ████████ PLN w 1. roku i ████████ PLN w 2. i 3. roku.

Podstawowe źródło niepewności wyników analizy to zdaniem Agencji pominięcie możliwości przejścia przez wnioskowaną technologię części rynku obecnie refundowanych glikokortykosteroidów, a także powiększenia leczonej populacji o tych pacjentów, którzy z powodów ekonomicznych do tej pory nie leczyli się lub przyjmowali leki niekonsekwentnie. Błędem w analizie jest nieuwzględnienie w scenariuszu istniejącym samej wnioskowanej technologii, która jest już dostępna w Polsce, a uwzględnienie preparatu Cortef, którego import docelowy nie jest dłużej możliwy. Korekta tego błędu ma jednak niewielki wpływ na wyniki analizy. W związku z powyższym przy interpretacji wyników analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim brać pod uwagę pełen zakres możliwych wydatków w scenariuszu minimalnym oraz maksymalnym.

5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF (10 mg hydrokortyzonu; 60 tabl.) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

Populacja i wielkość sprzedaży

Wielkość populacji docelowej, którą stanowią pacjenci z pierwotną lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy, oszacowano poprzez ekstrapolację liczby osobolat terapii z wykorzystaniem dostępnych preparatów hydrokortyzonu do stosowania ogólnego, zakładając (na podstawie wyników badania kwestionariuszowego wśród 4 ekspertów klinicznych), iż pacjenci stosujący te preparaty stanowią większość analizowanej populacji. Uwzględniono w tym celu dane IMS Health Poland na temat sprzedanych opakowań Hydrocortisonum Jelfa od stycznia 2013 do września 2014 r. oraz informacje na temat pozytywnie rozpatrzonych wniosków o import docelowy preparatu Cortef, uzyskane od Ministerstwa Zdrowia.

Do obliczeń przyjęto dawkowanie hydrokortyzonu uzyskane w badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym wśród ekspertów klinicznych (23,(3) mg/dzień w ramach scenariusza najbardziej prawdopodobnego, 7,5 mg/dzień w ramach scenariusza maksymalnego oraz 40 mg/dzień w ramach scenariusza minimalnego). Uwzględniono też uzyskany z tego samego źródła odsetek obu preparatów stosowany w analizowanym wskazaniu. Oszacowano także odsetek preparatu Cortef o mocy 10 mg wśród wszystkich preparatów Cortef w imporcie docelowym, jako że u dzieci w 1. roku życia stosowane są tabletki o mocy 5 mg. Pozwoliło to na przyjęcie odsetka pacjentów w 1. roku życia wśród wszystkich pacjentów (na podstawie danych z badania przekrojowego z Francji) i odniesiono tę wartość do populacji leczonej Cortef. Przy wyznaczaniu liczby osobolat terapii Cortef wzięto pod uwagę tylko preparaty o mocy 10 mg.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono też trend zmiany liczby osobolat terapii produktem Cortef, natomiast pominięto trend dla Hydrocortisonum Jelfa (ze względu na nieosiągnięcie istotności statystycznej dla zmiennej objaśniającej w postaci przedziału czasowego, tj. kwartału). Uwzględniono natomiast zmienność cykliczną (kwartalną) użycia Hydrocortisonum Jelfa. W ramach analizy wrażliwości testowano brak trendu dla Cortef i obecność trendu dla Hydrocortisonum Jelfa.

Stopień przejścia rynku sprzedaży Hydrocortisonum Jelfa przez wnioskowaną technologię w przypadku objęcia jej refundacją ustalono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, w którym zapytano ekspertów o stopień przekwalifikowania się ich pacjentów na stosowanie Hydrocortisonum-SF; uzyskany

Średni odsetek wyniósł [] i został przyjęty w scenariuszu podstawowym. Przejęcie rynku Cortef 10 mg ustalono na [] ze względu na brak możliwości jego importu docelowego.

Perspektywa

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ), świadczeniobiorcy oraz wspólna (NFZ i świadczeniobiorcy).

Horizont czasowy

3 lata (okres 01.01.2015 r. do 31.12.2017 r.).

Kluczowe założenia

W analizie wnioskodawcy przyjęto następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakładający brak refundacji preparatu Hydrocortisonum-SF,
- scenariusz nowy – zakładający, że lek Hydrocortisonum-SF zostanie objęty refundacją w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej przy 30% poziomie odpłatności świadczeniobiorcy.

Wnioskodawca argumentując za utworzeniem odrębnej grupy limitowej wskazuje na brak refundowanych odpowiedników dla wnioskowanej technologii oraz preferencyjne wykorzystanie hydrokortyzonu w analizowanym wskazaniu. O braku możliwości zakwalifikowania Hydrocortisonum-SF do jednej z grup zawierających podawane doustnie glikokortykosteroidy (81.2 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego, 82.3 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon, 82.4 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon, 82.5 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison, 82.6 Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon) świadczą według wnioskodawcy:

- tylko częściowo pokrywający się zakres wskazań,
- odmienne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne,
- brak możliwości ustalenia równoważnych dawek substancji w analizowanym wskazaniu w celu zapewnienia takiego samego kosztu jednostkowego terapii,
- obecna w ChPL innych glikokortykosteroidów informacja, iż lekiem pierwszego wyboru w niedoczynności kory nadnerczy jest hydrokortyzon.

Ponadto wskazano na dotychczasową praktykę Ministra Zdrowia, polegającą na kwalifikacji glikokortykosteroidów do osobnych grup limitowych.

Wariant minimalny i maksymalny

Oszacowania w wariantach minimalnym i maksymalnym oparto na skrajnych wartościach dobowej dawki hydrokortyzonu, odsetka wykorzystania dostępnych preparatów w analizowanym wskazaniu, odsetka preparatu Cortef o mocy 10 mg wśród wszystkich preparatów Cortef, docelowego stopnia przejścia rynku Hydrocortisonum Jelfa przez wnioskowaną technologię oraz stopnia osiągnięcia docelowego przejścia rynku w poszczególnych latach analizy.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty preparatów hydrokortyzonu (refundacji w przypadku NFZ, zakupu w przypadku świadczeniobiorców),
- koszty dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji (koszt specjalistycznej opieki ambulatoryjnej).

W analizie wykorzystano koszty jednostkowe oszacowane w AE.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjęcia alternatywnych założeń i wartości parametrów z wariantu podstawowego:

- dawkowanie hydrokortyzonu na poziomie DDD,
- alternatywne wartości ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa:
 - średnią ważoną z bazy KS-BLOS,
 - na podstawie bazy mp.pl,
 - na podstawie bazy PHARMINDEX,
- brak wskaźnika sezonowości przy ekstrapolacji liczby osobołat terapii Hydrocortisonum Jelfa,
- obecność trendu przy ekstrapolacji liczby osobołat terapii Hydrocortisonum Jelfa,

- brak trendu dla wielkości rynku i 7 okresów w cyklu przy ekstrapolacji liczby osobołat terapii Hydrocortisonum Jelfa,
- brak trendu przy ekstrapolacji liczby osobołat terapii Cortef.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia analizy:

- Brak opublikowanych informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji i oszacowanie kosztów dodatkowej opieki na podstawie badania kwestionariuszowego.
- Brak precyzyjnych danych dotyczących wielkości populacji pacjentów w analizowanym stanie klinicznym; charakter uwzględnionych źródeł informacji i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy.
- Nieodnalezienie analogicznych analiz wpływu na budżet w warunkach polskich.

