



## Rekomendacja nr 72/2015

z dnia 10 września 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:**  
**Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt., kod**  
**EAN:5909991218140 stosowanego w leczeniu substytucyjnym**  
**w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy**

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt., stosowanego w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, w ramach odrębnej grupy limitowej, z 30% poziomem odpłatności dla pacjenta, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wskazuje na zasadność finansowania wnioskowanej technologii. Substytucja glikokortykosteroidów w niewydolności kory nadnerczy jest terapią ratującą życie, gdyż brak leczenia prowadzi do zgonu, a prawidłowo stosowana substytucja pozwala na kontrolę choroby i może pozwalać na osiągnięcie długości życia porównywalnej do długości życia osiągananej w populacji ogólnej.

Ocena efektywności klinicznej oparta jest na dowodach naukowych, których wiarygodność metodologiczna jest niska (niewielka populacja, badania nierandomizowane, 1 badanie RCT średniej jakości), należy mieć jednak na uwadze, że praktyka kliniczna wskazuje na stosowanie hydrokortyzonu jako leczenia dającego dobre efekty w rozpatrywanej grupie pacjentów. Określona populacja docelowa wraz z relatywnie niskim kosztem wnioskowanego leku są dodatkowymi argumentami przemawiającymi na korzyść finansowania hydrokortyzonu w przedmiotowym wskazaniu.

Wszystkie odnalezione rekomendacje i wytyczne organizacji międzynarodowych wskazują na stosowanie hydrokortyzonu jako leczenia z wyboru w rozpatrywanych wskazaniach.

Dotychczas preparaty hydrokortyzonu były finansowane ze środków publicznych w drodze importu docelowego. Sprowadzenie preparatów generowało wyższe koszty niż wnioskowany lek, więc zmiana kategorii dostępności refundacyjnej może wpłynąć na obniżenie kosztów terapii w grupie pacjentów



stosujących lek importowany. Natomiast z uwagi na fakt, że terapia nie była dotychczas dostępna powszechnie w refundacji należy w pierwszej kolejności wziąć pod uwagę wydatki na refundację przedmiotowej terapii prognozowane w scenariuszu maksymalnym.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: 30%; w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej dla hydrokortyzonu. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego dotyczy wskazań: leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

### **Problem zdrowotny**

Niewydolność kory nadnerczy (AI, z ang. *adrenal insufficiency*) to zespół objawów klinicznych spowodowany długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, głównie kortyzolu. Pierwotna niewydolność kory nadnerczy występuje w przypadku uszkodzenia nadnerczy, o niewydolności wtórnej mówi się gdy jest ona wynikiem nieprawidłowej funkcji przysadki mózgowej.

Rozpowszechnienie pierwotnej AI szacuje się w Europie na 93–144 przypadków na milion osób, zaś zapadalność określana jest na 4,4–6 nowych przypadków na milion osób na rok. Rozpowszechnienie wtórnej AI wynosi 150–280 przypadków na milion osób, a zapadalność – 20 przypadków na milion osób na rok. Dla obu typów AI szacuje się maksymalne rozpowszechnienie 4,24 przypadki na 10 000 osób, z tego też powodu AI zaliczana jest do chorób rzadkich. Oba typy AI występują częściej u kobiet. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odpowiadających populacji polskiej. W przypadku uwzględnienia przedstawionych powyżej współczynników dla populacji polskiej chorobowość AI wyniosłaby od ok. 9 do ok. 16 tys. osób.

Większość (80–90%) rozpoznanych przypadków spowodowana jest pierwotną AI (choroba Addisona), czyli przewlekłym, autoimmunologicznym zapaleniem nadnerczy. Do innych czynników przyczyniających się do rozwoju choroby zalicza się m.in. gruźlicę i inne choroby zakaźne, nowotwory (w przypadku zajęcia obu nadnerczy i zniszczenia ~90% tkanki kory nadnerczy), obustronną adrenalektomię, adrenoleukodystrofię, inne zaburzenia wrodzone, polekowe zmniejszenie syntezy hormonów.

Głównymi przyczynami wywołującymi wtórną AI to hamowanie zwrotne hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, z ang. *adrenocorticotropic hormone*) w toku przewlekłej korykoterapii, interwencje lecznicze w guzach przysadki i w okolicy przysadki oraz autoimmunizacja.

Objawy i obraz kliniczny AI związane są z niedoborem hormonów kory nadnerczy, w tym głównie kortyzolu. Metaboliczne działanie kortyzolu obejmuje gospodarkę węglowodanową, białkową i tłuszczową oraz wodno-elektrolitową.