5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 27. 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?	?	Brak wiarygodnego źródła danych dotyczących wielkości populacji pacjentów. Wnioskodawca zaznaczył, że w wyniku braku danych epidemiologicznych, do oszacowania populacji wykorzystano dane sprzedażowe. Agencja zauważyła, że wnioskodawca uwzględnił w oszacowaniu populacji wyłącznie pacjentów stosujących obecnie preparaty hydrokortyzonu (nie uwzględniono chorych leczonych innymi preparatami mimo, że jeden z ankietowanych ekspertów wskazał, że u 20% osób u których można by zastosować technologię wnioskowaną obecnie stosowany jest metyloprednizolon).
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęto 3-letni horyzont czasowy.
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?	NIE	Analiza nie bierze pod uwagę refundowanych kortykosteroidów. Natomiast w scenariuszu istniejącym analizie uwzględniono preparat Cortef, mimo że w chwili obecnej jego import docelowy nie jest już możliwy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Po objęciu refundacją wnioskowanego leku w scenariuszu nowym, Hydrocortisonum-SF przejmie udziały nier refundowanego preparatu Hydrocortisonum Jelfa oraz Cortef dostępnego w ramach importu docelowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Nie uwzględniono innych preparatów mimo, że jeden z ankietowanych ekspertów wskazał, że u 20% osób u których można by zastosować technologię wnioskowaną obecnie stosowany jest metyloprednizolon). Nie wzięto także pod uwagę możliwości zwiększenia użycia preparatów hydrokortyzonu wynikającego z podjęcia leczenia przez osoby obecnie nieleczące się ze względów finansowych (możliwość wskazana przez ekspertów klinicznych).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wielkość populacji docelowej oszacowanej przez wnioskodawcę w postaci osobołat jest zbliżona do liczby pacjentów z rozpoznaniem AI odnotowanych przez NFZ. Nie ma jednak możliwości wnioskowania na podstawie danych NFZ, jaka część tych pacjentów mogłaby przyjmować i przyjmowałaby wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Przedstawione przez wnioskodawcę argumenty za utworzeniem nowej grupy limitowej nie odnoszą się wprost do zapisów Ustawy o refundacji. Jednakże, dotychczasowa praktyka Ministerstwa Zdrowia polegała na tworzeniu odrębnych grup limitowych dla poszczególnych glikokortykosteroidów. W ChPL komparatorów (tj. Encorton- prednizon; Medrol- metyloprednizolon; Polcortolon- triamcynolon) wskazane jest również, że to hydrokortyzon powinien być podstawą leczenia w omawianym wskazaniu. Tym samym, przyjęte założenie o utworzeniu nowej grupy limitowej dla wnioskowanego leku wydaje się być zasadne.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Wnioskodawca w przedstawionej analizie nie uwzględnił aktualnie refundowanych i stosowanych we wnioskowanym wskazaniu technologii medycznych, tj. prednizonu, prednizonu, metyloprednizonu, deksametazonu, triamcynolonu. Jednakże, zgodnie z opinią ankietowanych ekspertów klinicznych w Polsce można przyjąć, że leki te nie zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię w wyniku objęcia jej refundacją. Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów refundowany hydrokortyzon zastąpi dotychczas nier refundowany preparat Hydrocortisonum Jelfa. Tym samym nieuwzględnienie aktualnie refundowanych komparatorów nie będzie miało wpływu na inkrementalny wynik analizy BIA.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

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

Wielkość populacji

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w postaci osobolet terapii na podstawie danych sprzedażowych preparatów hydrokortyzonu w Polsce. Liczba ta zdaniem wnioskodawcy odpowiada średniorocznej populacji pacjentów i jest niższa od liczby wszystkich pacjentów leczonych w danym wskazaniu w ciągu roku (jako że do wszystkich pacjentów wliczane są osoby, które w danym roku umierają, oraz osoby, które rozpoczynają w nim leczenie; natomiast udział takich osób w średniej rocznej liczbie pacjentów w przybliżeniu wynosi zero). Wartość ta pozwala jednak na lepsze oszacowanie oczekiwanej wielkości sprzedaży wnioskowanej technologii. Argumentem przemawiającym za takim postępowaniem było również założenie, że lek Hydrocortisonum-SF będzie stosowany wyłącznie u pacjentów leczonych dotychczas innymi preparatami hydrokortyzonu.

W celu weryfikacji wyliczonej w ten sposób wielkości populacji, Agencja zwróciła się do NFZ o dane dotyczące świadczeń wszystkich rodzajów udzielanych pacjentom, którym sprawozdano rozpoznanie główne: E27, E27.1, E27.2, E27.3, E27.4 w okresie od stycznia 2012 r. do maja 2015 r. W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane w odpowiedzi przez NFZ pismem z dnia 4 sierpnia 2015 r. znak DGL.036.86.2015.W.22942.WIK.

Tabela 28. Dane z NFZ 2012-2015 rok

Kod produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów			
	2012	2013	2014	2015*
Świadczenia wszystkich rodzajów u pacjentów, którym sprawozdano rozpoznanie główne: E27, E27.1, E27.2, E27.3, E27.4				
E27	9 665	9 469	9 973	5 944
E27.1	849	943	1028	677
E27.2	96	103	85	53
E27.3	128	163	182	92
E27.4	587	652	642	380
Łącznie**	10 716	10 673	11 259	6 886

*dane do maja 2015 roku

Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy

**części pacjentów przypisano więcej niż jedno rozpoznanie, w związku z czym wartość łączna nie stanowi sumy wartości z poprzednich wierszy

E27 - Inne zespoły z nadczynnością kory nadnerczy

E27.1 - Pierwotna niewydolność kory nadnerczy

E27.2 - Przełom addisonoidalny

E27.3 - Niedoczynność kory nadnerczy polekowa

E27.4 - Inne i nie określone przyczyny niedoczynności kory nadnerczy

Dane NFZ dotyczące leków refundowanych u każdego z tych pacjentów pozwoliły także ustalić, że u ok. 14,8% z nich stosowane były refundowane glikokortykosteroidy (w największym stopniu metyloprednizolon i prednizon).

Uzyskane na podstawie danych NFZ liczby pacjentów w poszczególnych latach są zbliżone, choć zgodnie z założeniami wnioskodawcy nieco wyższe, od przedstawionych w analizie wnioskodawcy osobołat (wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku określono na poziomie ok. 8 tys. osobołat rocznie). Dodatkowo, gdyby wziąć pod uwagę tylko pacjentów niestosujących refundowanych glikokortykoidów (ok. 9,1–9,6 tys. rocznie) różnica ta jeszcze by się zmniejszyła.