Nieleczona AI prowadzi do śmierci. W przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia substytucyjnego nie powinna ona wpływać na długość życia.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w ramach finansowanych ze środków publicznych leków nie ma żadnego produktu leczniczego stosowanego w rozpoznaniu pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy zawierającego hydrokortyzon do podawania doustnego .

Na liście refundowanych produktów leczniczych znajdują się leki zawierające dexamethasonum, methylprednisolonum, prednisolonum, prednisonum i triamcinolonum stosowane w chorobach reagujących na leczenie glikokortykosteroidami do których zalicza się pierwotną i wtórną niewydolność kory nadnerczy.

Odnalezione wytyczne wskazują na stosowanie doustnego hydrokortyzonu w substytucyjnym leczeniu glikokortykosteroidowym AI. Hydrokortyzon lub octan kortyzonu są jedynymi glikokortykosteroidami zalecanymi u pacjentów w okresie wzrostu. Pacjenci dorośli mogą także przyjmować:

- octan kortyzonu: jako lek pierwszego wyboru lub u pacjentów preferujących pojedyncze przyjęcie leku zamiast wielokrotnego w ciągu dnia;
- długodziałające glikokortykosteroidy;
- prednizon, prednizolon lub deksametazon;
- prednizolon u pacjentów, którzy nie chcą przyjmować leku wielokrotnie w ciągu dnia lub u których występują duże dobowe wahania energii i samopoczucia.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Substancją czynną leku Hydrocortisonum-SF jest hydrokortyzon, farmaceutyczna postać kortyzolu, hormonu kortykosteroidowego wydzielanego przez korę nadnerczy. Kortyzol wiąże się z receptorem glikokortykoidowym, wywiera szeroki wpływ na metabolizm, układ odpornościowy (działanie przeciwwzapalne) i gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu.

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

#### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności hydrokortyzonu oparto na wynikach 5 badań klinicznych: Benson 2012, Koetz 2012, Bleicken 2008, Jódar 2002, Valero 1994 które odpowiadają celowi analizy i analizowanemu problemu decyzyjnemu

- Badanie Benson 2012 – randomizowane badanie kliniczne (metoda randomizacji – losowy przydział do określonych schematów leczenia), nie określono hipotezy badania, w skali Jadad badanie oceniono na 3/5 pkt (brak zaślepienia). Okres obserwacji trwał 12 tygodni, okres leczenia wyniósł 4 tygodnie. Lek/placebo podawano w 4 porach dnia (7, 12, 15, 18 godz.)

w 3 schematach (schemat 1 : hydrokortyzon 10 mg – placebo - hydrokortyzon 5 mg-placebo; schemat 2: hydrokortyzon 10 mg – hydrokortyzon 5 mg – placebo – hydrokortyzon 5 mg; schemat 3: prednizon 5 mg- placebo – placebo – placebo). Pacjenci z wtórną AI (18 osób) przyjmowali w losowej kolejności 3 schematy dawkowania, każdy ze schematów był przyjmowany przez 4 tygodnie. Uczestnicy mieli od 18 do 75 lat i byli to chorzy z wtórną niewydolnością kory nadnerczy po operacji przysadki. Liczba osób chorych z AI objętych leczeniem wyniosła 18, grupa kontrolna składająca się z chorych po operacji przysadki bez AI wyniosła 20 osób, grupa kontrolna zdrowych ochotników wyniosła 21 osób. W badaniu poszczególne punkty końcowe takie jak : ocena jakości życia, uczucie przygnębienia, czujność, samopoczucie, zadowolenie z leczenia oceniano za pomocą różnych kwestionariuszy lub skal.