Agencja otrzymała 4 opinie od ekspertów klinicznych, w których wskazano informacje na temat wielkości populacji chorych na niedoczynność kory nadnerczy w Polsce:

„Nie ma w Polsce rejestru chorych z pierwotną i wtórną niedoczynnością kory nadnerczy. Dane w piśmiennictwie europejskim są różne. Podaje się, że częstość występowania pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy wynosi 40-140 osób na 1 milion, wtórnej 125-280/milion”

„Częstość występowania pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy to 10-15 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Częstość występowania wtórnej niedoczynności kory nadnerczy to 12,5-28 przypadków na 100 tys. mieszkańców (szacunkowo stałego leczenia może wymagać około 6-7 tysięcy pacjentów)”

- Prof. dr hab. n. med. Andrzej Lewiński, konsultant krajowy w dziedzinie endokrynologii, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych UM w Łodzi

„Częstość występowania niedoczynności kory nadnerczy w krajach cywilizacyjnych wynosi od 93 do 140 na milion mieszkańców (pierwotna niedoczynność kory nadnerczy) i 150-280 na milion mieszkańców (wtórna niedoczynność kory nadnerczy). W mojej opinii liczba ta nie przekracza w Polsce 500 chorych na milion mieszkańców”

- Dr hab. n. med. Elwira Przybylik-Mazurek, konsultant wojewódzki w dziedzinie endokrynologii, Klinika Endokrynologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

„Szacunkowo w woj. Małopolskim rocznie nowych pacjentów wymagających leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem rejestrujemy ok 20 nowych zachorowań. Ogólna liczba to ok. 150 – 200 osób łącznie”

Przedstawione przez ekspertów oszacowania są zbliżone do międzynarodowych wskaźników zapadalności AI.

Analizując powyżej przytoczone wyniki można stwierdzić, że liczba pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy w każdym roku, wynikająca z obliczeń danych uzyskanych od NFZ (ok. 10 tys. chorych), a także z danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia choroby (9 - 16 tys. chorych) oraz informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (6 – 19 tys. chorych), zawierają się w przedziałach wyznaczonych przez minimalne i maksymalne oszacowania populacji docelowej, uwzględnionej w analizie wnioskodawcy w scenariuszu minimalnym i maksymalnym (od 800 do ok 42 tys. osobołat terapii).

Nie mniej jednak, oparcie oszacowań w analizie wnioskodawcy wyłącznie na podstawie danych sprzedażowych leku hydrokortyzon może być obarczone dużą niepewnością. Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie uzyskanej od jednego z ekspertów w badaniu ankietowym informacji, że 20% pacjentów, u których zastosowanie znalazłby Hydrocortisonum-SF, obecnie stosuje metyloprednizolon (będący też najczęściej stosowanym lekiem refundowanym u pacjentów z analizowanym wskazaniem według danych przekazanych przez NFZ). Nie wzięto też pod uwagę możliwości zwiększenia populacji o pacjentów, którzy z pobudek ekonomicznych nie stosowali lub stosowali tylko w ograniczonym stopniu nier refundowany preparat Hydrocortisonum Jelfa. Zdaniem jednego z ekspertów klinicznych, o których opinię poprosiła Agencja, takie okoliczności dotyczą dużej części chorych z przewlekłą niedoczynnością kory nadnerczy.

Zarazem dane uzyskane od NFZ nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można by zastosować wnioskowaną technologię oraz u której zostałaby ona zastosowana w przypadku

objęcia jej refundacją. Rozpoznanie większości pacjentów zaklasyfikowano do kodu ICD-10: E27, czyli inne zaburzenia kory nadnerczy; obejmuje ono także zaburzenia inne niż AI, nie różnicuje też niedoczynności przewlekłej i ostrej. U pacjentów objętych rozpoznaniami E27 stwierdzono także liczne inne choroby, które mogą wpływać na ich leczenie.

Na podstawie danych uzyskanych od URPL, dotyczących sprzedaży preparatu Hydrocortisonum Jelfa w latach 2013–2015 Agencja oszacowała, że wynikająca z nich wielkość sprzedaży tego preparatu jest średnio 217% wyższa niż wg danych IMS Health, wykorzystanych do obliczeń w analizie wnioskodawcy. Różnice te mogą wynikać z odmiennych metod wyliczania wielkości sprzedaży (np. możliwość wielokrotnego naliczania sprzedaży tego samego opakowania między hurtownikami) i nie ma możliwości rozstrzygnięcia, które z nich pozwalają na lepsze oszacowanie wielkości populacji. Niemniej jednak oszacowanie maksymalne populacji w postaci osobolat (ok. 42 tys.) uwzględnione przez wnioskodawcę w scenariuszu maksymalnym jest znacznie wyższe niż jej wielkość uzyskana przy użyciu tych samych metod z wykorzystaniem danych URPL (ok. 18 tys.).

Podsumowując, wielkość populacji docelowej przyjęta przez wnioskodawcę, pomimo wątpliwości dotyczących założeń, na których oparto jej oszacowanie, nie odbiega w znaczącym stopniu od liczby pacjentów z rozpoznaniami zbliżonymi do wnioskowanego wskazania, oszacowanym na podstawie danych NFZ, ani też od wielkości populacji osób z AI, na jaką wskazują międzynarodowe wskaźniki epidemiologiczne. Jej rzeczywista wielkość z dużym prawdopodobieństwem zawiera się w przedziale uwzględnionym przez wnioskodawcę w ramach scenariuszy minimalnego i maksymalnego. W związku z tym, a także z brakiem danych pozwalających na przeprowadzenie bardziej wiarygodnych szacunków, Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych dotyczących tego parametru analizy.

Zastępowane technologie

Wnioskodawca założył, że do grona technologii zastępowanych przez technologię wnioskowaną należą jedynie stosowane dotychczas preparaty hydrokortyzonu, natomiast pacjenci leczeni dotychczas innymi substancjami lub nieleczeni nie podejmą leczenia hydrokortyzonem w przypadku objęcia go refundacją. Zignorowano tym samym informacje uzyskane od jednego z 4 ekspertów biorących udział w badaniu kwestionariuszowym, na którym oparto większość założeń analiz wnioskodawcy. Ekspert ów wskazał na 20% udział pacjentów leczonych metyloprednizolonem wśród chorych, u których możliwe byłoby zastosowanie hydrokortyzonu w tabletkach o mocy 10 mg. 95% przedział ufności dla udziału metyloprednizolonu wyznaczonego na podstawie odpowiedzi wszystkich ekspertów objął wartości z zakresu 0,1%–18,4% (przy średniej 5%), jednak nie przetestowano tego parametru w analizie wrażliwości. Warto podkreślić jest fakt, że wyniki AE wskazują, iż metyloprednizolon jest technologią mniej kosztowną niż wnioskowana. Tym samym nieuwzględnienie możliwości zastąpienia refundowanych glikokortykosteroidów przez wnioskowaną technologię stanowi ograniczenie analizy. Nie mniej jednak, biorąc również pod uwagę opinie ekspertów klinicznych, otrzymane w toku prac nad niniejszą analizą, stwierdzono, że z dużym prawdopodobieństwem wnioskowany lek będzie przejmował udziały w rynku przede wszystkim od aktualnie nierefundowanego preparatu Hydrocortisonum Jelfa. Tym samym, jak również ze względu na brak wiarygodnych danych, zdecydowano o nie przeprowadzaniu obliczeń własnych w zakresie przejęcia udziałów w rynku hydrokortyzonu od innych glikokortykosteroidów.