- Badania o niższej wiarygodności: Koetz 2012, Bleicken 2008, Jódar 2002, Valero 1994 porównujące wnioskowaną interwencję z prednizonem i prednizolonem zostały odnalezione w trakcie prac Agencji nad wnioskiem:
  - Koetz 2012 to badanie prospektywne, przekrojowe, w którym porównywano stosowanie hydrokortyzonu i prednizolonu u pacjentów poniżej 18 roku życia. Celem badania była ocena redukcji mineralnej gęstości kości u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy i wrodzonym przerostem nadnerczy przy stosowaniu niższych dawek glikokortykosteroidów; ocena wpływu terapii glikokortykosteroidami na mineralną gęstość kości pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Grupa pacjentów przyjmujących hydrokortyzon wyniosła 27 osób, prednizolon przyjmowało 25 pacjentów. Punktem końcowym badania była mineralna gęstość kości. Dawki hydrokortyzonu wynosiły 10–30 mg, średnia  $\pm$  SD:  $20,6 \pm 4,9$  mg; a prednizolonu dawka  $\pm$  SD:  $5,45 \pm 0,95$  mg.
  - Bleicken 2008 to badanie prospektywne, przekrojowe, którego celem było wskazanie różnic w subiektywnej ocenie stanu zdrowia pacjentów z niewydolnością kory nadnerczy (pierwotną lub wtórną) w zależności od przyjmowanych kortykosteroidów. Stosowane leczenie obejmowało podawanie hydrokortyzonu, prednizolonu lub octanu kortyzolu. Chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy przyjmujących hydrokortyzon było 200, octanu hydrokortyzonu 12 i prednizolonu 21. Pacjentów z wtórną niewydolnością kory nadnerczy przyjmujących hydrokortyzon było 148, octan hydrokortyzonu stosowało 7 osób i prednizolon używało 40 osób. Ocenianym punktem końcowym była ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36. Średni wiek pacjentów był zbliżony i wynosił około 50 lat.
  - Jódar 2002 to badanie przekrojowe, w którym stosowano hydrokortyzon w dawce 30 mg/dzień lub prednizon w dawce 7,5 mg/dzień u chorych z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (choroba Addisona). Grupa przyjmujących hydrokortyzon wynosiła 17 osób, a prednizon stosowało 8 osób. W badaniu oceniano mineralną gęstość kości i poziom markerów biochemicznych metabolizmu kości.
  - Valero 1994 jest badaniem przekrojowym, w którym pacjenci z chorobą Addisona (pierwotna niewydolność kory nadnerczy) przyjmowali hydrokortyzon (30 mg/dzień) lub prednizon (7,5 mg/dzień). Hydrokortyzon przyjmowało 21 pacjentów, a prednizon 9. Grupa kontrolna składała się z 673 kobiet i 442 mężczyzn. Ocenianym punktem końcowym było określenie mineralnej gęstości kości.

### Skuteczność

W badaniu Benson 2012 zaobserwowano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

- Jakość życia wg skali SF-36 - funkcjonowanie fizyczne, w porównaniu schematu 1 z 2 i w porównaniu 1 z 3 ( $<0,05$ ), a to oznacza większą korzyść wynikającą ze stosowania hydrokortyzonu w schemacie 1 (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo) vs hydrokortyzonu w schemacie 2 (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 1 (hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 10 mg, placebo, hydrokortyzon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo) vs prednizonu w schemacie 3 (prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo).
- Samopoczucie w skali Bf-S (godzina 18:00) w porównaniu schematu 1 z 2 i w porównaniu 2 z 3 ( $<0,05$ ), uzyskany wynik wskazuje na korzyść hydrokortyzonu w 1 schemacie w porównaniu do schematu 2, oraz na niekorzystny wynik dla hydrokortyzonu w schemacie 2 (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 3 (prednizon w postaci kapsułek w dawce 5 mg, placebo, placebo, placebo).

W badaniu Benson 2012 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi schematami w zakresie:

- W zakresie oceny jakości życia w skali SF-36:
  - Funkcjonowanie fizyczne pomiędzy schematem 2 i 3
  - Poczucie zdrowia psychicznego
- Globalnego wskaźnika natężenia objawów (GSI) w skali BSI
- Samopoczucia w skali Bf-S (godzina 18:00) (pomiędzy schematami 1 i 3)
- Czujności w skali SSS (w godzinach 7, 12, 15, 18, 22)
- Zadowolenia z leczenia w skali VAS

W badaniu Bleicken 2008 pacjenci dokonywali subiektywnej oceny swojego stanu zdrowia za pomocą 3 kwestionariuszy (SF-36, HADS, GBB-24). Za wyjątkiem punktu końcowego „Ból ciała” z kwestionariusza SF-36 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy stosowaniem hydrokortyzonu i prednizonu. Jakość życia związana z bólem ciała była istotnie statystycznie rzadziej raportowana u pacjentów przyjmujących hydrokortyzon. 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.

### Bezpieczeństwo

W zakresie bezpieczeństwa odnaleziono badania w których porównuje się wnioskowaną technologię z komparatorem w zakresie wpływu stosowanych terapii na gęstość mineralną kości i występowanie osteoporozy u pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy (Koetz 2012, Jódar 2002, Valero 1994).

W badaniu Koetz 2012 zaobserwowano, 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 i korzystne dla pacjentów otrzymujących hydrokortyzon w porównaniu z grupą leczoną prednizonem. W ocenianych markerach metabolizmu kości zaobserwowano IS wyższy poziom osteokalcyny i wskaźnika CTX w grupie hydrokortyzonu vs prednizonu (oznacza to niekorzystny wpływ hydrokortyzonu, należy jednak mieć na uwadze że nie znaleziono różnic w poziomie wskaźnika NTX).

W badaniach Jódar 2002 i Valero 1994, które dotyczyły pacjentów z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy nie zaobserwowano IS różnic w zakresie średniej gęstości masy kostnej (BMD) w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w proksymalnej kości udowej i w części dystalnej kości promieniowej (w badaniu Jódar 2002 - za pomocą wskaźnika Z-score) w średniej gęstości masy kostnej w g/cm<sup>2</sup> (BMD) w badaniu Valero 1994.

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 lezonej prednizonem.

Dodatkowo w ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badania Sarafoglou 2014 dotyczącego leczenia hydrokortyzonem 104 chorych dzieci z wrodzonym przerostem nadnerczy. Średnia dawka hydrokortyzonu w okresie wzrostu wyniosła 18,9 ± 5,6 mg/m<sup>2</sup>/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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Hydrocortisonum-SF działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie stosowania tego leku oraz ich występowanie zależy od dawki i czasu trwania leczenia, w związku z czym nie określono częstości wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w zakresie bardzo często, często, itd.

Działania niepożądane, zaburzenia występujące w trakcie terapii hydrokortyzonem dotyczą:

- krwi i układu chłonnego: leukocytoza,
- układu immunologicznego: nadwrażliwość,
- układu endokrynologicznego: 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,
- 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,
- zaburzeń psychicznych: 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,
- układu nerwowego: napady drgawek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego z tarczą zastoinową (rzekomy guz mózgu) występujące zazwyczaj po zakończeniu leczenia, zawroty głowy, bóle głowy, złe samopoczucie,

- narządu wzroku: zaćma podtorebkowa tylna, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, tarcza zastoinowa, ścieńczenie rogówki lub twardówki, zaostrenie zakażeń wirusowych w obrębie oka, jaskra, wytrzeszcz,
- układu krążenia: pęknięcie serca po niedawno przeżytym zawale serca, zastoinowa niewydolność serca u osób z czynnikami ryzyka,
- naczyniowe: zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, nadciśnienie tętnicze,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: czkawka,
- 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,
- skóry i tkanki podskórnej: opóźnienie gojenia się ran, cienka, delikatna skóra, wybroczyny i wylewy krwawe, rumień, rozstępy, teleangiektazje, trądzik, nadmierne pocenie się, zmniejszenie reakcji w testach skórnych, inne reakcje skórne, takie jak alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy,
- 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.

Na niepewność wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Pierwotnie wybrany komparator był tożsamy z ocenianą technologią. Wnioskodawca jako komparator wskazał hydrokortyzon, wybór powyższy poparł opiniami ekspertów, według których lekarze preferują leczenie prowadzone za pomocą nierefundowanego preparatu hydrokortyzonu, a nie dostępnymi, refundowanymi lekami w tych wskazaniach. Powyższa opinia jest niewłaściwa ze względu na wymóg wynikający z zapisów ustawy, na podstawie których, właściwymi komparatorami w pierwszej kolejności powinny być technologie obecnie refundowane. W związku z powyższym, przeprowadzona analiza wnioskodawcy jest niewłaściwa, ponadto wnioskodawca nie dokonał uzupełnień w tym zakresie.
- Brak jest randomizowanych badań wysokiej jakości porównujących efektywność kliniczną stosowania hydrokortyzonu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi pod względem klinicznych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizowanej jednostki chorobowej. Badanie Benson 2012 – jedyne badanie RCT dołączone do analizy, bez podanej hipotezy badania- nie zawiera okresu wymywania leku po stosowaniu poszczególnych schematów dawkowania, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki. Ponadto, w badaniu Benson 2012 okres stosowania poszczególnych schematów dawkowania był krótki - wynosił 4 tygodnie.
- Zastosowane dawki porównywanych technologii – hydrokortyzonu i prednizonu w badaniu Benson 2012 - nie są dawkami równoważnymi. . W związku z tym uzyskane wyniki należy traktować z dużą dozą ostrożności. W przytoczonym badaniu RCT hydrokortyzon podawano

pod inną postacią (kapsułki) niż wnioskowana. W pozostałych badaniach dawkowanie również odbiegało od wnioskowanego.