Technologie uwzględnione w scenariuszu istniejącym

Scenariusz istniejący analizy wnioskodawcy nie uwzględnia okoliczności aktualnych na dzień złożenia wniosku, tj. wprowadzenia do obrotu preparatu Hydrocortisonum-SF. Dostępność na rynku polskim wnioskowanej technologii oznacza brak możliwości importu docelowego preparatu Cortef (tabl. 10 mg), tymczasem scenariusz istniejący w analizie wnioskodawcy przewiduje dalsze stosowanie tego leku na dotychczasowym poziomie (z uwzględnieniem obliczonego trendu). Analiza uwzględniająca aktualną dostępność leków powinna przyjmować w scenariuszu istniejącym brak stosowania (i kosztów) preparatu Cortef i całkowite zastąpienie go przez obecny w sprzedaży w Polsce nierefundowany lek Hydrocortisonum-SF.

Agencja przetestowała wpływ tego założenia na wyniki BIA, z wykorzystaniem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. W obliczeniach w scenariuszu istniejącym założono całkowite przejęcie udziału preparatu Cortef przez Hydrocortisonum-SF. Zmiana taka skutkowałą zwiększeniem inkrementalnej różnicy kosztów między scenariuszem istniejącym i nowym od 5% w 1. roku refundacji do ok. 0,3% w 3. roku. Ze względu na uzyskane tak niewielkie różnice w stosunku do wyników wnioskodawcy, wyliczeń Agencji nie przedstawiono osobno.

Inne parametry przyjęte na podstawie badania ankietowego

Agencja zwraca uwagę na fakt, iż odpowiedzi ekspertów w ramach badania ankietowego wnioskodawcy, będące podstawą wielu przyjętych w analizie parametrów, były często skrajnie różne dla tego samego

pytania (przyjmując nieraz wartości od 0% do 100% w przypadku pytań dotyczących odsetków). Dotyczy to m.in. odsetka preparatu Hydrocortisonum Jelfa stosowanego w analizowanym wskazaniu (zakres 10–100%) czy odsetka pacjentów stosujących preparat Hydrocortisonum Jelfa, u których można będzie zastosować wnioskowaną technologię (0–100%). Ze względu na dużą nieprecyzyjność oszacowań tych parametrów przy ocenie wpływu na budżet należy brać pod uwagę pełen zakres możliwych wydatków w scenariuszu minimalnym oraz maksymalnym.

Odsetek preparatu Cortef o mocy 5 mg

Wnioskodawca założył, że preparat Cortef o mocy 5 mg stosowany jest u dzieci w 1. roku życia, nie podając źródła dla tak przyjętej granicy wieku (zadeklarowane źródło: „informacje uzyskane od Zamawiającego”). Parametr ten ma jednak znikomy wpływ na wyniki analizy.

Inne leki stosowane przez pacjentów z AI

U wielu pacjentów z AI stosowana jest także terapia mineralokortykosteroidowa (fludrokortyzonem) i androgenowa (dehydropiandrosteronem). Koszty tego leczenia nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy, zatem analiza ta nie przedstawia pełnych kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji. Jednakże nie ma podstaw, żeby uznać, że koszty tej terapii różniłyby się między scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym, zatem nie wpłynęłyby one na wyniki inkrementalne analizy.

5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.4.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

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

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wyrażona w osobolatach

Populacja	Liczba osobolat terapii
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1 (2015): 13 993 (min. 8 171, max. 43 488) Rok 2 (2016): 13 986 (min. 8 164, max. 43 485) Rok 3 (2017): 13 976 (min. 8 154, max. 43 471)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1 (2015): 8 053 (min. 824, max. 41 986) Rok 2 (2016): 8 046 (min. 818, max. 41 983) Rok 3 (2017): 8 038 (min. 811, max. 41 969)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1 (2015): 1 425 (min. 44, max. 18 802) Rok 2 (2016): 2 824 (min. 65, max. 37 579) Rok 3 (2017): 4 222 (min. 113, max. 37 565)

Powyższe oszacowania oparto na danych dotyczących sprzedaży Hydrocortisonum Jelfa i importu docelowego preparatu Cortef.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Perspektywa NFZ			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)	■	■	■
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	■	■	■
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	■■■	■■■	■■■
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	■■■	■■■	■■■
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	■■■	■■■	■■■
ŁĄCZNIE	■■■	■■■	■■■
Perspektywa wspólna			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)	■	■	■
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	■■■	■■■	■■■
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	■■■	■■■	■■■
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	■■■	■■■	■■■

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji			
ŁĄCZNIE			

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Perspektywa NFZ			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)			
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)			
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)			
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji			
ŁĄCZNIE			
Perspektywa wspólna			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)			
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)			
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)			
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji			
ŁĄCZNIE			

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne - wariant podstawowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Perspektywa NFZ			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	0	0	0
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-14 970	-9 041	-3 062
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-1 663	-1 005	-340
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0	0
ŁĄCZNIE			
Perspektywa wspólna			
Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	-485 851	-974 489	-1 457 553
Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-15 556	-9 394	-3 182
Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-990	-598	-202
Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0	0
ŁĄCZNIE			

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ o ok. [] PLN w 1. roku (2015 r.), [] PLN w 2. roku (2016 r.) i [] PLN w 3. roku (2017 r.) refundacji. W przypadku perspektywy wspólnej, decyzja ta wygeneruje oszczędności wynoszące odpowiednio ok. [] PLN, [] PLN i [] PLN w kolejnych latach.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016	2017
Perspektywa NFZ			
Wariant minimalny	Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)		
	Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	0	0
	Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-21 423	-12 938
	Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-6 703	-4 048
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0

Kategoria kosztów		2015	2016	2017
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa wspólna			
	Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
	Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	-16 285	-32 663	-65 140
	Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-22 261	-13 444	-4 553
	Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-3 988	-2 408	-816
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0	0
ŁĄCZNIE				
Wariant maksymalny	Perspektywa NFZ			
	Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
	Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	0	0	0
	Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-5 319	-3 212	-1 088
	Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-101	-61	-21
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0	0
	ŁĄCZNIE			
	Perspektywa wspólna			
	Koszt Hydrocortisonum-SF (analizowane wskazanie)			
	Koszt Hydrocortisonum Jelfa (analizowane wskazanie)	-2 086 171	-4 184 308	-4 172 342
	Koszt Cortef 10 mg (analizowane wskazanie)	-5 527	-3 338	-1 130
	Koszt Cortef 10 mg (inne wskazania)	-60	-36	-12
	Koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji	0	0	0
	ŁĄCZNIE			