- Wszystkie badania przytoczone w analizie klinicznej charakteryzują się małymi grupami chorych przyjmujących wnioskowaną terapię.
- Odnalezione badania charakteryzują się miernymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa stosowanych terapii.
- Ocena bezpieczeństwa została oparta na wynikach badań, w których uczestniczyli pacjenci jedynie z pierwotną niewydolnością kory nadnerczy. Nie odnaleziono doniesień dla drugiego rozpatrywanego wskazania. W związku z tym nieznane są możliwe interakcje z innymi lekami, a także konsekwencje stosowania leku w ramach rutynowej praktyki klinicznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca we wnioskach refundacyjnych nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*) dla ocenianej technologii medycznej.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności terapii Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon) przeprowadzono względem innych produktów leczniczych zawierających kortykosteroidy dostępnych na polskim rynku: Hydrocortisonum Jelfa (hydrokortyzon, tabl. 20 mg), Cortef (hydrokortyzon, tabl. 10 mg), prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, deksametazon, triamcynolon. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych, analizę ilorazu kosztu i efektu, jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie przyjęto horyzont czasowy dożywności wynoszący 30,8794 lat, co odpowiada oczekiwanej długości życia pacjenta w analizowanej populacji od momentu zdiagnozowania choroby. Przeprowadzono dyskontowanie na poziomie stóp rocznych: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne takie jak: koszt stosowanych leków, koszt opieki wspomagającej lub dodatkowej opieki dla pacjentów wliczając w to koszt okresowych wizyt pacjenta w poradni, wymaganych dla



przepisania leków i oceny ich skuteczności. Dawkowanie hydrokortyzonu oparto na podstawie opinii ekspertów.

Analiza wykazała, że z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej koszty stosowania wnioskowanej technologii są:

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

Dodatkowo, dla perspektywy wspólnej wykazano, że koszty wnioskowanej technologii są mniejsze niż preparatu Hydrocortisonum Jelfa. Należy mieć jednak na uwadze, że powyższy produkt leczniczy nie jest refundowany.

Ceny progowe przy których koszt i wartość CER wnioskowanej technologii są takie same jak komparatorów wskazują na opłacalność wnioskowanej technologii względem preparatu Cortef, deksametazonu i triamcynolonu z perspektywy NFZ i wspólnej, a także na jej opłacalność względem Hydrocortisonum Jelfa z perspektywy wspólnej. Proponowana cena progowa zbytu netto [redacted] znajduje się powyżej wartości progowej względem prednizonu, prednizolonu i metyloprednizolonu.

Analiza wrażliwości wskazuje, że zmiana wnioskowania zachodzi w przypadku gdy zmieniają 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.

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy może mieć wpływ:

- przeprowadzona analiza wrażliwości nie uwzględniała wariantów skrajnych kosztów terapii z refundowanymi komparatorami, w związku z czym Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wnioskowanie na temat opłacalności Hydrocortisonum-SF względem technologii opcjonalnych przy przyjęciu najniższej ceny jednostkowej komparatorów zmienia się tylko w przypadku perspektywy wspólnej dla porównania z deksametazonem – cena progowa jest wówczas niższa niż wnioskowana cena zbytu netto [redacted].
- Analiza skuteczności wskazuje na brak wysokiej jakości dowodów naukowych umożliwiających ocenę różnic w efektach zdrowotnych ocenianych technologii.
- Wnioskowane wskazanie charakteryzuje się rzadkością występowania, brakuje wiarygodnych źródeł umożliwiających precyzyjne określenie kosztów opieki, dobowej dawki hydrokortyzonu, średniej długości trwania terapii substytucyjnej w warunkach polskich
- W analizach brano pod uwagę także koszty związane ze stosowaniem leku Cortef, nie zarejestrowanego w Polsce leku, który był dostępny w ramach importu docelowego.

**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. z 2015 r., poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących wyższości terapii hydrokortyzonem nad obecnie refundowanymi komparatorami, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W związku z powyższym oszacowano urzędową cenę zbytu za opakowanie Hydrocortisonum-SF, hydrocortisonum, tabletki, 10 mg zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Urzędowa ceny zbytu opakowania leku Hydrocortisonum-SF, hydrocortisonum, tabletki, 10 mg, przy których koszt jego stosowania nie jest wyższy niż koszt stosowania najtańszego leku będącego komparatorem (Medrol, tabl., 16 mg, 50 tabletek, methylprednisolonum) wynosi [REDACTED].

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii Hydrocortisonum-SF (10 mg hydrokortyzonu; 60 tabl.) w leczeniu substytucyjnym pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), świadczeniobiorcy oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy).

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

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

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy ma wpływ między innymi oszacowanie wielkości populacji. Ze względu na brak wiarygodnych źródeł, do wyliczeń użyto danych sprzedażowych hydrokortyzonu w Polsce. Należy mieć na uwadze, że takie postępowanie nie uwzględnia osób, które nie wdrożyły do tej pory leczenia z różnych przyczyn (nietolerancja dostępnych preparatów, ograniczone leczenie ze względu na brak refundowanych terapii). Ponadto preparaty z hydrokortyzonem mogą być stosowane w innych jednostkach chorobowych co sprawia, że uzyskane wyniki mogą nie przystawać do rzeczywistości. W analizie nie uwzględniono możliwości przejęcia rynku innych glikokortykosteroidów. Dodatkowo, analiza nie uwzględnia faktu, że wnioskowana technologia jest obecnie w Polsce dostępna (pełnopłatnie dla pacjenta), równocześnie w wyliczeniach uwzględnia się preparat Cortef, który nie jest już dostępny dla pacjenta (dotychczasowo był sprowadzany na drodze importu docelowego). W zakresie modelowania przyszłych scenariuszy nieuwzględnienie możliwości zastąpienia refundowanych glikokortykosteroidów przez wnioskowaną technologię stanowi ograniczenie analizy. Wobec powyższego przy planowaniu wydatków z tytułu refundacji przedmiotowej terapii w pierwszej kolejności warto brać pod uwagę scenariusz maksymalny.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania mające na celu zniwelowanie wydatków wynikających z refundowania preparatu Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon). Oba przedstawione rozwiązania opierają się na wprowadzeniu tańszych odpowiedników leków, którym wygasa ochrona patentowa. Pierwsza propozycja dotyczy preparatu Valcyte (walgancyklowir) i jego zamienników, których wprowadzenie ma doprowadzić do redukcji wydatków NFZ o 14 045 030 PLN. Druga propozycja polega na objęciu refundacją biopodobnych preparatów produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), ma to doprowadzić do uwolnienia środków pieniężnych w wysokości 10 067 033 PLN. Sumarycznie zaproponowane rozwiązania wygenerowałyby oszczędności w wysokości 24 112 063 PLN w 3 letnim horyzoncie czasowym. Przedstawiona kwota pokrywa koszty związane z refundacją rozpatrywanej technologii medycznej.

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono łącznie 6 wytycznych organizacji i towarzystw, dotyczących leczenia substytucyjnego w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Odnaleziono 2 wytyczne organizacji międzynarodowych (Endocrine Society 2010, CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology - LWPE/ESPE 2002), 3 wytyczne organizacji europejskich (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición 2014, Husebye 2014, Society for Endocrinology 2011), 1 wytyczne australijskie (The Royal Children's Hospital Melbourne 2011).

Wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują stosowanie doustnego hydrokortyzonu w substytucyjnym leczeniu glikokortykosteroidowym w niewydolności kory nadnerczy. Hydrokortyzon lub octan kortyzonu są jedynymi glikokortykosteroidami zalecanymi u pacjentów w okresie wzrostu.

Odnaleziono 1 francuską rekomendację refundacyjną HAS 2008 wraz z aktualizacją z 2013 r. dotyczącą wnioskowanego wskazania, która zaleca refundację we wnioskowanym wskazaniu.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 1.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1728.2015.BR), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Hydrocortisonum-SF, Hydrocortisonum, tabl., 10 mg, 60 szt., kod EAN:5909991218140 stosowanego w leczeniu substytucyjnym w pierwotnej i wtórnej niewydolności kory nadnerczy, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Hydrocortisonum-SF (hydrocortisonum), we wskazaniu: leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 4 września 2015 roku w sprawie oceny leku Hydrocortisonum-SF (hydrocortisonum), we wskazaniu: leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy.
2. Raport nr AOTMiT-OT-4350-21/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Hydrocortisonum-SF (hydrokortyzon) we wskazaniu: Leczenie substytucyjne w pierwotnej lub wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Analiza weryfikacyjna.