W wariantcie minimalnym analizy wykazano, że objęcie refundacją Hydrocortisonum-SF będzie się wiązało ze zmniejszeniem kosztów ponoszonych przez NFZ o ok. [redacted] PLN w 1. roku refundacji natomiast zwiększeniem ich w kolejnych 2 latach odpowiednio o ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN. W tym wariantcie w perspektywie wspólnej odnotowane zostaną oszczędności wielkości ok. [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN w 3 pierwszych latach refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ o ok. [redacted] PLN w 1. roku i [redacted] PLN w roku 2. i 3. refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej decyzja ta spowoduje oszczędności w wysokości ok. [redacted] PLN w roku 1., ok. [redacted] PLN w 2. roku i [redacted] PLN w 3. roku.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której przetestował 8 alternatywnych wariantów, polegających na przyjęciu dawkowania hydrokortyzonu na poziomie DDD, przyjęciu ceny detalicznej Hydrocortisonum Jelfa na podstawie tylko jednego źródła dla każdej z trzech baz, braku wskaźników sezonowości, uwzględnieniu trendu wielkości rynku Hydrocortisonum Jelfa, braku trendu dla Hydrocortisonum Jelfa i 7 okresów w cyklu oraz pominięciu trendu dla Cortef. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie wpłynął w znaczącym stopniu na wydatki inkrementalne NFZ (w każdym wariantcie względna zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego była mniejsza niż o 10%).

5.4.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych Agencji. Jednakże, ze względu na opisane w powyższych rozdziałach niepewności oszacowań, przy interpretacji wyników analizy wpływu na budżet należy brać pod uwagę pełen zakres możliwych wydatków, a nie wynik w wariantcie podstawowym.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano dwa rozwiązania zapewniające oszczędności wystarczające na pokrycie wzrostu wydatków NFZ w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii. Oba opierają się na wprowadzeniu odpowiedników dla leków, dla których wygasa ochrona patentowa. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy o refundacji, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Pierwsze rozwiązanie dotyczy preparatu Valcyte (walgancyklowir), którego ochrona patentowa wygasła 1 października 2014 r., i polega na wprowadzeniu do refundacji nowych preparatów walgancyklowiru. Dwa produkty generyczne z tą substancją czynną są już zarejestrowane w Polsce: Valganciclovir Teva i Ceglar. Założono, że Obwieszczenie MZ wprowadzające powyższe odpowiedniki, wejdzie w życie 1 lipca 2015 r. Ustalenie limitu refundacji w grupie limitowej na poziomie ceny zbytu netto odpowiednika wynoszącej 75% ceny preparatu Valcyte prowadziłoby do redukcji wydatków NFZ o 24,893%.

Rozwiązanie drugie polega na objęciu refundacją odpowiedników preparatu Synagis (paliwizumab), którego ochrona patentowa wygasa 9 sierpnia 2015 r. Założono wejście w życie Obwieszczenia MZ wprowadzającego takie odpowiedniki 1 stycznia 2016 r. Przy zakwalifikowaniu odpowiedników do wspólnej grupy limitowej z lekiem oryginalnym zaistniałaby sytuacja analogiczna do przedstawionej w pierwszym rozwiązaniu, przy czym mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), założono, że wprowadzenie tańszego odpowiednika paliwizumabu spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika.

W przypadku braku zastosowania art. 13 pkt. 6 Ustawy o refundacji, dla biopodobnych preparatów paliwizumabu proponowane jest skłonienie wnioskodawcy za lek biopodobny do zadeklarowania wysokich dostaw leku i skorelowanie z nią ceny leku. Przy wysokości dostaw dopełniającej 110% obrotu ilościowego grupy limitowej z poprzedniego roku, lek biopodobny, zgodnie z art. 15 ust. 11 Ustawy o refundacji, wyznaczałby limit w grupie. W takim przypadku oczekiwano by redukcji jego ceny o 25% względem leku oryginalnego. W przypadku mniejszej deklaracji dostaw, cenę leku wyznaczono by za pomocą algorytmu: $25\% \times \text{deklarowane pokrycie zapotrzebowania}[\%] / 110\%$, aby zrównoważyć brak obniżenia limitu. Zastosowanie opisanego algorytmu jest także proponowane w sytuacji, gdyby nowe preparaty znalazły się w osobnej grupie limitowej.

Tabela 34. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2015-2017) [PLN]
Refundacja generycznych preparatów walgancyklowiru	14 045 030
Refundacja biopodobnych preparatów paliwizumabu	10 067 033
ŁĄCZNIE	24 112 063

Oszczędności wygenerowane przez wprowadzenie rozwiązań proponowanych przez wnioskodawcę wyniosłyby ok. 24 mln PLN w 3-letnim horyzoncie czasowym odpowiadającym horyzontowi BIA. Kwota ta przewyższa wydatki oszacowane dla scenariusza zakładającego objęcie refundacją wnioskowanej technologii (o ok. 22 mln PLN dla wariantu podstawowego i ok. 15,5 mln PLN dla wariantu maksymalnego BIA).

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych oraz jedną rekomendację refundacyjną. Wszystkie z nich zalecają stosowanie doustnego hydrokortyzonu u pacjentów z AI.

9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 23–24 lipca 2015 r. Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia substytucyjnego w pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Odnaleziono 6 rekomendacji:

- 2 wytyczne międzynarodowe: Endocrine Society 2010, LWPES/ESPE 2002;
- 3 wytyczne europejskie: SEEN 2014, Husebye 2014, Society for Endocrinology 2011;
- 1 wytyczne australijskie: The Royal Children's Hospital Melbourne 2011.

Wszystkie z nich zalecają stosowanie doustnego hydrokortyzonu u pacjentów z AI. Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji znajduje się w rozdziale 3.2.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Tabeli 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu substytucyjnym pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych. Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie w dniu 24 lipca 2015 r., w którego wyniku odnaleziono jedną rekomendację francuską HAS 2008 wraz z aktualizacją z 2013 r. dotyczącą wnioskowanego wskazania, która zaleca refundację hydrokortyzonu.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dotyczące hydrokortyzonu w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS 2008, 2013 Francja	Rekomendacja pozytywna <u>Przedmiot decyzji:</u> Utrzymanie finansowania hydrokortyzonu w tabletkach w leczeniu substytucyjnym glikokortykosteroidami w niewydolności nadnerczy. <u>Uzasadnienie:</u> Brak nowych dowodów, które podważyłyby wcześniejszą decyzję o refundacji hydrokortyzonu. Rekomendowana jest refundacja na poziomie 65%.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 36. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leczenia substytucyjnego w pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Hiszpania	SEEN 2014	+			-
Europa	Husebye 2014	+			-
Wielka Brytania	Society for Endocrinology 2011	+			-
Melbourne	The Royal Children's Hospital Melbourne	+			Dotyczy dzieci.
Międzynarodowe	Endocrine Society 2010	+			-
	LWPES/ESPE 2002	+			-
Rekomendacje refundacyjne					
Francja	HAS 2008, 2013	+			Rekomendacja dotyczy hydrokortyzonu w tej samej postaci i dawce. Zalecany poziom refundacji to 65%.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy



Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Pismem z dnia 23 lipca 2015 roku znak AOTMiT-OT-4350-21/ML/2015, zwrócono się z prośbą do MZ o skierowanie zapytania do wnioskodawcy na temat refundacji wnioskowanego leku w innych państwach UE lub EFTA, w celu sprecyzowania informacji zawartych we wniosku (wnioskodawca we wszystkich rubrykach tabeli wpisał „nie dotyczy”). Do dnia zakończenia prac nad analiza weryfikacyjną, nie otrzymano odpowiedzi w powyższej sprawie.

W opinii Agencji tak przekazanie dane uniemożliwiają ocenę w zakresie dostępności leku na terenie państw UE i EFTA, tj. niemożliwa jest ocena czy wnioskowany lek na dzień złożenia wniosku był dostępny ale nie był refundowany, czy nie został on zarejestrowany w krajach europejskich.

11. Opinie ekspertów

Tabela 38. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Hydrocortisonum-SF w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy

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
	Istnieje konieczność stosowania niższych dawek hydrokortyzonu niż produkowane do tej pory w Polsce tabletki zawierające 20 mg leku. Tabletki te są trudno podzielne, jedynie na dwie części, podczas gdy często jest potrzeba stosowania dawki 5 mg co wymagało by podziału tabletki na 4 części. Z tego powodu pacjenci często przyjmowali zbyt duże dawki co prowadziło do rozwoju zespołu metabolicznego i w następstwie do zwiększenia ryzyka schorzeń sercowo-naczyniowych, a także osteoporozy. Innym stosowanym rozwiązaniem jest przygotowywanie w aptekach kapsulek lub opłatków zawierających po 5 mg hydrokortyzonu. Niekiedy, szczególnie dla dzieci sprowadzano z zagranicy tabletki zawierające 5 lub 10 mg hydrokortyzonu.	Brak odpowiedzi.	Leczenie to jest niezbędne dla życia u chorych z pierwotną i wtórna niedoczynnością kory nadnerczy, ma charakter przewlekły, najczęściej musi być stosowane do końca życia. Leczenie to winno być finansowane ze środków publicznych.
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Pierwotna i wtórna niedoczynność kory nadnerczy to zespół objawów wynikających głównie z niedoboru kortyzolu. Obraz kliniczny i przebieg choroby może być różny i zależy głównie od przyczyny niedoczynności kory nadnerczy, stopnia niedoboru i tempa jego narastania. Najistotniejszą kwestią dotyczącą tych chorych, jest fakt, że w ciężkich przypadkach może rozwinąć się przełom nadnerczowy, będący stanem zagrożenia życia. Stanowi to o bezwzględnej konieczności stosowania leczenia substytucyjnego u tych chorych.	-	Tożsame z argumentami za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych.
	Bezwzględnie tak (dla pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy jest to lek niezbędny do życia i normalnego funkcjonowania w społeczeństwie)	Brak odpowiedzi.	Możliwe będzie łatwiejsze i bezpieczniejsze dla chorych dawkowanie tego ważnego dla życia hormonu.
Dr hab. Elwira Przybulik-Mazurek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii	Duża grupa chorych wymagających przewlekłego leczenia substytucyjnego.	Brak odpowiedzi.	Pacjenci wymagający leczenia substytucyjnego Hydrocortisonem zazwyczaj mają ograniczone możliwości zarobkowania i ograniczone możliwości finansowe. Zdarzają się sytuacje, że w związku z tym nie wykupują leku lub samowolnie zmniejszają dawkę leku.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF, hydrocortisonum, tabletki, 10 mg, kod EAN 5909991218140, we wskazaniu: leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, został przekazany do Agencji dnia 1 lipca 2015 r. pismem znak PLR.4600.1728.2015.BR w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawę prawną stanowił art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Problem zdrowotny

Niedoczynność kory nadnerczy (AI) to zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, przede wszystkim kortyzolu. O pierwotnej AI mówi się w przypadku uszkodzenia nadnerczy, zaś o niedoczynności wtórnej, kiedy jest ona wynikiem uszkodzenia lub nieprawidłowej funkcji przysadki mózgowej.

Rzeczowość AI w Europie wynosi ok. 100–280/1 000 000, a zapadalność: ok. 5–20/1 000 000/rok. Zaburzenie to częściej występuje u kobiet.

W większości (80–90%) przypadków przyczyną pierwotnej AI jest choroba Addisona, czyli przewlekłe, autoimmunologiczne zapalenie nadnerczy. Główne przyczyny wtórnej AI to hamowanie zwrotne ACTH w toku przewlekłej kortykoterapii, interwencje lecznicze w guzach przysadki i okołosierdziowych oraz autoimmunizacja.

Podstawą terapii jest leczenie substytucyjne wyrównujące niedobory hormonalne. Substytucję glikokortykosteroidową stosuje się zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej AI. Najczęściej podaje się w tym celu hydrokortyzon, w niektórych przypadkach można też zastosować inne glikokortykosteroidy, np. prednizon lub prednizolon.

Nieleczona AI prowadzi do śmierci. W przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia substytucyjnego nie powinna ona wpływać na długość życia, jednak istnieją badania wskazujące na większą śmiertelność wśród pacjentów z pierwotną AI w porównaniu z populacją ogólną.

Interwencja

Hydrokortyzon jest farmaceutyczną postacią kortyzolu, hormonu wydzielanego przez korę nadnerczy należącego do grupy kortykosteroidów. Wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, wywierając szeroki wpływ na metabolizm, układ odpornościowy (działanie przeciwzapalne) i gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu.

Hydrocortisonum-SF jest wskazany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy, a także przed operacjami i podczas poważnych urazów lub chorób u pacjentów z rozpoznaną niewydolnością kory nadnerczy lub niepewną rezerwą hormonów kory nadnerczy.

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie w zależności od stanu klinicznego pacjenta, nasilenia choroby i reakcji pacjenta na leczenie. Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Dawki powinny być wielokrotnością 10 mg (tzn. 10 mg, 20 mg, 30 mg itd.). W przewlekłej AI zwykle zalecana dawka wynosi 20–30 mg na dobę, czasami podawana razem z 4–6 g chlorku sodu lub 50–300 mikrogramów fludrokortyzonu na dobę.

Komparator

W analizie klinicznej wnioskodawca jako komparator dla produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon stosowany doustnie w postaci tabletek) wybrał hydrokortyzon w postaci tabletek. Tak zdefiniowany komparator jest tożsamy z ocenianą interwencją. Ponadto nie został spełniony wymóg porównania z refundowanym komparatorem.

Należy zauważyć, że istnieje szereg leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. Spośród nich wnioskodawca zasadnie odrzucił Celestone (betametazon) ze względu na dożylną drogę podania, a także związane z tym inne zastosowanie leku (*w krótkotrwałym leczeniu objawowym różnych ciężkich schorzeń w celu złagodzenia ich przebiegu, m.in. pierwotna i wtórna niedoczynność kory nadnerczy, ostra niewydolność kory nadnerczy*). Nie wykazał jednak, aby niemożliwe było zastosowanie pozostałych refundowanych substancji (prednizonu, prednizolonu, deksametazonu, metyloprednizolonu) we wnioskowanym wskazaniu.

Jako argumenty na rzecz ich odrzucenia wnioskodawca wskazał, iż hydrokortyzon jest od nich skuteczniejszy i bezpieczniejszy, jednak powinno to zostać wykazane w analizie klinicznej.

Alternatywne technologie medyczne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych, dotyczących leczenia substytucyjnego w pierwotnej lub wtórnej niedoczynności kory nadnerczy odnaleziono 6 publikacji, w tym 2 wytyczne międzynarodowe: Endocrine Society 2010, LWPES/ESPE 2002; 3 wytyczne europejskie: SEEN 2014, Husebye 2014, Society for Endocrinology 2011; 1 wytyczne australijskie: The Royal Children's Hospital Melbourne 2011.

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie hydrokortyzonu u pacjentów z AI. Ponadto część wytycznych rekomenduje długodziałające glikokortykosteroidy (prednizon, prednizolon, deksametazon) lub octan kortyzonu.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej odnalazł tylko jedno badanie Benson 2012 (spośród 19 badań pierwotnych włączonych do przeglądu ogółem) odpowiadające analizowanemu problemowi decyzyjnemu, którego wyniki nie zostały jednak w pełni przedstawione. W ramach kontrolnego wyszukiwania Agencja odnalazła 4 dodatkowe badania o niższej wiarygodności, porównujące hydrokortyzon względem prednizonu lub prednizolonu stosowanych w populacji z pierwotną i/lub wtórną niewydolnością kory nadnerczy - Koetz 2012, Bleicken 2008, Jódar 2002, Valero 1994.

Odnalezione badania bezpośrednio porównujące hydrokortyzon z prednizonem i prednizolonem wskazują na przewagę hydrokortyzonu nad oboma komparatorami w niektórych punktach końcowych dotyczących jakości życia i gęstości mineralnej kości, jednak ze względu na niską jakość tych badań i ich liczne ograniczenia, wyniki te należy traktować z ostrożnością. W większości punktów końcowych nie wykazano IS różnic między interwencjami. W badaniach brak jest też wystarczającej oceny profilu bezpieczeństwa związanego ze stosowaniem technologii wnioskowanej.

W randomizowanym badaniu Benson 2012 wykazano wyższą jakość życia w grupie pacjentów otrzymujących hydrokortyzon 2 razy dziennie w schemacie 10-0-5-0 mg względem schematu 10-5-0-5 mg. Przy ocenie tego samego punktu końcowego wykazano także przewagę hydrokortyzonu w schemacie 10-0-5-0 mg względem prednizonu 5-0-0-0 mg. W ocenie samopoczucia w skali Bf-S wykazano, że pacjenci leczeni w schemacie 10-5-0-5 mg odczuwali większe zadowolenie z życia w porównaniu z pacjentami leczonymi w schemacie 10-0-5-0 mg oraz leczonymi prednizonem 5-0-0-0 mg.

W badaniu Bleicken 2008 wykazano IS wyższą wartość wskaźnik Z-score dla bólu ciała (wskazującą na mniejszy ból) w kwestionariuszu SF-36 w grupie chorych z pierwotną AI leczonych hydrokortyzonem w porównaniu z pacjentami leczonymi prednizolonem.

Pacjenci leczeni hydrokortyzonem w badaniu Koetz 2012 w ocenie gęstości mineralnej kości (BMD) mieli IS wyższy Z-score (wskazujący na większą BMD) w obrębie kręgosłupa lędźwiowego oraz szyjki kości udowej w porównaniu do pacjentów leczonych prednizolonem. W badaniu tym nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi terapiami w zakresie występowania złamań.

W badaniu Jódar 2002 nie odnotowano IS różnic między pacjentami leczonymi hydrokortyzonem i prednizonem w zakresie BMD, natomiast zaobserwowano IS większy odsetek pacjentów z osteoporozą w grupie leczonej prednizonem.

Również w badaniu Valero 1994 nie wystąpiły IS różnice między osobami leczonymi hydrokortyzonem i prednizonem pod względem BMD. Choć wykazano, że długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami wiąże się z ryzykiem wystąpienia osteoporozy, różnice między grupami (19% pacjentów z osteoporozą w grupie hydrokortyzonu vs 33,3% w grupie prednizonu) nie były istotne statystycznie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Z uwagi na brak dostatecznych dowodów naukowych wykazujących, że efekty zdrowotne dla technologii wnioskowanej są wyższe względem komparatorów oraz przyjętym w związku z tym założeniem o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie, dla porównania hydrokortyzonu z innymi glikokortykosteroidami refundowanymi w Polsce w omawianym wskazaniu przeprowadzona została analiza minimalizacji kosztów.

Przeprowadzona analiza wykazała, iż z perspektywy NFZ koszty stosowania wnioskowanej technologii są mniejsze niż preparatu Cortef (hydrokortyzon), deksametazonu i triamcynolonu; większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu. Natomiast z perspektywy wspólnej koszty wnioskowanej technologii są: mniejsze niż preparatów Hydrocortisonum Jelfa i Cortef, deksametazonu i triamcynolonu; większe niż prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Ceny progowe wyznaczone przy zrównaniu kosztów/wskaźników CER wskazują na opłacalność wnioskowanej technologii z względem preparatu Cortef, deksametazonu i triamcynolonu z perspektywy NFZ i wspólnej, a także na jej opłacalność względem Hydrocortisonum Jelfa z perspektywy wspólnej. Równocześnie proponowana cena progowa zbytu netto () znajduje się powyżej wartości progowej względem prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Analiza wrażliwości wykazała, że do zmiany wnioskowania prowadzi przyjęcie alternatywnych wartości dwóch parametrów: ceny Hydrocortisonum Jelfa (względem tego leku z perspektywy wspólnej) i dawki równoważnej triamcynolonu (względem tego leku z perspektywy NFZ i wspólnej). W obu przypadkach zmiana taka prowadzi do uzyskania ceny progowej niższej niż proponowana cena zbytu netto Hydrocortisonum-SF.

Dodatkowo Agencja przeprowadziła obliczenia własne jako wariant analizy wrażliwości, w których uwzględnione zostały minimalne ceny jednostkowe refundowanych komparatorów (tzn. uwzględniono tylko ten preparat danej substancji, który cechuje najniższa cena jednostkowa). Uzyskane w ten sposób wyniki zmieniły wnioskowanie na temat opłacalności wnioskowanej technologii tylko względem deksametazonu z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wielkość populacji docelowej (w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku Wielkość populacji docelowej (w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku) oszacowano na poziomie od 1 425 osobołat w pierwszym roku refundacji do 4 222 osobołat w trzecim roku refundacji. Ze względu na brak wiarygodnych danych epidemiologicznych wyliczenia te oparto na danych sprzedażowych hydrokortyzonu w Polsce.

Wyniki analizy inkrementalnej wskazują, że w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym objęcie refundacją wnioskowanego leku spowoduje wzrost kosztów NFZ o ok. PLN w 1. roku (2015 r.), PLN w 2. roku (2016 r.) i PLN w 3. roku (2017 r.) refundacji. W perspektywie wspólnej decyzja ta wygeneruje oszczędności wynoszące odpowiednio ok. PLN, PLN i PLN w kolejnych latach.

W scenariuszu minimalnym wydatki NFZ będą mniejsze w 1 roku o ok. PLN, natomiast w kolejnych latach odpowiednio ok. PLN w 2. roku i PLN w 3. roku. W scenariuszu maksymalnym wzrost wydatków wyniesie odpowiednio PLN w 1. roku i PLN w 2. i 3. roku.

Podstawowe źródło niepewności wyników analizy to zdaniem Agencji pominięcie możliwości przejęcia przez wnioskowaną technologię części rynku obecnie refundowanych glikokortykosteroidów, a także powiększenia leczonej populacji o tych pacjentów, którzy z powodów ekonomicznych do tej pory nie leczyli się lub przyjmowali leki niekonsekwentnie. Błędem w analizie jest nieuwzględnienie w scenariuszu istniejącym samej wnioskowanej technologii, która jest już dostępna w Polsce, a uwzględnienie preparatu Cortef, którego import docelowy nie jest dłużej możliwy. Korekta tego błędu ma jednak niewielki wpływ na wyniki analizy. W związku z powyższym przy interpretacji wyników analizy wpływu na budżet należy przede wszystkim brać pod uwagę pełen zakres możliwych wydatków w scenariuszu minimalnym oraz maksymalnym.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wnioskodawca nie przeprowadził wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych. Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie w dniu 24 lipca 2015 r., w którego wyniku odnaleziono jedną rekomendację francuską HAS 2008 wraz z aktualizacją z 2013 r. dotyczącą wnioskowanego wskazania, która zaleca refundację hydrokortyzonu.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Ambroziak	Ambroziak U, Bednarczuk T. Medycyna Praktyczna http://www.mp.pl/pacjent/choroby/79807,niedoczynosc-kory-nadnerczy
Bancos 2014	Bancos I; Hahner J, Tomlinson J, Arlt W Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol , S2213-8587(14) 2014
Benson 2012	Benson S1, Neumann P. i in. Effects of standard glucocorticoid replacement therapies on subjective well-being: a randomized, double-blind, crossover study in patients with secondary adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2012 Nov;167(5):679-85.
Bleicken 2008	Bleicken B, Hahner S. i in. Impaired subjective health status in chronic adrenal insufficiency: impact of different glucocorticoid replacement regimens. Eur J Endocrinol. 2008 Dec;159(6):811-7.
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydrocortisonum-SF
Endocrine Society 2010	Speiser P.W., Azziz R. i in. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60.
Forss 2012	Forss M, Batcheller G. i in. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey. BMC Endocr Disord. 2012 Jun 13;12:8
HAS 2008, 2013	HYDROCORTISONE ROUSSEL 10 mg, comprimé sécable. B/25, HAS
Husebye 2014	Husebye E.S., Allolio B. i in. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014 Feb;275(2):104-15.
Johannsson 2015	Johannsson G, Skrtic S i in. Improving outcomes in patients with adrenal insufficiency: a review of current and future treatments. Curr Med Res Opin. 2014 Sep;30(9):1833-47.
Jódar 2002	Jódar E, Valdepeñas MP i in. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 2003 May;58(5):617-20.
Koetz 2012	Koetz KR, Ventz M. i in. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy.
Liu 2013	Liu D, Ahmet A i in. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Aug 15;9(1):30.
LWPES/ESPE 2002	Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Sep;87(9):4048-53.
Nicolas 2013	Nicolas C. Nicolaidis, M.D., George Chrousos, Adrenal Insufficiency 2013 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279083/
NIH 2014	Adrenal Insufficiency and Addison's Disease, http://www.nidck.nih.gov/health-information/health-topics/endocrine/adrenal-insufficiency-addisons-disease/Pages/fact-sheet.aspx
Papierska 2008	Papierska L., Pierwotna autoimmunologiczna niedoczynność kory nadnerczy, Borgis - Postępy Nauk Medycznych 2/2008, s. 132-137 http://www.czytelniamedyczna.pl/2811,pierwotna-autoimmunologiczna-niedoczynosc-kory-nadnerczy.html
Rekomendacja 21/2013	nr Rekomendacja nr 21/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wrodzony przerost nadnerczy z utratą soli http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/011/REK/RP_21_2013_Cortef.pdf
Rekomendacja 22/2013	nr Rekomendacja nr 22/2013 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 lutego 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon), tabletki 10 mg, we wskazaniu: wielohormonalna niedoczynność przysadki http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/012/REK/RP_22_2013_Cortef.pdf
Sarafoglou 2014	Sarafoglou K, Addo OY i in. Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia-the Minnesota cohort. J Pediatr. 2014 May;164(5):1141-1146.e1.
SEEN 2014	de Miguel Nova P., Vela E.T. i in. Guidelines for the diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the adult. Endocrinol Nutr. 2014 Sep;61 Suppl 1:1-35.
Society for Endocrinology 2011	Rajasekaran S., Vanderpump M. i in. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Jan;74(1):9-20.
Stanowisko Rady Przejrzystości 28/2013	nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wrodzonego przerostu nadnerczy z utratą soli http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/011/SRP/U_4_47_130204_stanowisko_28_Cortef_hydrokortyzon.pdf
Stanowisko Rady Przejrzystości 29/2013	nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2013 z dnia 4 lutego 2013 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Cortef (hydrokortyzon) we wskazaniu: leczenie wielohormonalnej niedoczynności przysadki http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/012/SRP/U_4_48_130204_stanowisko_29_Cortef_hydrokortyzon.pdf

The Royal Children's Hospital Melbourne 2011	http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Adrenal_insufficiency_8211_steroid_replacement_before_and_after_surgery_or_procedure_requiring_GA/ (dostęp 24.07.2015 r.)
Tomlinson 2001	Tomlinson JW, Holden N i in. Association between premature mortality and hypopituitarism. Lancet. 2001 Feb 10;357(9254):425-31.
Valero 1994	Valero MA, Leon M i in. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. Bone Miner. 1994 Jul;26(1):9-17.

14. Załączniki

- Zał. 1.** [REDACTED] *Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, Analiza problemu decyzyjnego (APD), Kraków, kwiecień 2015*
- Zał. 2.** [REDACTED] *Hydrocortisonum-SF® (hydrokortyzon, tabletki) stosowany w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań, Kraków, kwiecień 2015;*
- Zał. 3.** [REDACTED] *Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, Analiza ekonomiczna, Kraków, kwiecień 2015;*
- Zał. 4.** [REDACTED], *Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Kraków, kwiecień 2015;*
- Zał. 5.** [REDACTED], *Stosowanie produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF® (60 tabletek po 10 mg hydrokortyzonu) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności*
- Zał. 6.** *Dodatkowe wyliczenia do analizy ekonomicznej (przesłane wraz z uzupełnieniem do wymagań minimalnych).*